

Suplementação de ácidos graxos ômega-3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado

Omega-3 fatty acid supplementation, nutritional status and quality of life in patients with gastrointestinal cancer: double-blind, placebo-controlled, randomized study

Débora Caldas Marques¹, Maria Luiza Ferreira Stringhini², Nélida Antonia Schmid de Fornés³

DOI: 10.5935/2238-3182.20130007

RESUMO

Introdução: a caquexia do câncer é caracterizada pela perda ponderal, imunossupressão e está associada a pior prognóstico e qualidade de vida. **Objetivos:** avaliar o efeito da suplementação de ω -3 sobre o estado nutricional, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal. **Métodos:** o grupo placebo (P) (n=10) recebeu sete cápsulas de 1.000 mg de óleo de soja e o grupo suplemento (S) (n=11) sete cápsulas de 1.000 mg de óleo de peixe e linhaça contendo 214,3 mg de ácido eicosapentaenoico e 113,5 mg de docosahexaenoico, diariamente, por 14 dias. Foram avaliados peso, composição corporal, marcadores inflamatórios e imunológicos, capacidade funcional e qualidade de vida. **Resultados:** a média de variação de peso do grupo P antes e depois do tratamento foi de $-0,44 \pm 2,7$ kg e do grupo S foi de $0,07 \pm 1,4$ kg, sem diferença estatística. A média de IMC da amostra foi de $20,5 \pm 3,4$ kg/m². Houve significativa redução dos níveis séricos de proteínas totais (p=0,005) e albumina (p=0,011) para o grupo P; aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) (p=0,005) e redução da contagem total de linfócitos (p=0,037). Verificou-se aumento dos níveis séricos da transferrina do grupo S (p=0,010), bem como redução dos níveis de PCR (p=0,033) e da cortisolemia (p=0,020). Encontrou-se aumento para a Escala de Performance de Karnofsky (p=0,020) no grupo S. Não foram encontradas diferenças para *status* funcional, sintomas e saúde global. **Conclusões:** o presente estudo encontrou resultados que dão suporte à suplementação de ω -3 em Oncologia. No entanto, são necessárias mais investigações associando os ω -3 a outras estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Neoplasias Gastrointestinais; Caquexia; Suplementação Alimentar; Estado Nutricional; Qualidade de Vida; Ácido Eicosapentaenoico; Ácidos Docosa-Hexaenoicos.

ABSTRACT

Introduction: Cancer cachexia is characterized by weight loss, immunosuppression and is associated with worse prognosis and quality of life. **Objectives:** To evaluate the effect of ω -3 supplementation on nutritional status, functional capacity and quality of life of patients with gastrointestinal cancer. **Methods:** the placebo group (P) (n = 10) received seven 1,000 mg capsules of soybean oil and the supplement group (S) (n = 11) seven 1,000 mg capsules of fish oil and flaxseed containing 214.3 mg of eicosapentaenoic acid and 113.5 mg of docosahexaenoic acid daily for 14 days. We evaluated weight, body composition, inflammatory and immunological markers, functional capacity and quality of life. **Results:** The average weight variation of the P group before and after treatment was -0.44 ± 2.7 kg and of S group was 0.07 ± 1.4 kg, with no statistical difference. The average BMI of the sample was 20.5 ± 3.4 kg / m². There was a significant reduction of total serum protein (p = 0.005) and albumin (p = 0.011) in the P group; and an increase in levels of C-reactive protein (CRP) (p = 0.005) and decrease in total lymphocyte count (p = 0.037). An increase in serum transfer-

¹ Professora Auxiliar da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, GO – Brasil.
² Professora Adjunta da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO – Brasil.
³ Professora do Programa de Pós graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO – Brasil.

Apoio:
Vital Átman Ltda, CNPJ. 00.662.798/0001-37
Caixa Postal 26, Uchôa – SP – Brasil
CEP: 15890-000
Email: omegas@vitalatman.com.br

Recebido em: 23/01/2012
Aprovado em: 16/07/2012

Instituição:
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás
Goiânia, GO – Brasil

Autor correspondente:
Débora Caldas Marques
E-mail: deboramarcquesnut@yahoo.com.br

rin ($p = 0.010$) as well as a reduction in levels of CRP ($p = 0.033$) and cortisol ($p = 0.020$) were found in the S group. We found an increase for the Karnofsky Performance Scale ($p = 0.020$) in group S. No differences were found for functional status, symptoms, and overall health. Conclusions: The present study supports the supplementation of ω -3 in Oncology. However, more research is needed involving ω -3 and other therapeutic strategies.

Key words: Gastrointestinal Neoplasms; Cachexia; Supplementary Feeding; Nutritional Status; Quality of Life; Docosahexaenoic Acids; Eicosapentaenoic Acid.

INTRODUÇÃO

A caquexia do câncer é uma síndrome multifatorial, caracterizada pela perda de peso induzida por tumor, redução progressiva de massa magra e tecido adiposo, anorexia, imunossupressão e diminuição da capacidade funcional e está fortemente relacionada a pior prognóstico e diminuição da sobrevida nos pacientes. Pode acometer indivíduos com doença localizada ou metastática e parece não estar relacionada ao tamanho ou extensão, mas sim à biologia do tumor.¹⁻³

A síndrome possui caráter inflamatório, mediada principalmente pela indução da secreção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6), interferon- γ , fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator de indução de proteólise (PIF). A ação dessas citocinas resulta em diminuição da síntese proteica muscular, além de estimular a secreção de cortisol e catecolaminas. O quadro inflamatório gerado leva à depleção de tecido muscular e adiposo, incremento na gliconeogênese e no estado de hipercatabolismo.^{1,4,5}

A hipersecreção de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- α estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese proteica. Há aumento de proteínas de fase aguda positivas, como a proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, ceruloplasmina, glicoproteína e redução de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina, pré-albumina e transferrina, alterando o padrão de metabolismo dos nutrientes.⁶

Pacientes com cânceres do trato gastrointestinal alto, especialmente de estômago, esôfago e do pâncreas, são os que apresentam perda de peso com mais frequência e gravidade, acometendo de 30 a 80% dos indivíduos. A caquexia é a causa de morte imediata de 30 a 40% dos pacientes com câncer e pode ser responsável por importante redução na qualidade de vida, resposta diminuída à quimioterapia e toxicidade grave.³⁻⁸

Considerando a magnitude da caquexia neoplásica e a baixa eficácia das terapias medicamentosas

e nutricionais sobre o desenvolvimento da mesma, substâncias para o controle do processo de inflamação vêm sendo testadas com o intuito de melhorar o estado nutricional e qualidade de vida dos pacientes. Devido ao reconhecido potencial anti-inflamatório dos ácidos graxos ω -3, estes têm sido avaliados em ensaios com modelos animais e humanos na redução da perda de peso e modulação da resposta imunológica e inflamatória na caquexia.⁹⁻¹¹

A produção de citocinas pode ser regulada por meio dos ácidos graxos ω -3, em especial os ácidos eicosapentaenoico e docosahexaenoico. Eles são mobilizados da membrana celular e, subsequentemente, metabolizados em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos da série ímpar (PGE3, TXA3, LTB5), com potencial anti-inflamatório.^{6,11,12}

Foram conduzidos alguns estudos experimentais *in vitro* em cobaias e humanos, com o objetivo de avaliar os potenciais efeitos dos ácidos graxos ω -3 na caquexia gerada por diferentes tipos de câncer, na modulação do catabolismo e no desenvolvimento tumoral.⁹⁻¹⁷ Esses estudos diferem quanto à metodologia utilizada, amostragem, dose e tempo de suplementação, associação do ω -3 com agentes farmacológicos e nutricionais, sendo os resultados entre os estudos pouco concordantes, dificultando conclusões científicas de forte evidência.^{2,18}

Este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da suplementação de ácidos graxos ω -3 sobre o estado nutricional, qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer do trato gastrointestinal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho e sujeitos do estudo

Trata-se de estudo experimental, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, caracterizado pela avaliação dos efeitos dos ácidos graxos ω -3 sobre parâmetros antropométricos e bioquímicos do estado nutricional, indicadores de qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer gastrointestinal. Esse ensaio clínico foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Os indivíduos participantes do estudo foram adultos (≥ 18 anos) e idosos (≥ 60 anos) com diagnós-

tico de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares. Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados ou atendidos no Ambulatório de Oncologia Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG, Goiás, Brasil) no período de julho de 2010 a abril de 2011, que consentiram sua participação na pesquisa, totalizando a amostra de 21 indivíduos.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: diagnóstico confirmado de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares confirmado por exame radiológico e histológico ou citológico; perda de peso grave ($\geq 10\%$ do peso usual ou $\geq 5\%$ nos últimos três meses), expectativa de vida superior a dois meses, escala de desempenho de Karnofsky (KPS) igual ou superior a 30 (19). Os critérios de exclusão foram: idade <18 anos, IMC $\geq 25,0$ kg/m² sem perda de peso grave, incapacidade de discernimento, doenças/transtornos mentais, uso de marca-passo ou peças/próteses metálicas no corpo, pacientes em uso de terapia antineoplásica (químico e/ou radioterapia) ou que receberam essa terapia nas últimas quatro semanas, pacientes em uso de nutrição parenteral exclusiva, disfunções absorptivas graves, obstrução do acesso digestivo, edema ou distúrbios hidroeletrolíticos, pacientes em uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e pacientes em uso de suplementação de ácidos graxos ω -3 nas duas semanas anteriores ao estudo.

Protocolo de suplementação

A amostra foi dividida em dois grupos experimentais: grupo suplemento (S) – recebeu a suplementação diária de ácidos graxos ω -3 em cápsulas industrializadas de óleo de peixe e linhaça; grupo placebo (P) – recebeu, diariamente, cápsulas industrializadas contendo óleo de soja. Cada cápsula administrada ao grupo suplemento (S) possuía 1.000 mg de óleo de peixe e linhaça contendo 710 mg de ácidos graxos ômega-3, sendo 267 mg na forma ácido linolênico, 214,3 mg na forma ácido eicosapentanoico (EPA) e 113,5 mg na forma ácido docosahexanoico (DHA), conforme laudo técnico de análise do lote realizado

por cromatografia gasosa pela Faculdade de Engenharia de Alimentos da UNICAMP. Cada cápsula de placebo possuía 1.000 mg de óleo de soja, colorido artificialmente com o corante artificial amarelo crepúsculo para mais semelhança física com as cápsulas de suplemento, apresentando teores não significativos de EPA e DHA.²⁰

A suplementação teve duração de duas semanas. Para ambos os grupos, as cápsulas foram entregues ao cuidador e os mesmos foram orientados a fornecê-las aos pacientes duas vezes ao dia, sendo quatro cápsulas pela manhã e três cápsulas à tarde, no intervalo entre as refeições, ingeridas com água (no caso de via oral), ou misturadas à dieta enteral (no caso de dieta enteral exclusiva). A cada cuidador foi entregue um mapa de monitoramento diário do consumo de cápsulas, que foi devolvido à pesquisadora responsável ao final do esquema de suplementação para verificação da adesão do paciente ao estudo.

Variáveis socioeconômicas, clínicas, antropométricas e bioquímicas

Foram coletados os seguintes dados pessoais, socioeconômicos e do histórico médico dos indivíduos: idade, escolaridade em anos de estudo, renda *per capita* em dólares e tempo de diagnóstico do câncer (em dias). A avaliação antropométrica foi realizada no início e ao final do protocolo de suplementação. Foram realizadas as seguintes medidas antropométricas: peso (balança Tanita HD314 solar, 150 kg de capacidade e 100 g de precisão) e estatura (estadiômetro portátil Sanny ES-2060, 200 cm de capacidade e 0,5 cm de precisão), de acordo com as técnicas preconizadas pela World Health Organization²¹; cálculo e classificação do IMC para adultos segundo World Health Organization²²; e idosos, segundo Lipschitz *et al.*²³ Para aferição da composição corporal foi realizada a bioimpedância tetrapolar (BodyStat 1500), com os pacientes de bexiga vazia, sem edema ou distúrbio hidroeletrolítico.

A avaliação bioquímica foi realizada no início e ao final do protocolo de suplementação. Foram avaliados hemograma (série branca), contagem total de linfócitos (CTL), proteínas totais, albumina, transferrina, proteína C reativa e cortisolemia. As amostras de sangue venoso foram coletadas após jejum de 12 horas e analisadas pelo laboratório de análises clínicas do HC/UFG.

Capacidade funcional e qualidade de vida

A capacidade funcional dos indivíduos foi avaliada por meio da escala de desempenho de Karnofsky (KPS)¹⁹. A qualidade de vida dos pacientes foi medida pelo questionário *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30* versão 3.0, que foi preenchido no tempo zero e ao final do protocolo de suplementação pela pesquisadora responsável e conforme relato do paciente. Após o preenchimento, os escores da capacidade funcional, sintomas e saúde global foram calculados de acordo com as recomendações do manual da EORTC²⁴.

Análise estatística

O banco de dados foi elaborado no *software* Microsoft Excel (Versão 2007) e transcrito para o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL versão 17.0)*. Na análise foi empregada estatística descritiva, com variáveis expressas em média e desvio-padrão, frequências absolutas e relativas.

Adotou-se o teste de *Shapiro-Wilk* para avaliar a normalidade das variáveis numéricas. Para a comparação entre grupos (P e S) foi usado o teste de *Mann-Whitney* (amostras independentes) e para as comparações do tipo antes e depois, o teste de *Wilcoxon*. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Dos 30 pacientes que consentiram sua participação no estudo, 21 completaram as duas semanas do protocolo de suplementação. Entre os nove excluídos do ensaio clínico, dois foram a óbito, quatro não aderiram ao consumo das cápsulas e três não retornaram para reavaliação.

A amostra final ($n = 21$) foi composta de cinco mulheres e 16 homens, dos quais 10 tinham neoplasia de estômago, três de esôfago, cinco de vias biliares e três de pâncreas. A distribuição dos pacientes por tipo de neoplasia, grupo de tratamento e gênero encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, por tipo de neoplasia, grupo de tratamento e gênero. Goiânia, Goiás, 2011

Neoplasia Tipo (n)	Grupo de tratamento Tipo (n)	Masculino (n)	Feminino (n)
Estômago (10)	Placebo (5)	8	2
	Suplemento (5)		
Esôfago (3)	Placebo (2)	3	0
	Suplemento (1)		
Vias Biliares (5)	Placebo (2)	3	2
	Suplemento (3)		
Pâncreas (3)	Placebo (1)	2	1
	Suplemento (2)		
TOTAL (21)	Placebo (10)	6	5
	Suplemento (11)		

As características sociodemográficas e o tempo de diagnóstico dos participantes do estudo estão descritos na Tabela 2. Durante o estudo não foram relatadas reações adversas ou sintomatologia relacionada ao uso das cápsulas de placebo ou suplemento pelos pacientes.

Em relação à normalidade das variáveis, não apresentaram comportamento normal para o grupo placebo os parâmetros KPS (antes e depois do tratamento) e escala de capacidade funcional e sintomas (antes do tratamento). Para o grupo suplemento, não exibiram normalidade as variáveis %GC (após tratamento), peso gordo (antes do tratamento) e CTL (antes e depois do tratamento).

Tabela 2 - Características sociodemográficas e tempo de diagnóstico de pacientes atendidos no serviço de oncologia cirúrgica do Hospital das Clínicas. Goiânia, Goiás, 2011

Variável	Amostra total (n=21) Média ± DP	Placebo (n=10) Média ± DP	Suplemento (n=11) Média ± DP
Idade (anos)	66,4 ± 11,4	66,3 ± 11,7	66,6 ± 12,6
Escolaridade (anos de estudo)	2,4 ± 2,0	2,4 ± 1,8	2,4 ± 2,4
Renda per capita (dólares)	269,80 ± 144,10	325,41 ± 139,31	219,54 ± 155,28*
Tempo de diagnóstico (dias)	44 ± 34	39 ± 46	49 ± 14

*Diferença significativa entre as médias de renda per capita entre grupo P e S. $p = 0,048$

A amostra total (n=21) relatou média de peso anterior ao diagnóstico de $65 \pm 14,8$ kg que, quando comparada ao peso apresentado no início do estudo, teve perda ponderal média de $17 \pm 5,9\%$, considerada grave. A média de IMC da amostra foi de $20,5 \pm 3,4$ kg/m², sendo que, segundo a classificação do IMC por faixa etária (adultos e idosos), 57,1% da amostra apresentaram baixo peso, 33,3% eutrofia e 9,6% sobrepeso.

A média de perda de peso do grupo P após 14 dias de suplementação foi de $-0,4 \pm 2,7$ kg, com amplitude de $-4,1$ a $+3,2$ kg, e a média de ganho de peso do grupo S foi de $0,07 \pm 1,4$ kg, com amplitude de $-3,4$ a $+1,2$ kg, sem significância estatística. Porém, no grupo P, 70% dos pacientes perderam peso, 10% mantiveram e 20% ganharam, enquanto no grupo S 72% dos indivíduos ganharam e 27% perderam massa corporal. Ao comparar os grupos experimentais (grupo P, n=10) e (grupo S, n=11) não se verificaram diferenças estatisticamente significantes para as demais variáveis antropométricas e da composição corporal, conforme mostra a Tabela 3.

Além da perda ponderal grave, a amostra total (n=21) apresentou leve depleção proteica e imunológica, com média de níveis séricos de proteínas totais ao início do estudo de $5,9 \pm 1,1$ g/dL, níveis séricos de albumina de $3,4 \pm 0,6$ g/dL e média da CTL de $1.717,2 \pm 889,8$ cel/mm³. Em todos os pacientes da amostra constatou-se resposta inflamatória de fase aguda, com média dos níveis séricos de transferrina diminuídos ($170,8 \pm 77,6$ mg/dL) e média dos níveis séricos

de proteína C reativa aumentados ($21,7 \pm 14,9$ mg/dL), quando comparados aos valores de referência.

Comparando-se os grupos P e S entre si, os níveis de PCR do grupo S ao final do estudo foram significativamente menores ($p=0,006$) em comparação ao grupo P, indicando possível atenuação da atividade inflamatória naquele grupo (Tabela 3).

A análise dos dados intragrupos, após os 14 dias de suplementação, mostra que houve significativa redução dos níveis séricos de proteínas totais ($p=0,005$) e albumina ($p=0,011$) para o grupo P, o que se traduz por déficit proteico e aumento dos níveis de PCR ($p=0,005$), bem como redução da CTL ($p=0,037$). Para o grupo S, os níveis séricos de transferrina do grupo S aumentaram significativamente ($p=0,010$), bem como houve redução dos níveis de PCR ($p=0,033$) e cortisol ($p=0,020$), dados que sugerem atenuação da resposta inflamatória de fase aguda e estresse metabólico entre os pacientes.

Em relação à capacidade funcional, considerando-se os 21 pacientes incluídos na amostra, os mesmos apresentaram escore médio na escala de desempenho de Karnofsky de $54,2 \pm 14,6$, o que indica que eles requeriam ajuda frequente para realização de suas atividades diárias e tratamento médico especializado. Quanto à qualidade de vida, a amostra apresentou escores ao início do estudo de $66,3 \pm 15,9$ para as questões relacionadas ao *status* funcional; escore de $23,5 \pm 10,6$ para as questões envolvendo sintomas; e $58,8 \pm 22,4$ para as questões envolvendo a saúde global.

Tabela 3 - Variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes portadores de câncer gastrointestinal, por grupo de tratamento, ao início e ao final do protocolo de suplementação. Goiânia, Goiás, 2011

Variável	Grupo P			Grupo S		
	Antes	Depois	p*	Antes	Depois	p*
Peso (kg)	62,9 ± 15,5	62,5 ± 16,9	0,441	49,2 ± 10,1	49,3 ± 10,6	0,721
IMC (kg/m ²)	21,7 ± 4,1	21,5 ± 4,4	0,374	19,4 ± 2,4	19,4 ± 2,4	0,790
GC (%)	28,4 ± 8,6	27,9 ± 8,6	0,475	30,8 ± 9,9	32,2 ± 9,0	0,414
MM (%)	71,5 ± 8,6	72,6 ± 9,0	0,398	69,2 ± 9,9	68,2 ± 8,0	0,722
TMB (kcal/dia)	1390 ± 394,4	1405 ± 437	0,959	1155,8 ± 232,1	1155 ± 263,2	0,894
CTL (cel/mm ³)	1857,0 ± 607,6	1405,8 ± 441,2	0,037	1590,1 ± 1101,7	1871,1 ± 1168,7	0,062
PT (g/dL)	6,2 ± 1,0	5,7 ± 0,9	0,005	5,7 ± 1,2	5,9 ± 1,1	0,265
Albumina (g/dL)	3,5 ± 0,5	3,2 ± 0,6	0,011	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,6	0,798
Transf (g/dL)	191,4 ± 92,7	174,32 ± 89,2	0,203	163,7 ± 62,4	193,6 ± 82,4	0,010
PCR (g/dL)	19,7 ± 13,0	28,4 ± 9,3a	0,005	23,6 ± 16,8	17,4 ± 11,0b	0,033
Cortisol (g/dL)	15,4 ± 5,1	16,2 ± 4,8	0,241	19,9 ± 4,7	15,9 ± 4,2	0,020

* Teste de Wilcoxon

IMC= Índice de massa corporal; GC= Gordura corporal; MM= Massa magra; TMB= Taxa metabólica basal; CTL= Contagem total de linfócitos; PT= Proteínas totais; Transf= Transferrina; PCR= Proteína C Reativa; a,b= Diferença significante de PCR entre grupo P e S após o tratamento ($p=0,006$) (Teste de Mann-Whitney).

Não houve diferença estatisticamente significativa na capacidade funcional segundo a escala de Karnofsky comparando-se os grupos de tratamento (análise intergrupos); porém, considerando-se a análise após a suplementação, houve significativo aumento ($p=0,020$) para essa escala no grupo S, indicando melhora da capacidade funcional. Este achado sugere melhora da capacidade de realização das atividades diárias, menos dependência de terceiros e menos necessidade de cuidados médicos frequentes. Quanto à qualidade de vida, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para os escores analisados (*status* funcional, sintomas e saúde global) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou como desfecho principal o efeito dos ácidos graxos ω -3 sobre o peso, composição corporal e *status* bioquímico de pacientes com câncer gastrointestinal e como desfecho secundário o efeito sobre a capacidade funcional e qualidade de vida dos mesmos. Uma visão geral do trabalho demonstra que, com o consumo do óleo de peixe e linhaça, rico em ω -3, foram notados alguns benefícios relevantes para os pacientes oncológicos com caquexia, em especial em parâmetros bioquímicos que são modificados em curto prazo de tempo.

Houve redução dos níveis de transferrina, proteína C reativa e cortisol, resultados que sugerem que os ácidos graxos ω -3 foram capazes de atenuar a resposta inflamatória e o catabolismo dos pacientes oncológicos. Também foi encontrada melhora da capacidade funcional aferida pela escala de desempenho de Karnofsky, indicando menos dependência de terceiros na realização de atividades diárias e menos necessidade de cuidados médicos intensivos pelos pacientes.

A média da perda de peso anterior à doença da amostra avaliada foi semelhante à de outros estudos,

como o de Barber *et al.*²⁵, que encontraram média de perda ponderal de 11,8% para o grupo não tratado e 17,9% para o grupo que recebeu óleo de peixe; e como o de Gogos *et al.*²⁶, que obtiveram 13,3% para o grupo suplemento e 14,6% para o grupo placebo. Esses achados acusam que o paciente oncológico exibe perda de peso grave, comumente associada à alteração da composição corporal, perda de massa magra, com consequente redução da capacidade funcional e qualidade de vida.

No tocante à média do IMC inicial dos 21 pacientes, esse dado é semelhante ao da maioria dos estudos encontrados na literatura: Fearon *et al.*¹⁵ (IMC=21,9 \pm 0,4 kg/m²), Fearon *et al.*¹⁶ (IMC= 20,9 kg/m²), Person *et al.*²⁷ (IMC=21,3 \pm 4,4 kg/m²), Nakamura *et al.*²⁸ (IMC=19,0 \pm 8,0 kg/m²), Moses *et al.*²⁹ (IMC=20,0 kg/m²) e Burns *et al.*¹⁴ (IMC= 21,0 kg/m²).

Apesar de não encontradas diferenças estatísticas significantes para o peso, constatou-se que neste estudo o consumo do suplemento foi capaz de estabilizar a perda ponderal, enquanto o grupo que recebeu placebo continuou com a redução progressiva da massa corporal. A estabilização da perda de peso dos pacientes verificada neste trabalho também foi observada por Burns *et al.*¹⁴ em indivíduos com tumores sólidos generalizados, consumindo 7,7 g de EPA + 2,8 g de DHA em cápsulas por um a dois meses e por Fearon *et al.*¹⁵ utilizando suplemento enriquecido com EPA e antioxidantes por oito semanas em pacientes com neoplasia pancreática. Entretanto, Barber *et al.*^{25,30} apuraram significativa ganho de peso em três a sete semanas de suplementação, utilizando dosagens de 2 g de EPA/dia. Ressalta-se que apenas o último estudo teve grupo-controle e que a dosagem e o tempo de suplementação foram superiores aos do presente estudo. Em outro trabalho randomizado e duplo-cego de Fearon *et al.*¹⁶, em que se forneciam 2 g de EPA/dia para pacientes com tumores generalizados, não foram encontradas diferenças significantes no peso e massa magra, resultado que pode ser atribuído ao perfil heterogêneo de tipo e estágio de neoplasia dos pacientes.

Tabela 4 - Escores de capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes portadores de câncer gastrointestinal, por grupo de tratamento, ao início e ao final do protocolo de suplementação. Goiânia, Goiás, 2011

Variável	Grupo P			Grupo S		
	Antes	Depois	p*	Antes	Depois	p*
Escala de Karnofsky	58,0 \pm 16,2	57,0 \pm 15,6	0,564	50,9 \pm 13,0	57,2 \pm 15,5	0,020
Status funcional	66,8 \pm 18,0	60,8 \pm 26,4	0,314	65,6 \pm 13,7	69,2 \pm 21,0	0,266
Sintomas	23,1 \pm 11,7	28,7 \pm 15,6	0,201	25,64 \pm 11,0	18,6 \pm 9,3	0,075
Saúde global	55,8 \pm 18,0	55,8 \pm 30,6	0,952	56,1 \pm 31,4	62,9 \pm 24,8	0,256

* Teste de Wilcoxon.

Sugere-se que o ω -3 foi capaz de atenuar a resposta de fase aguda e estresse metabólico dos pacientes, o que se traduz pela redução nos níveis de transferina, PCR e cortisol no grupo que recebeu o óleo de peixe. Corroborando esses achados, Barber *et al.*^{25,30} registraram aumento da produção de proteínas de fases agudas negativas (albumina, pré-albumina e transferrina) e redução da cortisolemia. Fearon *et al.*¹⁶ não detectaram diferenças nos níveis séricos de albumina entre os grupos placebo, 2 g/dia EPA e 4 g/dia EPA.

Houve significativa redução da reserva imunológica celular do grupo P, avaliada pela CTL, bem como tendência a aumento ($p=0,062$) do mesmo parâmetro para o grupo S. Esse achado pode indicar um possível efeito do suplemento sobre o *status* imunológico do paciente oncológico, inibindo a imunossupressão característica da caquexia. Gogos *et al.*²⁶ constataram efeitos positivos da suplementação de 18 g/dia de ω -3 + 200 mg de vitamina E sobre a imunidade celular de pacientes com neoplasias generalizadas. Salienta-se a elevada dosagem utilizada nesse estudo, bem como a diversidade de quadros clínicos dos pacientes incluídos na amostra. Nakamura *et al.*²⁸, fornecendo 1.000 mL/dia de suplemento enriquecido com ω -3 por cinco dias para pacientes oncológicos pré-cirúrgicos, observaram melhora da resposta imunológica pré e pós-operatória no grupo suplementado, bem como diminuição de complicações pós cirúrgicas.

E relação à escala de desempenho de Karnofsky (KPS), neste estudo foi verificado significativo aumento da mesma, indicando mais capacidade funcional para o grupo que recebeu óleo de peixe e linhaça. Resultados semelhantes foram acusados por Barber *et al.*²⁵ e Gogos *et al.*²⁶, que referiram média de KPS de $51,0 \pm 3,0$ para o grupo placebo e $54,0 \pm 2,0$ para o grupo suplemento. Tais resultados discordaram dos obtidos por Bruera *et al.*¹³, que não encontraram diferenças significativas no KPS.

Barber *et al.*^{25,30}, Burns *et al.*¹⁴, Fearon *et al.*¹⁵, Fearon *et al.*¹⁶ e Persson *et al.*²⁷ encontraram diferenças significantes nos escores de aferição da qualidade de vida de pacientes suplementados com ω -3, com incremento principalmente no apetite e na redução de sintomas. Os melhores escores são encontrados em indivíduos que sofreram ganho de peso e aumento de massa magra. Em discordância com os dados da literatura, este estudo não encontrou diferenças significativas nos escores de avaliação de sintomas, como cansaço, fraqueza, queixas algicas, bem como diferenças na saúde global dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caquexia é uma síndrome de grande relevância clínica e importante preditor de mortalidade, contribuindo também para a redução da qualidade de vida nos estágios avançados do câncer. Tendo em vista que o tratamento nutricional e medicamentoso convencional apresenta baixa efetividade no manejo da caquexia, a suplementação de ácidos graxos ω -3 parece atuar como coadjuvante no tratamento dessa síndrome, de maneira efetiva.

Os estudos encontrados ainda são controversos e somente dão suporte ao uso da suplementação para pacientes com câncer do trato digestivo alto, com doença avançada. A presente pesquisa obteve resultados que reforçam o uso da suplementação de ácidos graxos ω -3 em Oncologia. No entanto, são necessárias mais investigações associando os ω -3 a outras estratégias terapêuticas, nutricionais ou medicamentosas, avaliando a eficácia dos mesmos em diferentes tipos e estágios do câncer, em diferentes dosagens, por tempo mínimo de suplementação de quatro semanas, para que se obtenha efetivo benefício sobre o peso e composição corporal, parâmetros que se modificam em mais longo prazo. Também devem ser avaliadas a tolerância e a aceitação dos pacientes à suplementação dos ácidos graxos ômega-3 via cápsulas por longos períodos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à equipe de cirurgia oncológica, na pessoa da Dr^a. Fátima Mrué, pelo incentivo e colaboração no estudo; à Nut. Ms. Ana Paula Rodrigues, pela colaboração nas análises estatísticas; à Prof. Dr^a. Juliana da Cunha, pelas sugestões; e à Vital Atman Ltda., nas pessoas do Sr. Flávio Vera e Larissa Marin, pelo apoio à pesquisa e patrocínio.

Declaramos não haver conflitos éticos e de interesse relacionados a esta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:735-43.
2. Dewey A, Baughan DA, Dean C, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 24:1-33.

3. Fox KM, Brooks JM, Shrivanthi RG, Markus R, Chiou CF Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol*. 2009; 1:1-7.
4. Harle L, Brown T, Iaheru D, Dobs AS. Omega-3 fatty acids for the treatment of cancer cachexia: issues in designing clinical trials. *J Alter Compl Med*. 2005; 11:1039-46.
5. Heber D, Tchekmedyan NS. Cancer anorexia and cachexia. In: Heber D, editor. *Nutritional Oncology*. London: Elsevier; 2006. p.645-59.
6. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr*. 2006; 19:611-21.
7. Schattner MS, Shike M. Suporte nutricional do paciente com câncer. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B et al, editores. *Nutrição moderna na saúde e na doença*. São Paulo: Manole; 2009. p.1382-407.
8. Haeling SV, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cach Sarc Mus*. 2010; 1(1):1-5.
9. Baracos VE, Mazurak VC, Ma DW. n-3 polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. *Nutr Res Rev*. 2004; 17:177-92.
10. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer letters*. 2008; 269:363-77.
11. Giacosa A, Rondanelli M. Fish oil and treatment of cancer cachexia. *Genes Nutr*. 2008; 3:25-8.
12. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A et al. n-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of literature. *Br J Nutr*. 2007; 97:823-31.
13. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2003; 21:129-34.
14. Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Hohl RJ, Atkins JN, et al. Phase II Study of High-Dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer*. 2004; 101:370-8.
15. Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003; 52:1479-86.
16. Fearon KCH, Barber MD, Moses AGW, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3401-7.
17. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, Fearon KCH. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition*. 1996; 12 Suppl:S27-30.
18. Agency for Healthcare Research and Quality. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer. Summary: Evidence Report/Technology Assessment. n. 113. Rockville, MD; 2005.
19. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver IG, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948; 1:634-56.
20. Campos PRB. Acidólise enzimática de óleo de soja para obtenção de triacilgliceróis estruturados funcionais [dissertação]. Bragança Paulista: Universidade São Francisco; 2010.
21. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of antropometry Geneva: WHO; 1995. 452 p. WHO Technical Report Series 854.
22. World Health Organization. Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; WHO; 2000. p.241-3. WHO Technical Report Series, 894
23. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care*. 1994; 21:55-67.
24. Aaronson, NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez, NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Can Inst*. 1993; 85:365-76.
25. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Can*. 1999; 81:80-6.
26. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. A randomized control trial. *Cancer*. 1998; 82:395-401.
27. Persson C, Glimelius B, Ronnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition*. 2005; 21:170-8.
28. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, Hamada N, Sakata R, Yamada K. Influence of preoperative administration of ω-3 fatty acid enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutrition*. 2005; 21:639-49.
29. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Can*. 2004; 90:996-1002.
30. Barber MD, Fearon KCH, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer*. 2001; 40:118-24.