

Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 em mulheres com câncer de mama: uma revisão da literatura

Effects of omega-3 fatty acids in women with breast cancer: a review of the literature

Beatriz Ferreira Biangulo¹
Raquel Rodrigues Gomes¹
Renata Costa Fortes¹

RESUMO

Objetivos: Investigar, na literatura, os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 (AGs ω -3) na prevenção e no tratamento do câncer de mama feminino.

Métodos: Trata-se de uma revisão da literatura, utilizando-se artigos indexados nas bases de dados Medline, Lilacs, Scielo e Google *scholar*, com ênfase nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados estudos experimentais, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0.05$.

Resultados: Estudos demonstram que o consumo regular de AGs ω -3 é capaz de reduzir a incidência de tumores mamários femininos induzidos experimentalmente. Em humanos e em animais de laboratório, pesquisas têm vinculado o alto consumo de peixes (ou óleo de peixe) na redução do risco de desenvolvimento do câncer de mama feminino e sugerem que a ingestão mais apropriada está na proporção de 2:1 (de ômega-6 para ômega-3). Ensaio clínico com intervenções dietéticas com o objetivo de prevenir ou tratar o câncer devem ser cuidadosamente projetados para superar essas limitações e proporcionar uma ótima relação de ácidos graxos ômega-6 para ômega-3.

Conclusão: Os estudos sobre a prevenção do câncer de mama e os mecanismos de ação dos AGs ω -3 ainda são inconclusivos, porém, a maioria das evidências científicas demonstrou que a suplementação ou ingestão de ω -3 está associada a menores incidências de tumores malignos mamários. Entretanto, mais estudos controlados e randomizados são necessários para elucidar os reais efeitos dos AGs ω -3 na carcinogênese mamária, a dosagem adequada e o seu mecanismo de ação.

Palavras-chave: Câncer de mama; Ácidos graxos ômega-3; Ácidos graxos poliinsaturados; Dieta.

¹Departamento de Nutrição, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, Brasília-DF, Brasil.

Correspondência
Raquel Rodrigues Gomes
QMS 44, lote 01, apartamento 103,
Sobradinho II-DF. 73080-240, Brasil.
raquelrg.03@gmail.com

Recebido em 25/março/2010
Aprovado em 26/maio/2010

ABSTRACT

Objectives: To investigate, in literature, the effects of omega-3 fatty acids (ω -3 FAs) in the prevention and treatment of female breast cancer.

Methods: This is a review of the literature, using indexed articles in Medline, Lilacs, SciELO and Google scholar database, with emphasis in the last five years, in Portuguese, English and Spanish languages. We selected experimental studies, clinical trials, observational, epidemiological, among others, followed by treatment with a statistical significance of $p < 0.05$.

Results: Studies show that regular consumption of ω -3 FAs is able to reduce the incidence in experimentally induced female breast tumors. In humans and laboratory animals, research has linked the high consumption of fish (or fish oil) to the reduction of the risk in developing female breast cancer and it is suggested that the more appropriate intake ratio is of 2:1 (omega-6 to omega-3). Clinical trials with dietary interventions aimed at preventing or treating cancer should be carefully designed to overcome these limitations and provide an optimal ratio percentage of omega-6 to omega-3.

Conclusion: The studies on breast cancer prevention and the ω -3 FAs mechanisms of action are still inconclusive, but most of the scientific evidence has shown that supplement or intake of ω -3 is associated to lower incidences of malignant breast tumors. However, more randomized controlled trials are needed to elucidate the actual effects of ω -3 FAs in breast carcinogenesis, the proper dosage and its mechanism of action.

Key words: Breast cancer; Omega-3 polyunsaturated fatty acids; Diet.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é apontado como a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo, tornando-se um importante problema de saúde pública. É o tipo que mais mata mulheres no Brasil, e foram estimados no país cerca de 50 mil novos casos até o final de 2009. Nas décadas de 60 e 70, observou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos registros de câncer de base populacional em diversos continentes¹.

No Brasil, a maioria dos casos de câncer de mama é detectada em estádios avançados da doença, o que implica no tratamento mais radical das neoplasias malignas que inclui quimioterapia, radioterapia e/

ou cirurgia². Esses tratamentos convencionais são os únicos tidos como comprovadamente eficazes no tratamento do câncer. Porém, eles são muito agressivos ao organismo devido aos efeitos colaterais indesejáveis, tornando o paciente cada vez mais susceptível às infecções com consequente piora na qualidade de vida do mesmo^{3,4}.

As formas mais eficazes na prevenção ou na detecção precoce do câncer de mama são o exame clínico da mama e a mamografia, porém, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) não estimula o auto-exame das mamas como única técnica para essa detecção. Pesquisas sugerem que o autoexame das mamas não é suficiente para o rastreamento e não

contribui para a diminuição da mortalidade por câncer, portanto nada substitui o exame físico realizado por um profissional de saúde qualificado⁵.

Apesar de o diagnóstico na maioria dos casos ser tardio, novos métodos para a detecção precoce, assim como novas possibilidades para o tratamento vêm surgindo, o que resulta em um aumento da sobrevida dessas mulheres. Contudo, os tratamentos propostos para o câncer de mama provocam um impacto significativo não só na vida desses indivíduos, como também de seus familiares, devido ao enfrentamento de preconceitos, medo da morte e sofrimento pela mutilação^{6,7}.

Inúmeros são os fatores associados ao câncer de mama, tais como: sexo, predisposição genética, idade, menarca, menopausa precoce e tardia, idade da primeira gravidez, não ter amamentado, lesões mamárias benignas, terapia de reposição hormonal, raça, condições sociais e econômicas, educação, estado civil, gordura corporal alta, alcoolismo e tabagismo, destacando-se a dieta inadequada como um dos principais fatores relacionados à oncogênese^{8,9}.

Evidências científicas mostram que uma alimentação balanceada, além de fornecer energia e nutrientes essenciais pode prevenir ou retardar diversas doenças como as cardiovasculares, as gastrintestinais, a obesidade e, principalmente, o câncer¹⁰. A dieta possui um papel crucial nos estágios de iniciação, promoção e progressão do câncer, podendo prevenir de três a quatro milhões de casos novos de câncer a cada ano, exercendo, dessa forma, efeitos benéficos na prevenção e no tratamento das neoplasias malignas³.

Estudos epidemiológicos apontam que mulheres com uma dieta rica em frutas e vegetais têm um risco reduzido de desenvolverem câncer de mama. Entre os nutrientes da dieta, os ácidos graxos ômega-3 merecem atenção especial por desempenharem importantes funções na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos. Além disso, estudos recentes têm comprovado que seu consumo regular é capaz de reduzir a incidência de tumores mamários induzidos experimentalmente, podendo contribuir para o tratamento adjuvante do câncer^{11,12}.

O objetivo deste estudo foi investigar, na literatura, os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 em pacientes com câncer de mama feminino.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão crítica, sobre o tema, de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, Scielo e Google *scholar*, com ênfase nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando-se os descritores: câncer de mama, ácidos graxos ômega-3, ácidos graxos poliinsaturados e dieta. Foram selecionados estudos experimentais, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0.05$.

Ao total 143 artigos foram pesquisados, dos quais, 62 estudos eram de revisão (n=143, 43%) e 81 (n=143, 57%) eram originais.

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram utilizados para a seleção dos artigos:

Critérios de inclusão:

- Artigos publicados entre o período de 2000 a 2009, nos idiomas: Português, Inglês e Espanhol;
- Artigos que continham pelo menos um dos descritores selecionados;
- Artigos que relatavam à abordagem terapêutica dos ácidos graxos ômega-3 na prevenção e no tratamento do câncer de mama feminino;
- Estudos experimentais, *in vitro*, *in vivo*, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0.05$.

Critérios de exclusão:

- Resumos de artigos;
- Artigos em outros idiomas que não Português, Inglês e Espanhol;
- Estudos que não tratavam especificamente do tema;
- Artigos anteriores ao ano de 2000.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CâNCER DE MAMA E PRINCIPAIS REPERCUSSÕES

Em muitos países, a incidência do câncer de mama se mostra elevada e crescente, sendo que, de quase metade dos casos registrados no mundo, 43% deles, se apresenta nos países em desenvolvimento¹³.

Entre os anos de 1979 e 2003, houve um aumento de 30% nas taxas de mortalidade por câncer no

Brasil e o governo federal registrou um aumento em suas despesas com tratamentos oncológicos em 103% entre os anos de 2000 e 2005¹⁴.

Embora o câncer de mama seja considerado incomum em mulheres abaixo dos 40 anos de idade, aproximadamente em 7% dos casos diagnosticados nessa faixa etária, observa-se um pior prognóstico quando comparado com os casos diagnosticados em mulheres acima dos 40 anos. Alguns estudos sugerem que esse mau prognóstico pode estar relacionado a um diagnóstico tardio nesse grupo de mulheres¹⁵.

O diagnóstico do câncer leva a paciente, na maioria das vezes, a um quadro depressivo, à ansiedade e ao medo, e essa depressão pode vir acompanhada de sintomas somáticos como diminuição do apetite e fadiga, que também pode estar relacionado ao grau de catabolismo da doença e ao tipo de tratamento^{16,17}.

Nesse sentido, a atuação do nutricionista torna-se essencial para a estimulação de uma alimentação adequada devido aos sintomas apresentados como falta de apetite, náuseas, vômitos, mucosite, dentre outros, na tentativa de assim evitar a perda excessiva de peso, diminuição do sistema imune¹⁷.

O estado nutricional debilitado em pacientes com câncer está relacionado ao aumento da morbimortalidade. A desnutrição é muito freqüente em pacientes oncológicos e segundo o INCA (2009), atinge 66,4% dos pacientes e um terço dos adultos com a doença apresenta perda de peso superior a 10%¹.

As conseqüências da desnutrição nas taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes neoplásicos têm um impacto negativo na tolerância ao tratamento aplicado, afetando assim sua qualidade de vida e diminuindo as chances de sobrevivência desses indivíduos. A desnutrição pode ser responsável por pelo menos 22% das mortes de pacientes com câncer. É muito importante elaborar estratégias nutricionais tentando evitar ou pelo menos diminuir o estado de desnutrição^{17,18,19}.

SÍNDROME DA ANOREXIA-CAQUEXIA (SAC) EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Estimativas apontam que 40% dos pacientes com câncer apresentam desnutrição no momento do diagnóstico, e mais de dois terços dos pacientes nos estádios avançados da doença encontram-se

desnutridos. Os principais fatores responsáveis pelo aparecimento da anorexia nesses pacientes são disfagia, odinofagia, disgeusia, xerostomia, mucosite, náuseas, ansiedade, depressão, constipação e/ou diarreia, plenitude gástrica, medo de vomitar, dentre outros¹⁷.

A caquexia tem sido reconhecida como uma síndrome que está relacionada a diversas doenças. Atualmente, a definição mais aceita para a caquexia foi desenvolvida por médicos e pesquisadores em uma conferência realizada nos Estados Unidos (Washington) em Dezembro de 2006 que chegaram à seguinte definição: "Caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada com base na doença e caracterizada por perda muscular com ou sem perda de tecido adiposo"²⁰.

A importância clínica característica da caquexia em adultos é a perda de peso, e nas crianças há falha no crescimento. Anorexia, inflamação, resistência à insulina e aumento na quebra de proteínas musculares são frequentemente associadas à caquexia. O aumento da excreção de nitrogênio resultante da maior degradação protéica muscular tem sido relacionado como um componente da caquexia. Nessas condições, as medidas das taxas de síntese protéica muscular poderão ser elevadas porque há maior disponibilidade de aminoácidos resultantes da acelerada degradação protéica muscular²⁰.

Adicionalmente, o metabolismo dos carboidratos está alterado devido ao crescimento do tumor, com diminuição da produção hepática de glicose e aumento da atividade do ciclo de Cori, havendo redução na sensibilidade insulínica. Essas alterações favorecem o aumento do gasto energético, a perda de peso e o hipermetabolismo²¹.

Em relação ao metabolismo dos ácidos graxos, observa-se, nos pacientes com câncer, que a depleção de tecido adiposo é responsável pela maior parte da perda ponderal observada devido às diversas alterações lipídicas, decorrentes do aumento da lipólise e da oxidação de ácidos graxos, redução da lipogênese e da ação da lipase lipoprotéica, aumento da liberação de fatores tumorais lipolíticos e da lipase hormônio-sensível, resultando, conseqüentemente, na hiperlipidemia^{3,22}.

Quando os efeitos da proteólise, lipólise e diminuição da ingestão interferem no estado nutricional, ficam evidentes os sinais clínicos da SAC²¹. A caquexia pode apresentar-se antes que se manifes-

te a perda de peso, sendo resultante da diminuição na alimentação, associada com aumento do gasto energético e alterações metabólicas devido à presença do tumor. As conseqüências da desnutrição nas taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes neoplásicos têm um impacto negativo na tolerância ao tratamento aplicado, afetando assim sua qualidade de vida e diminuindo as chances de sobrevivência desses indivíduos¹⁸.

Além desses efeitos, os mecanismos gerais relacionados ao processo de carcinogênese envolvem a secreção de diversas substâncias, tais como: fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interferon gama (ITF- γ), glucagon, cortisol, catecolaminas, hormônio de crescimento, serotonina, leptina, fator de mobilização lipídica, fator de mobilização protéica, dentre outras³.

TERAPIA ONCOLÓGICA E PREVENÇÃO DO CÂNCER

O tratamento do câncer envolve vários aspectos, desde o espiritual, social, cultural, psicológico e econômico. É preciso uma visão criteriosa e uma abordagem multidisciplinar do paciente, considerando a especificidade do tratamento oncológico¹⁴.

Cerca de 85% dos pacientes com neoplasias malignas estão no quadro de risco nutricional devido à doença e ao tipo de tratamento utilizado. A associação entre câncer e desnutrição traz várias conseqüências aos pacientes, entre elas o aumento do risco às infecções, aumento do tempo de internação, má cicatrização de feridas, afetando a resposta à terapia¹⁴.

Os tratamentos oncológicos como, cirurgia, quimioterapia e radioterapia são muito agressivos ao organismo, produzindo sintomas adicionais que afetam negativamente a ingestão e o estado nutricional, induzindo à desnutrição^{16,21}. Este impacto depende do tipo e duração do tratamento, doses e respostas individuais de cada paciente²¹.

A Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer estima que 25% dos casos de câncer de mama em todo o mundo são devido ao excesso de peso, obesidade e sedentarismo. Mudanças de hábitos como, aumento da atividade física e manutenção do peso adequado estão associados com menor risco de câncer de mama e com melhor prognóstico em pacientes com câncer de mama e de sobreviventes¹⁰.

É inquestionável a importância da alimentação saudável no controle e na prevenção do câncer. O consumo regular de alimentos saudáveis como frutas, vegetais e fibras é decisivo para a manutenção da saúde. Porém, nos últimos anos, nos países em desenvolvimento, têm surgido mudanças no estilo de vida e nos hábitos alimentares dos indivíduos, contribuindo para a modificação no perfil de morbimortalidade, verificando-se assim a diminuição de doenças como as infecciosas e registrando um aumento na prevalência e incidência de doenças crônicas não-transmissíveis, como o câncer^{22,23}.

Segundo dados oficiais do Ministério da Saúde, cerca de, 40% a 90% das mortes anuais causadas por doenças crônicas não-transmissíveis como câncer, diabetes e obesidade poderiam ser evitadas se a população tivesse acesso a uma alimentação mais saudável^{22,23}.

As recomendações para reduzir os riscos de desenvolvimento do câncer de mama incluem prática de exercícios físicos, adoção de um estilo de vida saudável, diminuir o consumo de álcool, seguir uma dieta baixa em gorduras e rica em vegetais e frutas²⁴.

Quimioprevenção

A intervenção ou prevenção do câncer por meio de componentes alimentares é definida como quimioprevenção, uma grande conquista no controle do câncer, pois pode ser praticado em uma grande base da população que possui menor renda econômica²⁵.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que as populações que possuem o hábito de consumir frutas e vegetais têm uma menor incidência de câncer global. Outras pesquisas têm demonstrado que vários agentes dietéticos podem interferir nos estádios de desenvolvimento das células tumorais. As frutas e vegetais representam fontes inexploradas de vários nutrientes com potencial capacidade quimiopreventiva²⁵.

A dieta tem sido postulada como um fator de risco significativo para o desenvolvimento do câncer, destacando-se uma dieta rica em açúcares, produtos industrializados, colesterol, ácidos graxos *trans* e saturados, pobre em fibras e alimentos fontes de compostos antioxidantes e fitoestrógenos. Porém, outros fatores o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e a obesidade (principalmente abdominal) também aumentam o risco de desenvolvimento do câncer^{16,9,26}.

A obesidade está associada a muitas doenças crônicas, incluindo o câncer de mama na pós-menopausa. Um estudo realizado por Eliassen et al.²⁷ demonstrou que o ganho de peso na vida adulta (desde os 18 anos e independente de ocorrer antes ou depois da menopausa) está associado com risco aumentado de câncer de mama na pós-menopausa. A perda de peso desde a menopausa foi associada com um risco diminuído entre as mulheres que nunca tomaram hormônios na pós-menopausa. Quando as mudanças de peso, em cada período de tempo, foram incluídas no mesmo modelo estatístico, os ganhos, tanto antes como depois da menopausa, foram associados com risco aumentado devido, provavelmente, ao alto nível de estrogênio produzido pelo tecido adiposo após a menopausa. A perda de peso na pós-menopausa é capaz de diminuir os estrogênios circulantes e, conseqüentemente, o risco dessa neoplasia maligna. No entanto, isto não tem sido consistentemente demonstrado. Como a mudança de peso desde a menopausa é um fato que pode alterar o risco, é importante aconselhar as mulheres na menopausa a manterem ou perderem peso para diminuir seu risco de desenvolver câncer de mama.

Quanto ao etilismo, não há evidências consistentes de que o álcool aumenta o risco de câncer de mama. As evidências sugerem que o aumento do risco associado à ingestão de álcool pode ser reduzido por meio da ingestão adequada de folato. Um estudo realizado por Tjonneland et al.²⁸ sugere que a associação entre a ingestão de álcool e o risco de câncer de mama era presente principalmente entre as mulheres com baixa ingestão de ácido fólico. Os resultados suportam a evidência que a ingestão de ácido fólico suficiente pode diminuir o risco de câncer de mama associado à elevada ingestão de bebidas alcoólicas.

Uma meta-análise baseada em dados de 53 estudos concluiu que o álcool aumenta o risco de câncer de mama em 7,1% para cada dose diária de álcool consumida. Os resultados desta meta-análise sugerem que cerca de 4% de todos os cânceres de mama nos países desenvolvidos podem ser atribuíveis ao consumo de álcool²⁹.

Logo, as estratégias que visam redução do risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres estão focadas principalmente nas modificações do estilo de vida. Além de seguir as recomendações dietéticas gerais para uma alimentação saudável, não há provas claras de que componentes alimentares específicos pode efetivamente reduzir o risco

de câncer de mama, tornando-se imprescindível à condução de ensaios clínicos controlados para comprovar os reais efeitos desses princípios nutritivos²⁹.

Estudos observacionais e de intervenção sugerem que o maior benefício da atividade física é visto em indivíduos com peso normal ou, em estudos de intervenção, de pessoas que se exercitam em níveis elevados o suficiente para perder gordura corporal. Dependendo do estilo de vida, pode-se aumentar o risco de câncer de mama e reduzir o prognóstico por meio de vários mecanismos, tais como: aumento de estrogênio, testosterona e prolactina, hiperinsulinemia, resistência à insulina, hiperglicemia e aumento do processo inflamatório¹⁰.

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 VERSUS CÂNCER DE MAMA

Existem três importantes famílias de ácidos graxos comumente consumidos na dieta: ácidos graxos ômega-9 (AGs n-9 ou ω -9), ácidos graxos ômega-6 ou linoléico (AGs n-6 ou ω -6, C18:2) e ácidos graxos ômega-3 ou alfa-linolênico (AGs n-3 ou ω -3, C18:3). Atualmente, o balanço dietético mais adequado desses lipídios tem originado diversas pesquisas. O equilíbrio entre eles na dieta tem importante papel no controle da resposta inflamatória³⁰.

As famílias dos ácidos graxos essenciais das séries ω -6 e ω -3 competem pelas mesmas enzimas, sendo que o balanço entre eles na dieta é de suma importância. Devido a mudanças ocorridas no padrão dietético da população, o balanço entre os AGs ω -6 e ω -3 também sofreram alterações. Ações benéficas da suplementação com AGs ω -3 têm sido estudadas, entre elas observa-se propriedades antineoplásica, antiaqueútica e imunossupressora³⁰.

Verifica-se, atualmente, uma desproporção na ingestão de AGs ω -6 e ω -3, sendo que o resultado dessa desproporção pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como, as cardiovasculares, inflamações e câncer que juntas são responsáveis por mais de 80% das doenças relacionadas à mortalidade nos Estados Unidos³¹.

Estudos em populações humanas têm vinculado o alto consumo de peixes ou óleo de peixe na redução do risco de câncer de próstata, cólon e mama, embora outros estudos não encontraram uma associação significativa. Contudo, evidências epide-

miológicas combinaram os efeitos demonstrados de ω -3 na prevenção e no tratamento do câncer, bem como para suporte nutricional em pacientes oncológicos na redução da perda de peso e modulação do sistema imune³¹.

Vários mecanismos pelos quais os AGs ω -3 podem afetar a carcinogênese têm sido propostos, entre eles a supressão do ácido araquidônico (AA) e derivados. Uma das funções mais importantes dos ácidos graxos poliinsaturados ω -6 e ω -3 está relacionada à sua capacidade enzimática de conversão em eicosanóides. Os eicosanóides possuem um vasto leque de atividades, destacando-se a modulação das respostas inflamatória e imune. A inflamação tem sido relacionada ao aumento da produção dos radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ERO's), que são fatores de risco para a carcinogênese. O alto consumo de AGs da série ω -6 pode aumentar essa inflamação, enquanto os da série ω -3 suprimi-la³².

As estruturas dos fosfolipídios, que são importantes componentes das membranas celulares, são compostas em parte pelos AGs essenciais de cadeia longa, que são definidos: ácido araquidônico (ω -6) AA (AA; C20:4 n-6); ácido eicosapentaenóico (ω -3) EPA (EPA; C20:3 n-3); e ácido docosahexaenóico (ω -3) DHA (DHA; C22:6 n-3)³³.

Esses ácidos graxos também podem atuar na modulação da função celular, como mediadores intracelulares de transdução de sinais e moduladores das interações entre as células. Visto assim, a composição da gordura alimentar tem importância fundamental, já que pode influenciar as várias funções exercidas pelas membranas. Atualmente na dieta ocidental a proporção ω -6: ω -3 encontra-se aproximadamente na variação de 10:1 a 30:1, acredita-se que na pré-história essa proporção na dieta não ultrapassava de 1:1 a 2:1³³.

Pesquisas recentes indicam também que determinados ácidos graxos podem melhorar a resposta das células mamárias tumorais aos tratamentos com diversos agentes terapêuticos^{34,35}.

Estudos em Animais de Laboratório

Os estudos em animais sustentam claramente a idéia de que a dieta suplementada com óleo de peixe ou de seus ácidos graxos constituintes não só retarda o crescimento de células tumorais, mas também aumenta a sensibilidade à quimioterapia e inibe metástases³⁶.

Evidências científicas têm mostrado uma proteção de AGs ω -3 em modelos animais com câncer de mama induzido experimentalmente. Um estudo demonstrou que uma dieta suplementada com DHA foi capaz de reduzir os tumores mamários em ratos e aumentar 60% da proteína supressora tumoral (BRCA1). Observou-se, também, que as dietas enriquecidas com os AGs ω -3 melhoraram a eficiência da doxorubicina e mitomicina C inibindo o crescimento tumoral e reforçando o efeito inibitório do tamoxifeno nos níveis de estrogênio dependentes³¹.

O DHA foi mostrado para induzir a apoptose de células por meio da ativação do receptor nuclear. O EPA está relacionado com a homeostase intracelular. O EPA foi capaz de induzir uma diminuição do Ca⁺⁺ intracelular e tal depleção inibiu a iniciação da tradução, e, principalmente, reduziu o processo de oncogênese³¹.

A capacidade dos AGs de cadeia longa ω -3 de induzirem as células tumorais a apoptose tem sido atribuída ao aumento da susceptibilidade destas células à peroxidação lipídica em um mecanismo pelo qual os AGs têm a capacidade de aumentar os níveis de produtos secundários da peroxidação lipídica³¹.

Em outro estudo, células cancerosas foram injetadas na gordura mamária de camundongas jovens. Após seis semanas, as camundongas foram separadas aleatoriamente em dois grupos: 1º grupo - dieta com 10% de óleo de milho (ricos em AGs ω -6) e 2º grupo - dieta com 10% de gordura suplementada com AGs ω -3. Observou-se que a dieta suplementada com AGs ω -3 foi capaz de retardar o crescimento tumoral e a vascularização induzida pelo tumor em comparação ao grupo que recebeu AGs ω -6³⁷.

A superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2/*neu*) caracteriza um subtipo de câncer de mama. As estratégias preventivas para esse tipo de tumor permanecem indefinidas. Yee *et al.* (2005) sugeriram que as drogas tiazolidinediona e rosiglitazona podem servir como agentes de quimioprevenção em tumores que apresentam superexpressão de HER-2/*neu* associadas à carcinogênese mamária, mas que a eficácia pode ser influenciada pelo teor de gordura da dieta. Foram estudados os efeitos das dietas enriquecidas com milho ou óleo de peixe (25% de energia) com e sem a rosiglitazona (12g/kg) em um fatorial 2X2 na tumorigênese ma-

mária. Os resultados demonstraram um potente efeito preventivo dos ácidos graxos ω -3 em HER-2/*neu* mediado em carcinogênese mamária. Este estudo demonstrou ainda um efeito marcante da gordura dietética na composição da tumorigênese mamária HER-2/*neu* mediada. As dietas enriquecidas com AGs ω -3 reduziram o desenvolvimento do tumor mamário em comparação com as dietas baseadas no óleo de milho. Os estudos indicaram um potente efeito do óleo de peixe no prolongamento da vida³⁸.

Outros experimentos com animais de laboratório indicaram que os AGs ω -3, EPA e DHA, presentes em óleos de peixe³² podem proteger³⁶ e inibir a promoção e progressão do câncer de mama. Esses resultados têm sido propostos por vários mecanismos, como: supressão da biossíntese de eicosanóides provenientes do AA, resultando em resposta imune alterada para células cancerosas e modulação da inflamação, proliferação celular, apoptose, metástase e angiogênese; influência na transcrição do fator de atividade, expressão gênica e transdução de sinal, o que leva a alterações no metabolismo, no crescimento celular e diferenciação; alteração no metabolismo do estrogênio, o que leva a redução de estrógeno estimulado o crescimento celular; aumentada ou diminuída produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio e; mecanismos que envolvem a sensibilidade à insulina e da fluidez da membrana³².

Aproximadamente, de um terço à metade dos estudos que analisaram a relação entre a ingestão de AGs ω -3 ou peixe e os cânceres da mama, próstata, endométrio ou ovário relataram uma redução estatisticamente significativa dos riscos de desenvolvimento desses tumores malignos. Os estudos restantes encontraram uma associação inversa que não foi estatisticamente significativa ou não conseguiram encontrar qualquer associação³².

Os autores relataram que esses resultados nulos podem ter algumas explicações. Em comparação com o efeito protetor do AGs ω -3 em animais e em estudos *in vitro*, a ingestão de AGs ω -3 nas populações estudadas era baixa para produzir um efeito protetor. Outras possíveis causas incluem: variabilidade dentro de uma população com baixo consumo de peixes ou de AGs ω -3 e erro de classificação não diferencial estimada da ingestão desses AGs; período de início da dieta com AGs ω -3; a maioria dos estudos examinou a associação entre o risco de câncer e a ingestão total de peixes ao invés do consumo de peixe gordo (marinho); o

teor de gordura em peixes varia amplamente entre as espécies, entre a área geográfica que vivem, a dieta recebida pelos peixes, a sazonalidade e fatores ambientais; a maioria dos estudos epidemiológicos analisou a ingestão de AGP ω -3 sem levar em conta a ingestão de AGs ω -6; Os AGs ω -3 de óleos de peixe marinho usados em situações experimentais podem diferir daqueles normalmente consumidos por seres humanos em seu índice de contaminação por substâncias³².

Dados experimentais indicam que uma relação de ω -3 para ω -6 deva ser 1:1 ou 1:2 para garantir a proteção contra o desenvolvimento do câncer³².

Estudos em Humanos

Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que uma ingestão elevada de peixes está associada com uma menor incidência de cânceres, incluindo câncer de mama assim como o consumo de AGs ω -3³⁶.

Existem muitas controvérsias a respeito da gordura da dieta e a relação com o câncer de mama. Uma explicação para isso é que a idade em que os AGs são consumidos, os tipos e quantidades consumidas podem determinar como eles afetam o risco de câncer de mama³⁹.

Prentice *et al.*⁴⁰ realizaram um estudo randomizado e controlado em 40 centros clínicos dos Estados Unidos, de 1993 a 2005, com um total de 48.835 mulheres na pós-menopausa, com idade entre 50 a 79 anos, sem câncer de mama prévio. As mulheres foram separadas aleatoriamente em grupos, sendo um, o grupo padrão e o outro, o grupo de comparação. Para o grupo padrão foram propostas intervenções dietéticas (40% [n=19.541]) enquanto o grupo de comparação (60% [n=29.294]) não sofreu nenhuma intervenção. A intervenção foi projetada para promover a mudança dos hábitos alimentares com os objetivos de reduzir a ingestão total de gordura em 20% e aumentar o consumo de legumes e frutas para pelo menos 5 porções diárias e, grãos para pelo menos 6 porções diárias. As participantes do grupo de comparação não foram convidadas a fazerem modificações na dieta. Este estudo teve como objetivo principal medir a incidência de câncer de mama. O número de mulheres que desenvolveu câncer de mama invasivo sobre a média de 8,1 anos de seguimento foi de 655 (0,42%) no grupo de intervenção e 1072 (0,45%) no grupo de comparação. Análises secundárias sugeriram uma

relação de menor risco entre as mulheres do grupo padrão. Uma proporção maior foi evidenciada na redução do risco entre mulheres que tiveram uma dieta rica em gordura no início do estudo, e sugeriram um efeito da dieta que varia de acordo com as características de receptores hormonais do tumor. Depois de, cerca de, 8 anos de seguimento, a incidência do câncer de mama foi de 9% mais baixa para as mulheres do grupo de intervenção dietética do que em mulheres do grupo de comparação. Entre as mulheres na pós-menopausa, com um baixo padrão de gordura na dieta, não resultou em um aumento estatisticamente significativo da redução do risco de câncer de mama invasor. No entanto, tendências significativas foram observadas, sugerindo um risco reduzido, para dietas com um baixo padrão de gordura e diferenças de taxa de incidência entre os grupos.

Em seu estudo de revisão, Gago-domínguez *et al.*⁴¹ citaram resultados de várias outras pesquisas realizadas, merecendo importância citar algumas, entre elas, um estudo realizado em Singapura que examinou a ingestão de AGs ω -3 e sua relação com o câncer de mama, onde demonstrou uma associação de proteção. Outro estudo, na Finlândia, demonstrou que, o nível de DHA no tecido adiposo da mama juntamente com o seu consumo alimentar, foram significativamente menores no câncer de mama em doentes, em comparação a um grupo controle, sugerindo um efeito protetor do DHA no risco de câncer de mama. Outros estudos de caso-controle, como um realizado em cinco países europeus também encontrou uma diminuição do risco de câncer de mama com um consumo elevado de AGs ω -3 e o total de ω -6 em quatro dos cinco centros. Em controvérsia com estes resultados, dois estudos de caso-controle realizados nos Estados Unidos não encontraram nenhuma associação consistente entre os níveis de ω -3 em tecido adiposo e risco de câncer de mama.

Já em seu estudo, Gago-domínguez *et al.*⁴¹ descreveram que aqueles que tiveram uma ingestão de AGs ω -3, apresentaram uma redução de 26% do risco de câncer de mama. Eles concluíram que indivíduos que possuem uma baixa atividade de genótipos podem apresentar uma forte associação inversa entre os AGs ω -3 e câncer de mama.

Kim *et al.*⁴² analisaram a associação entre a ingestão de peixes e de AGs ω -3 provenientes de peixes com o risco de câncer de mama em um estudo de caso-controle com mulheres coreanas. Foram recrutados doentes incidentes de câncer de mama

e mulheres sem história de neoplasia maligna, entre julho de 2007 e abril de 2008. As participantes do estudo receberam um questionário de frequência alimentar para determinar seu consumo de pescado (peixes gordos e magros) e AGs ω -3 derivados de peixe (EPA e DHA). Os resultados demonstraram que a alta ingestão de peixe gordo foi associada ao menor risco de câncer de mama. Do mesmo modo, as reduções no risco de câncer de mama foram observadas entre os indivíduos na pós-menopausa que consumiram mais de 0,101g de EPA e 0,213g de DHA de peixe por dia em relação ao grupo de referência que consumiram menos de 0,014g de EPA e 0,037g de DHA por dia. Entre as mulheres pré-menopáusicas, houve uma redução significativa no risco do câncer de mama. Esses resultados sugerem que o alto consumo de peixe gordo está associado com um risco reduzido de câncer de mama, e que a ingestão de AGs ω -3 provenientes de peixe é inversamente associado com risco de câncer de mama na pós-menopausa.

Sun *et al.*³⁶ em seu estudo demonstraram que os AGs ω -3 e DHA (ácido docosahexaenóico) foram capazes de induzir células tumorais a apoptose em humanos. Porém, os mecanismos ainda não estão claros.

Estudos sugerem uma possível interação entre a ingestão de AGs e polimorfismos em ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) para determinar o risco de câncer. COX e LOX podem metabolizar tanto AGs ω -3 e ω -6 de eicosanóides com diferentes efeitos biológicos que podem modular o risco de câncer. Uma série de efeitos biológicos que podem contribuir para a promoção do câncer por meio dos AGs ω -6 e supressão do câncer por meio de AGs ω -3 tem sido sugerida. Estes efeitos incluem alterações nas propriedades das células cancerosas (proliferação, invasão, metástase e apoptose) bem como os de células do hospedeiro (inflamação, resposta imune e angiogênese). Os mecanismos moleculares que são responsáveis por estes efeitos biológicos não são completamente compreendidos³¹.

Um estudo de caso-controle, com a participação de mulheres de Xangai-China, cujo objetivo principal foi determinar a associação entre as concentrações de AGs e o risco de câncer de mama, demonstrou um efeito protetor dos AGs ω -3 reforçando o argumento a favor de um aumento da ingestão de AGs ω -3 para prevenir os tumores malignos mamários. Observou-se, neste estudo, uma associação inversa significativa entre o total de AGs ω -3, mais

especificamente EPA, e o risco de câncer de mama. Os ácidos gama-linolênico, palmítico, palmitoléico e vacênico foram associados positivamente com o câncer de mama. Ficou demonstrado ainda, um efeito protetor do EPA para essa neoplasia maligna. Esses resultados sugerem que a avaliação da relação de AGs constitui uma abordagem importante para a compreensão das variações no metabolismo lipídico no risco de câncer de mama⁴³. Nesse sentido, a relação de ω -6 para ω -3 pode ser mais importante do que a quantidade absoluta de AGs ω -3³¹.

Logo, os estudos em animais de laboratório e em humanos têm demonstrado que os AGs ω -3 atuam na prevenção da carcinogênese mamária, porém, não determinaram qual o consumo diário para prevenir essa neoplasia maligna. Esses estudos relatam apenas que a ingestão mais apropriada está na proporção de 2:1 (de ω -6 para ω -3). Portanto, os ensaios clínicos com intervenções dietéticas com o objetivo de prevenir ou tratar o câncer devem ser cuidadosamente projetados para superar essas limitações e proporcionar uma ótima relação ω -6: ω -3³¹.

CONCLUSÃO

Os estudos sobre a prevenção do câncer de mama feminino e os mecanismos de ação dos AGs ω -3 ainda são inconclusivos, porém, a maioria das evidências científicas demonstrou que a suplementação ou ingestão de ω -3 está associada a menores incidências de tumores malignos mamários. No entanto, somente a ingestão de ω -3 não é suficiente para prevenir e tratar o câncer de mama, visto que, existem vários fatores que podem interferir na absorção e conversão desses AGs a EPA e DHA, como quantidade ingerida, capacidade do organismo de conversão, entre outros. A proporção de ω -6: ω -3 é um fator importante que deve ser levado em consideração. Torna-se imprescindível estimular cada vez mais a população a aumentar o consumo de frutas, vegetais, cereais, grãos integrais e peixes de águas profundas e salgadas, a fim de prevenir o câncer de mama. Porém, mais estudos controlados e randomizados são necessários para elucidar os reais efeitos dos AGs ω -3 na carcinogênese mamária, a dosagem adequada e o seu mecanismo de ação.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009. 98p: il.
2. Paz WA, Paim SP, Mello GL, Rangel KK, Christo RC, Komstuzaki F. Linfadenectomia axilar: análise retrospectiva de 470 casos de câncer de mama em diferentes estádios clínicos. *Revista Brasileira Mastologia*. 2001; 11(2):57-65.
3. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Revista Brasileira cancerologia*. 2006; 52(4):363-971.
4. Cruz CT, Barros NF, Hoehne EL. Práticas Complementares e Neoplasia Mamária. *Revista Brasileira Cancerologia*. 2009; 55(3):237-246.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Detecção precoce do câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
6. Almeida AM, Mamede MV, Panobianco MS, Prado MAS, Clapis MJ. Construindo o significado da recorrência da doença: a experiência de mulheres com câncer de mama. *Revista Latinoamericana de Enfermagem*. 2001; 9(5):63-69.
7. Bergamasco RB, Angelo M. O sofrimento de descobrir-se com câncer de mama: como o diagnóstico é experienciado pela mulher. *Revista Brasileira Cancerologia*. 2001; 47(3):277-282.
8. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 80(1):5-14.
9. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FG, Fausto MA, Belló-Klein A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutrición Hospitalaria*. 2007; 22(5):565-572.
10. Mctiernan, A. Fitness versus fatness in breast cancer risk and prognosis. *Cancer Prev Res* 2008; 1(7 Suppl):CN06-02.
11. Dominguez MG, Castelao JE, Pike MC, Sevanian A, Haile RW. Role of Lipid Peroxidation in the Epide-

- miology and Prevention of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(12):2829-2839.
12. Silva DRB, Junior PFM, Soares EA. A importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação. *Revista Brasileira Saúde Materna Infantil.* 2007; 7(2):123-133.
 13. Amorim VMSL, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados a não realização da mamografia e do exame clínico das mamas: um estudo de base populacional em Campinas, São Paulo, Brasil. *Caderno de Saúde Pública.* 2008; 24(11):2623-2632.
 14. Zorlini R, Akemi AC, Gurgel MSC. Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. *Nutrición Hospitalaria.* 2008; 23(6):577-583.
 15. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE, Cancelli A, Bós A, Werutsky G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Revista Saúde Pública.* 2009; 43(2):311-317.
 16. García-luna PP, Campos JJ, Cunill YJLP. Causas e impacto clínico de la Desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutrición Hospitalaria.* 2006; 21(3):10-16.
 17. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de cancerologia.* 2006; 52(1):59-77.
 18. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. *Nutrición Hospitalaria.* 2006; 21(3):27-36.
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Alimentação do paciente com câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
 20. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition.* 2008; 27(6):793-799.
 21. Caro MMM, Laviano A, Pichard C, Candela G. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con câncer. *Nutrición Hospitalaria.* 2007; 22(3):337-50.
 22. Toscano BAF, Coelho MS, Abreu HB, Logrado MHG, Fortes RC. Câncer: implicações nutricionais. *Com. Ciências Saúde.* 2008; 19(2):171-180.
 23. O poder de prevenção dos alimentos – Rede câncer 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/revistaredecancer/revista_rede_cancer_7/index.asp>. Acesso em: 10/11/2009.
 24. Thomsen A, Kolesar JM. Chemoprevention of breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(23):2221-2228.
 25. Kaur M, Agarwal C, Agarwal R. Anticancer and Cancer Chemopreventive Potential of Grape Seed Extract and Other Grape-Based Products. *J Nutr.* 2009; 139(9):1806S-1812S.
 26. Candela CG. Autopercepción de los pacientes con câncer sobre la relación existente entre su estado nutricional, su alimentación y la enfermedad que padecen. *Nutrición Hospitalaria.* 2008; 23 (5):477-486.
 27. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *JAMA.* 2006; 296(2):193-201.
 28. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(2):280-286.
 29. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and Strategies for Breast Cancer Prevention Through Risk Reduction. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58(6):347-371.
 30. Garófalo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev. Nutr.* 2006; 19(5):611-621.
 31. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted Therapy of Cancer by Omega-3 Fatty Acids. *Cancer Lett.* 2008; 269(2):363-377.
 32. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(6):935-945.
 33. Carmo MCNS, Correia MITD. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2009; 55(3):279-287.

34. Sun H, Berquin IM, Edwards IJ. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Regulate Syndecan-1 Expression in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2005; 65(10):4442-4447.
35. Escrich E, Solanas M, Moral R, Grau L, Costa I, Vela E, et al. Lípidos de la dieta y cáncer de mama: evidencias científicas clínicas, anatómicas y moleculares. *Revista Española de Obesidad.* 2008; 6(3):129-138.
36. Sun H, Berquin IM, Owens RT, O'Flaherty JT, Edwards IJ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ -Mediated Up-regulation of Syndecan-1 by n-3 Fatty Acids Promotes Apoptosis of Human Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2008; 68(8):2912-2919.
37. Hardman WE, Sun LE, Short N, Cameron IL. Dietary omega-3 fatty acids and ionizing irradiation on human breast cancer xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Cell International.* 2005; 5(12):1-11.
38. Yee LD, Young DC, Rosol TJ, VanBuskirk AM, Clinton SK. Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids Inhibit HER-2/neu-Induced Breast Cancer in Mice Independently of the PPAR γ Ligand Rosiglitazone. *J Nutr.* 2005; 135:983-988.
39. Hilakivi-Clarke L, Olivo SE, Shajahan A, Khan G, Zhu Y, Zwart A, et al. Mechanisms Mediating the Effects of Prepubertal (n-3) Polyunsaturated Fatty Acid Diet on Breast Cancer Risk in Rats. *J. Nutr.* 2005; 135:2946S-2952S.
40. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006; 295(6):629-642.
41. Gago-Dominguez M, Jiang X, Castelao JE. Lipid peroxidation, oxidative stress genes and dietary factors in breast cancer protection: a hypothesis. *Breast Cancer Research* 2007; 9(1):201.
42. Kim J, Lim SY, Shin A, Sung MK, Ro J, Kang HS, et al. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer* 2009; 9(216):1-10.
43. Shannon J, King IB, Moshofsky R, Lampe JW, Gao DL, Ray RM, et al. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(4):1090-1097.

Artigo atribuído ao Departamento de Nutrição, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, Campus Brasília - DF. Baseado em Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) sob o tema “**Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 em mulheres com câncer de mama: uma revisão da literatura**”, Universidade Paulista, ano de defesa: 2009; 58 páginas. **Não há conflito de interesses.**