



DHA – UM NOVO ALIADO NO COMBATE AO CÂNCER



DRA. JULIANA CIRILLO

- Oncologista diplomada pela Associação Brasileira de Oncologia Veterinária (ABROVET)
- Coordenadora da Supraespecialidade de Nutrição Oncológica da ABROVET
- Médica-veterinária do Setor de Oncologia no E+ Especialidades Veterinárias (São Paulo – SP)
- Responsável pelo Setor de Oncologia do Hemovet – Laboratório e Centro de Hemoterapia Veterinária (São Paulo – SP)
- Professora em cursos de especialização *lato sensu* em Oncologia Veterinária
- Membro da ABROVET
- Mestre pelo Departamento de Patologia Experimental e Comparada (Laboratório de Oncologia Experimental e Comparada) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP)
- Extensão universitária em Oncologia Clínica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela École Nationale Vétérinaire d'Alfort (Paris – França)
- Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Paulista (UNIP)

AVERT[®]
SAÚDE ANIMAL



INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3 (AGPIs ω -3), dentre os quais o eicosapentaenoico (EPA) e o docosa-hexaenoico (DHA), são considerados essenciais, pois não são sintetizados pelo organismo, por isso devem ser consumidos por meio da dieta. Vasta literatura sobre o tema, com ensaios realizados para avaliar humanos, modelos experimentais, cães e gatos, já demonstrou os benefícios para a saúde propiciados pela suplementação com AGPIs ω -3, inclusive com indicação de uso nos quadros de dermatite atópica (DA)¹, cardiopatias², doença renal crônica (DRC)³, artrose^{4,5}, doenças neuroinflamatórias e neurodegenerativas^{6,7}, alterações visuais⁸⁻¹⁰ e câncer¹¹⁻¹³.

A inflamação subclínica é fator etiológico para o desenvolvimento de diversos processos crônicos degenerativos e sabe-se que pacientes oncológicos apresentam elevação plasmática de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas estão relacionadas a anorexia, caquexia e progressão tumoral. Inúmeros estudos já evidenciaram que tanto o EPA como o DHA são capazes de inibir diversos aspectos da inflamação,

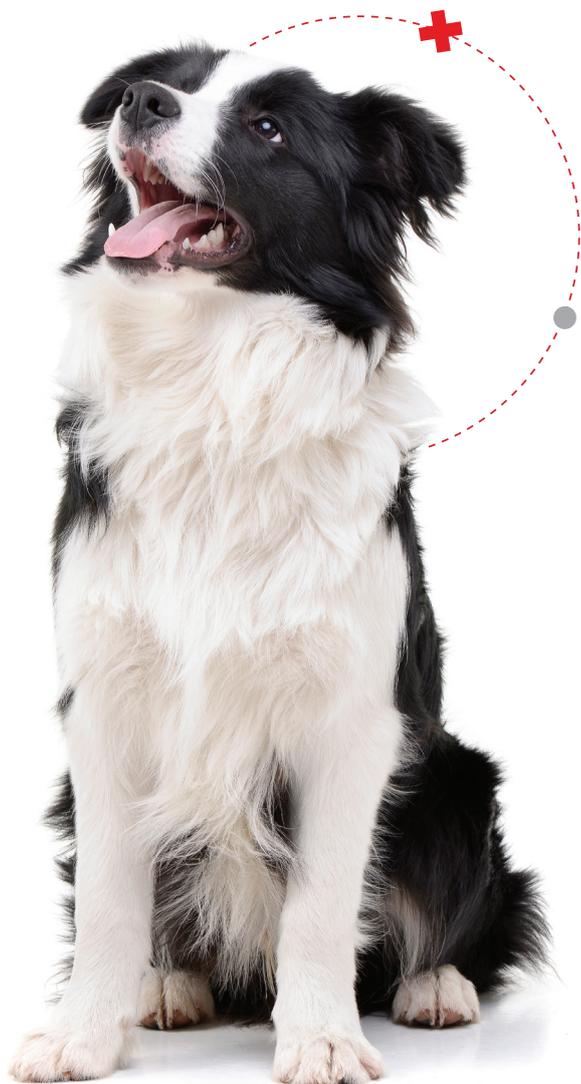
1.

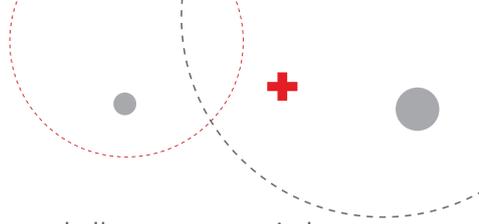
Supressão da carcinogênese e redução do crescimento tumoral:

a morte celular por apoptose é essencial para a regulação e a prevenção da proliferação de células mutadas. O DHA é capaz de suprimir a expressão de proteínas antiapoptóticas, como a Bcl-2, o que favorece a morte celular^{15,16}. Num estudo *in vitro* que avaliou diferentes linhagens celulares de carcinoma mamário, o DHA promoveu parada de ciclo celular e apoptose nas linhagens celulares com fenótipo menos agressivo, mas não naquelas com características mais invasivas, o que indica que sua atuação seja mais eficiente em estágios iniciais da carcinogênese¹⁷. Já em modelos experimentais, a suplementação com DHA foi capaz de reduzir lesões pré-neoplásicas induzidas em intestino¹⁸.

por meio da inibição dessas citocinas¹⁴.

Além disso, recentes pesquisas atribuem maior potencial antitumoral ao DHA, por meio de uma série de diferentes mecanismos (**Figura 1**), o que torna esse nutracêutico um importante aliado no tratamento de pacientes oncológicos. A ação do DHA se deve principalmente à incorporação desse ácido graxo na membrana celular, na região dos domínios lipídicos, o que resulta na alteração de sua estrutura, fluidez e função. Assim, o DHA interfere na ativação de receptores e nas vias de sinalização intracelular que regulam tanto a proliferação como a apoptose da célula. Diversas hipóteses, discutidas a seguir, têm surgido para abordar essa temática, dentre elas as que envolvem a supressão da carcinogênese, a redução do crescimento tumoral, a potencialização da resposta à quimio e à radioterapia em determinadas neoplasias, além da modulação de mecanismos epigenéticos relacionados ao desenvolvimento e à progressão do câncer^{11,12,14,16-19,28}.





2.

Potencialização da resposta à quimioterapia e radioterapia:

o aumento da citotoxicidade às células neoplásicas está relacionado com a elevação do estresse oxidativo promovido pelo DHA, uma vez que esse AGPI ω -3 incorpora-se às membranas celulares e promove sua peroxidação lipídica. Células normais produzem enzimas antioxidantes em seus processos metabólicos fisiológicos. Entretanto, células neoplásicas exibem níveis reduzidos dessas enzimas, o que as torna mais suscetíveis à peroxidação lipídica. Dessa forma, o DHA afeta seletivamente as células tumorais¹⁵. Um estudo demonstrou que a suplementação de DHA associada à quimioterapia com antraciclina (epirrubina, doxorubicina) aumentou o estresse oxidativo de células neoplásicas sem elevar a toxicidade dos tecidos normais, como fígado, coração e intestino¹⁹. Ogilvie e colaboradores¹¹ realizaram um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado para avaliar 32 cães diagnosticados com linfoma multicêntrico em estágio IIIa ou IVa. Os animais foram tratados com quimioterapia, por meio de 5 sessões de doxorubicina, e divididos em 2 grupos: um recebeu dieta rica em AGPIs ω -3, enquanto o outro foi submetido a dieta de controle. O grupo que recebeu dieta suplementada apresentou maior intervalo livre de doença e sobrevida, além de diminuição dos níveis plasmáticos de lactato, insulina e de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina do tipo 6 (IL-6) e alfa-1-glicoproteína ácida (AGPA)¹¹. Já Colas e colaboradores²⁰ avaliaram os efeitos de uma dieta rica em DHA em ratas com carcinoma mamário, tratadas com quimioterapia à base de epirrubina, em comparação ao grupo de controle, alimentado com dieta não suplementada. Os animais que receberam DHA apresentaram 45% de redução do volume tumoral, enquanto os do grupo de controle tiveram

3.

Modulação de mecanismos epigenéticos:

o DHA pode influenciar diretamente as vias de sinalização que controlam a proliferação e a morte celular e alterar a expressão gênica de maneiras distintas. A presença de DHA na membrana celular pode tanto reduzir a expressão de genes associados a pior prognóstico, angiogênese tumoral, metástase e resistência terapêutica como pode aumentar a expressão de genes relacionados ao processo de adesão celular e ao reparo de danos no DNA. Alguns exemplos são:

- Ligação direta de ácidos graxos ao fator de transcrição nuclear denominado receptor ativado por proliferadores peroxissomais (PPAR, de *peroxisome proliferator-activated receptor*), que promove apoptose e inibe o crescimento de células neoplásicas, além de desencadear uma série de efeitos anti-inflamatórios;

progressão tumoral²⁰. Alguns trabalhos mostram ainda sinergismo do DHA com taxanos, citarabina, mitomicina, gencitabina, metotrexato e 5-fluoruracila (5-FU). Além disso, a incorporação de DHA nas membranas das células neoplásicas aumenta a permeabilidade delas, o que favorece o acúmulo de drogas quimioterápicas no interior da célula e potencializa a citotoxicidade dessas drogas. Estudos reportam sinergismo entre AGPIs ω -3 e diferentes classes de quimioterápicos, como os antibióticos antitumorais (doxorubicina, epirrubina e mitoxantrona), agentes alquilantes ciclofosfamida antimetabólitos (5-Fluorouracil e citarabina), alcaloides da vinca (vincristina, vinorelbina, paclitaxel) e inibidores de tirosina quinase (imatinib)³⁰. Outro efeito positivo é a capacidade de reverter a quimiorresistência a determinados quimioterápicos, por meio da redução da expressão de glicoproteína P (Gp-P) na membrana celular, proteína essa relacionada à resistência a múltiplas drogas²¹. Hansen e colaboradores realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado para avaliar cães diagnosticados com carcinoma de cavidade nasal e submetidos à radioterapia de megavoltagem que receberam dieta rica em EPA e DHA. Os animais suplementados exibiram elevação de 500% dos níveis plasmáticos de DHA e apresentaram menor concentração tecidual de prostaglandinas, o que sugere a ação anti-inflamatória do DHA nos tecidos pós-radioterapia. Esse efeito permaneceu e os níveis séricos de DHA mantiveram-se mesmo 4 semanas após a suspensão da suplementação²².

Outros estudos apontam ainda o aumento da citotoxicidade, atribuído ao sinergismo do ômega-3 com a radioterapia, devido à maior peroxidação lipídica na célula neoplásica, o que resulta na indução à apoptose e na modulação da resposta inflamatória^{31,32}.

- Diminuição da expressão do oncogene HER2, que está associado a pior prognóstico em neoplasias mamárias de gatas^{11,17,27};

- Redução da ativação do fator de transcrição nuclear *kappa* beta (NF- κ B), que exerce importante papel na sobrevivência, no crescimento, na diferenciação e adesão celular, assim como na inflamação sistêmica e na indução de resistência quimioterápica. Por isso, o NF- κ B é considerado um importante promotor da tumorigênese^{11,23}.



4.

Caquexia e anorexia: a disorexia (distúrbio alimentar que ocasiona a perda do apetite e pode evoluir para anorexia) é um sintoma comum nos pacientes oncológicos e pode associar-se inicialmente ao processo natural da doença ou, mais tardiamente, ao crescimento tumoral e à presença de metástases. A disorexia pode estar relacionada a quadros de náusea e de vômito, decorrentes da própria enfermidade ou de tratamento à base de quimioterapia e/ou radioterapia. Já a caquexia é a perda de peso progressiva e involuntária, caracterizada pela carência não só de tecido adiposo mas principalmente de massa muscular, associada ainda à presença de distúrbios metabólicos. Cerca de 69% dos cães e 91% dos gatos diagnosticados com câncer manifestam perda de peso, principalmente de massa magra. A caquexia eleva os índices de morbidade e mortalidade dos pacientes oncológicos, devido à resposta inferior aos tratamentos e ao incremento das taxas de complicações pós-cirúrgicas e óbito no transcirúrgico. Dentre as alterações metabólicas que levam à caquexia, destacam-se os distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, evidenciados por utilização da via anaeróbia pelas células

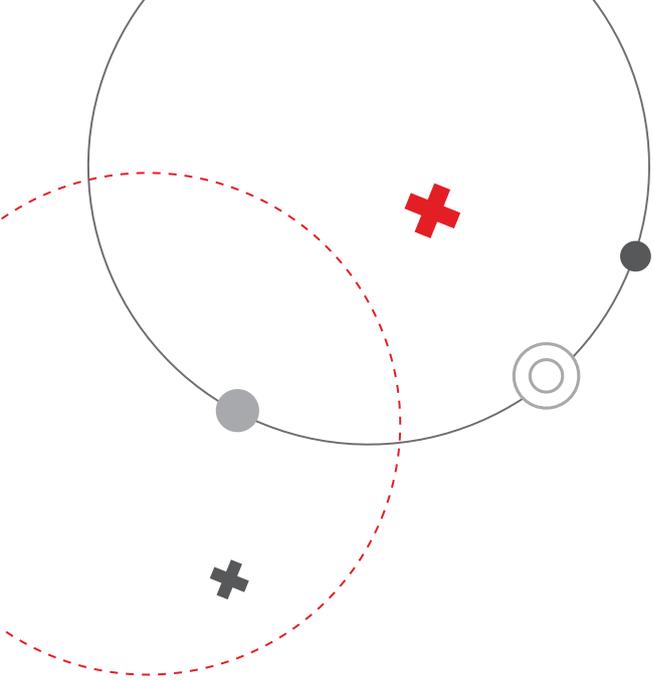
neoplásicas para produção de glicose, o que resulta na elevação dos níveis séricos de lactato; maior tolerância à glicose e resistência insulínica; redução da síntese de proteínas na musculatura esquelética; maior catabolismo muscular para gliconeogênese; elevação sérica do fator indutor de proteólise (PIF) e do fator mobilizador de lipídeos (LMF); aumento da lipólise e diminuição da lipogênese. Associada a esses eventos, temos ainda a produção de citocinas pró-inflamatórias – como as interleucinas do tipo 1 (IL-1), do tipo 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF- α) –, elaboradas pelo organismo, as quais provocam desequilíbrio na rede de neuropeptídeos orexígenos e anorexígenos no hipotálamo, o que contribui para a síndrome da anorexia-caquexia, ou seja, os pacientes oncológicos encontram-se em estado de inflamação crônica. A administração de AGPIs ω -3 é capaz de suprimir a produção dessas citocinas pró-inflamatórias, melhorar a sensibilidade à insulina, favorecer a síntese proteica, reduzir a lipólise, diminuir a anorexia e melhorar o apetite, além de reduzir a perda de peso durante o tratamento quimioterápico, o que resulta na melhora da qualidade de vida dos pacientes^{13,19,24-26}.

O DHA traz, sem dúvida, um grande diferencial à oncologia, o que amplia sobremaneira sua indicação terapêutica, com foco especificamente em seu potencial antitumoral e anticaquético, de modo a garantir sua ação desde estágios iniciais da doença, concomitantemente ao tratamento, e até mesmo em quadros mais avançados, devido às características acima mencionadas.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol*. 2001 Sep 20;81(3-4):347-62. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00316-6.
2. Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, Ross JN Jr, Meydani SN, Brown DJ, et al. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med*. 1998 Nov-Dec;12(6):440-8. doi: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02148.x.
3. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Allen T, Cowell C, Finco DR. Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med*. 1998 May;131(5):447-55. doi: 10.1016/s0022-2143(98)90146-9.
4. Roush JK, Cross AR, Renberg WC, Dodd CE, Sixby KA, Fritsch DA, et al. Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 2010 Jan 1;236(1):67-73. doi: 10.2460/javma.236.1.67.
5. Corbee RJ, Barnier MM, van de Lest CH, Hazewinkel HA. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2013 Oct;97(5):846-53. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01329.x.
6. Lalancette-Hébert M, Julien C, Cordeau P, Bohacek I, Weng YC, Calon F, Kriz J. Accumulation of dietary docosahexaenoic acid in the brain attenuates acute immune response and development of postischemic neuronal damage. *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2903-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.620856.
7. Moreira JD. Influência dos ácidos graxos ômega-3 sobre o sistema glutamatérgico no hipocampo e retina de ratos: parâmetros de desenvolvimento, comportamentais e de neuroproteção [tese]. Porto Alegre, RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica; 2011. 165 f.
8. Bazan NG. Homeostatic regulation of photoreceptor cell integrity: significance of the potent mediator neuroprotectin D1 biosynthesized from docosahexaenoic acid: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):4866-81; biography 4864-5. doi: 10.1167/iiov.07-0918.
9. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jun;126(6):826-33. doi: 10.1001/archoph.126.6.826.
10. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011 Mar;30(3):308-14. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181f22e03. Erratum in: *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1521.
11. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, Walton JA, Hansen RA, Davenport DJ, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1916-28.
12. Ding WQ, Vaught JL, Yamauchi H, Lind SE. Differential sensitivity of cancer cells to docosahexaenoic acid-induced cytotoxicity: the potential importance of down-regulation of superoxide dismutase 1 expression. *Mol Cancer Ther*. 2004 Sep;3(9):1109-17.
13. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D, Kaasa S, Radbruch L. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med*. 2012 Jun;26(4):294-304. doi: 10.1177/0269216311418709.
14. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J, Lépine MC, et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Aug;104(2):280-7. doi: 10.3945/ajcn.116.131896.
15. Biondo PD, Brindley DN, Sawyer MB, Field CJ. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. *J Nutr Biochem*. 2008 Dec;19(12):787-96. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.02.003.
16. Chen ZY, Istfan NW. Docosahexaenoic acid is a potent inducer of apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000 Nov;63(5):301-8. doi: 10.1054/plf.2000.0218.
17. Almeida DF. Avaliação do perfil de expressão gênica de linhagens celulares do tecido mamário com diferentes níveis de expressão do receptor HER-2 tratadas com ácido docosahexaenoico [dissertação]. São Paulo, SP: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013. 88 f. doi: 10.11606/D.5.2013.tde-08082013-092359.
18. Preta G. New insights into targeting membrane lipids for cancer therapy. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 2;8:571237. doi: 10.3389/fcell.2020.571237.
19. Hajjaji N, Besson P, Bougnoux P. Tumor and non-tumor tissues differential oxidative stress response to supplemental DHA and chemotherapy in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Jul;70(1):17-23. doi: 10.1007/s00280-012-1884-0.
20. Colas S, Mahéo K, Denis F, Goupille C, Hoinard C, Champeroux P, et al. Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 1;12(19):5879-86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0386.
21. Eckford PD, Sharom FJ. Interaction of the P-glycoprotein multidrug efflux pump with cholesterol: effects on ATPase activity, drug binding and transport. *Biochemistry*. 2008 Dec 23;47(51):13686-98. doi: 10.1021/bi801409r.
22. Hansen RA, Anderson C, Fettman MJ, Larue SM, Davenport DJ, Gross KL, et al. Menhaden oil administration to dogs treated with radiation for nasal tumors demonstrates lower levels of tissue eicosanoids. *Nutr Res*. 2011 Dec;31(12):929-36. doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.018.
23. Bharti AC, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem Pharmacol*. 2002 Sep;64(5-6):883-8. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01154-1.
24. Freeman LM. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2012 Jan-Feb;26(1):3-17. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x.
25. Michel KE, Sorenmo K, Shofer FS. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *J Vet Intern Med*. 2004 Sep-Oct;18(5):692-5. doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<692:eobcaw>2.0.co;2.
26. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2006 Jan-Mar;52(1):59-77.
27. De Campos CB, Damasceno KA, Gamba CO, Ribeiro AM, Machado CJ, Lavallo GE, Cassali GD. Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *J Feline Med Surg*. 2016 Dec;18(12):1003-12. doi: 10.1177/1098612X15610367.
28. Newell M, Baker K, Postovit LM, Field CJ. A critical review on the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on cancer cell cycle progression. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 17;18(8):1784. doi: 10.3390/ijms18081784.
29. Dahms I, Beilstein P, Bonnette K, Salem N Jr. Safety of docosahexaenoic acid (DHA) administered as DHA ethyl ester in a 9-month toxicity study in dogs. *Food Chem Toxicol*. 2016 Jun;92:50-7. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.024.
30. Hajjaji N, Bougnoux P. Selective sensitization of tumors to chemotherapy by marine-derived lipids: a review. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):473-88. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.07.001.
31. Cai F, Sorg O, Granci V, Lecumberri E, Miralbell R, Dupertuis YM, Pichard C. Interaction of ω -3 polyunsaturated fatty acids with radiation therapy in two different colorectal cancer cell lines. *Clin Nutr*. 2014 Feb;33(1):164-70. doi: 10.1016/j.clnu.2013.04.005.
32. Benais-Pont G, Dupertuis YM, Kossovsky MP, Nouet P, Allal AS, Buchegger F, Pichard C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and ionizing radiation: combined cytotoxicity on human colorectal adenocarcinoma cells. *Nutrition*. 2006 Sep;22(9):931-9. doi: 10.1016/j.nut.2006.05.012.



VETS

Info for Vets

AVERT[®]
SAÚDE ANIMAL
www.avertsaudeanimal.com.br
@avertsaudeanimal

