

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CÃES E GATOS COM NEOPLASIA E
O PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 E ÔMEGA 6**

Autor: Cíntia W. De Santis

**PORTO ALEGRE
2012/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CÃES E GATOS COM NEOPLASIA E
O PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 E ÔMEGA 6**

Autor: Cíntia W. De Santis

**Trabalho apresentado como
requisito parcial para
graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Dr Daniel
Guimarães Gerardi**

**Co-orientador: MSC Manuela
Marques Fischer**

**PORTO ALEGRE
2012/1**

RESUMO

O câncer tem sido uma doença relativamente comum em cães e gatos, ocorrendo com maior frequência em animais acima dos cinco anos. Prover uma nutrição de ótima qualidade durante os estágios iniciais da doença, durante o tratamento e no período de remissão é um dos principais componentes do tratamento. Muitos pacientes oncológicos apresentam alterações significativas de sua ingestão alimentar, do metabolismo dos nutrientes e do requerimento energético. A terapia ou intervenção nutricional são fundamentais para minimizar efeitos indesejados, podendo controlar ou reduzir o caráter maligno da doença em animais que recebem suporte nutricional. A caquexia provocada pelo câncer é a síndrome paraneoplásica mais comum em medicina veterinária, podendo ser definida como uma perda de peso progressiva que ocorre mesmo na presença de uma ingesta calórica aparentemente adequada. Tanto em pessoas como em cães com câncer aparecem alterações no metabolismo dos carboidratos, de lipídeos e de proteínas que podem contribuir para a perda de peso. As alterações metabólicas associadas com o câncer começam antes da identificação dos sinais clínicos manifestos da caquexia. A distribuição calórica deve enfatizar uma dieta com calorias oriundas principalmente de proteínas e gordura, ao invés de carboidratos, tendo em vista que ácidos graxos e aminoácidos não são as fontes energéticas preferenciais da maioria dos tumores. Uma dieta reduzida em carboidratos e elevada em proteínas e lipídeos pode prover uma fonte de energia prontamente disponível para o animal com câncer e limitar o fornecimento de carboidratos para as células tumorais. O efeito anti-inflamatório dos ômega-3 em diferentes sistemas do organismo sugere que ele possa ser usado no tratamento de pacientes com câncer. A cada dia aumentam as evidências de que os ômega-3, em especial EPA e DHA, limitam o crescimento do tumor e parecem prevenir tanto a caquexia quanto o surgimento de metástases.

Palavras-chave: clínica veterinária, ômega-3, ômega-6, nutrição, câncer, caquexia, alterações metabólicas.

ABSTRACT

Cancer has been a relatively common disease in dogs and cats, occurring more frequently in animals over five years old. Providing a high quality nutrition during the early stages of the disease in treatment and during remission is a major component of the treatment. Many cancer patients show significant changes in their food intake, in the metabolism of nutrients and also in its energy requirements. The therapy or nutritional intervention are essential to minimize unwanted effects, being able to control or reduce the malignant side of the disease in animals receiving nutritional support. The cachexia caused by cancer is the most common paraneoplastic syndrome in veterinary medicine and can be defined as a progressive weight loss that occurs even in the presence of an apparently adequate caloric intake. In both people and dogs with cancer, changes appear in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins that may contribute to weight loss. The metabolic changes associated with cancer begin before the identification of known clinical signs of cachexia. The caloric distribution should emphasize a particular diet with calories from protein and fat instead of carbohydrates, considering that fatty acids and amino acids are not the preferred energy source of most tumors. A diet low in carbohydrates and high in protein and lipid may provide a readily available source of energy for the animal with cancer and also limit the supply of carbohydrates to the tumor cells. The anti-inflammatory effect of omega-3 in different organ systems suggests that it can be used to treat cancer patients. Everyday there are more evidences that omega-3 EPA and DHA in particular, limit the growth of the tumor and both appear to prevent cachexia and the emergence of metastases.

Key-words: veterinary clinic, Omega-3, Omega-6, nutrition, cancer, cachexia, metabolic changes.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	NUTRIÇÃO E NEOPLASIA.....	9
3	ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS.....	10
4	EFEITO IMUNOMODULADOR DOS PUFA's.....	14
5	A INTER-RELAÇÃO ENTRE OS ÁCIDOS GRAXOS DA CLASSE ÔMEGA E NEOPLASIA.....	16
6	CAQUEXIA EM CÃES E GATOS COM NEOPLASIA.....	20
6.1	Visão geral da perda de peso no paciente com neoplasia.....	22
6.2	Fases da caquexia	22
6.3	Fisiopatologia das alterações metabólicas em pacientes com neoplasia.....	23
6.3.1	Alterações no metabolismo de carboidratos.....	23
6.3.2	Alterações no metabolismo das proteínas.....	24
6.3.3	Alterações no metabolismo dos lipídeos.....	26
7	MANEJO NUTRICIONAL DO PACIENTE ONCOLÓGICO.....	27
7.1	Ácidos graxos.....	28
7.2	Proteínas e aminoácidos.....	28
7.3	Antioxidantes.....	29
8	NUTRACÊUTICOS E NEOPLASIA.....	33
8.1	Ácidos graxos poli-insaturados.....	33
8.2	Glutamina.....	35
8.3	Arginina.....	36
8.4	Fibras.....	37

9	CONCLUSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade, os animais de companhia representam um papel que transcende o de meros animais de estimação, tornando-se verdadeiros membros da família de muitas pessoas. Em virtude disso, pesquisadores estão conduzindo inúmeros estudos, através dos quais novos conhecimentos sobre saúde animal e nutrição dos “pets” estão sendo obtidos. Esse avanço na medicina veterinária permite que cães e gatos tenham um incremento tanto em sua qualidade de vida quanto em sua longevidade. Como resultado desse aumento da expectativa de vida, a doença neoplásica tem sido relativamente comum em animais de companhia, sendo que a frequência de neoplasias eleva-se após os cinco anos de vida (CASE *et al.*, 2011).

A nutrição do paciente oncológico torna-se de suma importância, e nutrientes como os ácidos graxos poli-insaturados vêm ganhando destaque como coadjuvantes no tratamento. Existem duas classes de ácidos graxos poli-insaturados essenciais: ômega-6 (n-6; ácido linoléico) e ômega-3 (n-3; ácido alfa-linolênico) que não podem ser sintetizados pelos animais a partir de outras séries de ácidos graxos, devendo provir da alimentação. Na típica dieta ocidental atual há uma enorme desproporção na relação entre os ácidos graxos ômega-6 e os ácidos graxos ômega-3 o que pode vir a contribuir para ocorrência de doenças cardiovasculares, inflamação e neoplasia (BERQUIN *et al.*, 2008).

Os ácidos graxos da classe n-3 têm mostrado um possível efeito benéfico na prevenção de doenças crônicas como as neoplasias – ao reduzir a taxa de crescimento tumoral e metástase. Existem evidências sugerindo melhor eficácia e/ou tolerância ao tratamento quimioterápico convencional quando há administração concomitante de ômega-3 (CORSETTO *et al.*, 2011).

O predomínio do ácido graxo n-6 nas membranas celulares decorre de sua abundância na dieta, sendo que as plantas terrestres sintetizam esse ácido graxo que está presente em altas concentrações na soja, milho, e seus óleos e no óleo de girassol (JAMES, GIBSON e CLELAND, 2000; LARSSON *et al.*, 2004; ANDERSON e MA, 2009). A maior parte dos alimentos comerciais para animais de estimação apresentam níveis que excedem o requerimento do ácido graxo n-6, em decorrência da adição desses óleos vegetais na sua formulação (HAND *et al.*, 2000).

Assim como a típica dieta ocidental, os alimentos comerciais para animais de estimação também contêm uma proporção muito maior de n-6 do que n-3, sendo possível inferir que a membrana da maioria das células apresenta quantidades muito elevadas de ácido araquidônico, derivado do ácido graxo n-6, sendo o principal precursor dos eicosanóides pró-inflamatórios: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos. Eicosanóides como PGE₂, tromboxano A₂ e leucotrieno B₄ tem sido positivamente correlacionados à carcinogênese, tanto na iniciação quanto na progressão desta (HAND *et al.*, 2000; LARSSON *et al.*, 2004).

Existem evidências epidemiológicas demonstrando os efeitos positivos do uso dos ômega-3 na prevenção e tratamento do câncer, tanto como suporte nutricional para minimizar a perda de peso de pacientes oncológicos, como para modular seu sistema imune (LARSSON *et al.*, 2004; ANDERSON e MA, 2009; RIEDIGER *et al.*, 2009).

O presente trabalho propõe-se a realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos nutricionais de cães e gatos com neoplasia, bem como dos ácidos graxos poli-insaturados – ômega-3 e ômega-6 – e das alterações metabólicas que ocorrem no paciente com câncer. Também será abordado o uso do ácido graxo ômega-3 na prevenção dessa patologia e como suporte nutricional de pacientes oncológicos.

2 NUTRIÇÃO E NEOPLASIA

Nos últimos anos é possível observar que os animais de companhia vêm apresentando um período de vida cada vez mais longo e com qualidade, fruto dos novos conhecimentos sobre saúde animal e de uma melhoria no cuidado com a nutrição dos “pets”. O câncer é uma das causas mais comuns de morte não acidental em cães e gatos, sendo que 45% dos cães que vivem até dez anos ou mais acabam morrendo em decorrência do câncer. Prover uma nutrição de ótima qualidade durante os estágios iniciais da doença, durante o tratamento e no período de remissão é um dos principais componentes do tratamento (CASE *et al.*,2011).

Muitos pacientes oncológicos apresentam alterações significativas de sua ingestão alimentar, do metabolismo dos nutrientes e do requerimento energético. Pesquisas vêm demonstrando que a terapia ou intervenção nutricional são componentes chave para minimizar esses efeitos indesejados, podendo controlar ou reduzir o caráter maligno da doença em animais que recebem suporte nutricional (CASE *et al.*,2011).

O assunto nutrição e câncer apresenta inúmeras facetas, incluindo áreas como carcinógenos dietéticos, prevenção do câncer através de manipulações dietéticas e prevenção da caquexia ou perda de peso do paciente oncológico (WILLS e SIMPSON, 1994). Nos pacientes com neoplasias, em especial na enfermidade metastática, não se busca a cura e sim uma melhoria da qualidade de vida. Ao longo dos últimos vinte anos, tem se publicado cada vez mais estudos sobre a influência de certos macronutrientes (lipídeos, proteínas, carboidratos) e micronutrientes (vitaminas, sais minerais, ácidos graxos e aminoácidos) sobre as enfermidades neoplásicas. Ainda que este campo de investigação esteja em fase inicial, existem cada vez mais dados que indicam que o tratamento nutricional dos tumores pode ter profundos efeitos sobre a vida dos animais acometidos e de seus proprietários (PIBOT *et al.*,2006)

O impacto da dieta na enfermidade neoplásica é multifatorial. Tanto os hábitos alimentares como o estado nutricional são fatores de risco para a aparição de certos tipos de neoplasia. Por outro lado, a nutrição tem sido objeto de investigação como parte da terapia dos pacientes com câncer e tem se observado que a resposta à quimioterapia e a tolerância ao tratamento estão vinculadas ao estado nutricional (PIBOT *et al.*,2008).

3 ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

Os ácidos graxos são cadeias de carbono apresentando um grupo metila em uma extremidade e um grupo carboxila na outra. Ácidos graxos saturados contêm apenas carbono com ligações simples entre eles. Já os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA's "polyunsaturated fatty acids") apresentam duas ou mais ligações duplas. Dependendo da localização da primeira ligação dupla relacionada à metila terminal, eles passam a ser classificados como ômega-6 ou ômega-3 (ANDERSON e MA, 2009; COCKBAIN *et al.*, 2011). Existem duas classes de ácidos graxos poli-insaturados essenciais: ômega-6 (n-6; ácido linoléico, 18:2 n-6) e ômega-3 (n-3; ácido alfa-linolênico, 18:3 n-3) que não podem ser sintetizados pelos animais a partir de outras séries de ácidos graxos, devendo provir da alimentação (HAND *et al.*, 2000).

Na típica dieta ocidental atual há uma enorme desproporção na relação entre os ácidos graxos ômega-6 e os ácidos graxos ômega-3 o que pode vir a contribuir para ocorrência de doenças cardiovasculares, inflamação e neoplasia (BERQUIN *et al.*, 2008). Os ácidos araquidônico, alfa-linolênico e linoléico foram inicialmente denominados "essenciais" por acreditar-se que não poderiam ser sintetizados pelo organismo humano; entretanto, atualmente, sabe-se que o ácido araquidônico é sintetizado a partir do ácido linoléico (MAHAN e ARLIN, 1994). Felinos, entretanto, apresentam deficiência da enzima Δ 6-desaturase responsável por converter o ácido linoléico em ácido araquidônico assim, a síntese deste ácido graxo fica comprometida nesta espécie, devendo ser suplementado pela dieta (TREVIZAN e KESSLER, 2009). Ácidos graxos essenciais são aqueles requeridos por processos biológicos e que apresentam síntese endógena muito reduzida, devendo ser obtido de fontes dietéticas (COCKBAIN *et al.*, 2011).

Os PUFA's da classe n-3 têm mostrado um possível efeito benéfico na prevenção de doenças crônicas como as neoplasias – ao reduzir a taxa de crescimento tumoral e metástase - doenças cardiovasculares e resistência à insulina (LARSSON *et al.*, 2004; ANDERSON e MA, 2009; RIEDIGER *et al.*, 2009). Existem também evidências sugerindo que há melhor eficácia e/ou tolerância ao tratamento quimioterápico convencional quando há administração concomitante de PUFA n-3 (COCKBAIN *et al.*, 2011).

O predomínio do ácido graxo n-6 nas membranas celulares decorre de sua abundância na dieta, sendo que as plantas terrestres sintetizam esse ácido graxo estando presente em altas concentrações na soja, milho, e seus óleos, no óleo de girassol e

açafraão. Contrastando a isso, há uma baixa ingestão de PUFA n-3, naturalmente presente em peixes marinhos – principalmente de águas geladas e de grande profundidade – plânctons, vegetais de folhas verde-escuras – espinafre, brócolis, couve - nozes, óleo de linhaça, de colza e de canola. A quantidade de n-6 e n-3 encontradas nas células depende da sua quantidade na dieta (MAHAN e ARLIN,1994; JAMES, GIBSON e CLELAND, 2000; LARSSON *et al.*,2004; ANDERSON e MA,2009).

Muitos estudos evidenciam que a distribuição dos ácidos graxos essenciais no plasma é modulada pela ingestão dietética e que manipulações alimentares influenciam diretamente propriedades importantes desses lipídeos como: primeiro e segundo mensageiro, formação de eicosanóides, liberação de citocinas, receptor de membrana celular (ANDRADE e CARMO, 2006). É possível modificar a proporção de diferentes tipos de ácidos graxos nas membranas celulares alterando a composição de ácidos graxos da dieta. A modificação da composição de ácidos graxos da membrana celular altera a sua fluidez. Tanto a composição de fosfolipídeos da membrana como a fluidez afetam as atividades da membrana. A maior parte dos alimentos comerciais para animais de estimação apresentam níveis que excedem o requerimento do ácido graxo essencial n-6, em decorrência da adição de óleos vegetais na sua formulação (HAND *et al.*,2000).

Os ácidos graxos n-3 de interesse nutricional incluem o ácido alfa-linolênico (α -linolênico) – C18:3 - e seus derivados como o ácido eicosapentaenóico (EPA), com vinte carbonos e cinco ligas duplas (C20:5), e o docosahexaenóico (DHA), com vinte e dois carbonos e seis ligas duplas (C22:6). Após a ingestão o ácido graxo α -linolênico pode ser convertido em EPA e DHA, principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos, contudo esse processo não é muito eficiente em mamíferos (COCKBAIN *et al.*,2011). O DHA tem mostrado ser fundamental para um bom desenvolvimento do cérebro de mamíferos e de uma boa acuidade visual, sendo encontrado em altas concentrações no tecido cerebral e na retina (RIEDIGER *et al.*,2009). Através da dieta ocidental tradicional obtêm-se principalmente o ácido α -linolênico, ficando a ingestão de EPA e DHA em níveis muito baixos (ANDERSON e MA, 2009).

O ácido linolênico tem como principais fontes as plantas e animais marinhos principalmente os fitoplânctons, as algas e os óleos de peixes. Os fitoplânctons, que se constituem na base da cadeia alimentar dos oceanos, sintetizam o EPA e DHA, os quais são encontrados em grande concentração nos óleos de peixes e em peixes de águas frias e profundas, principalmente: cavala, sardinha, salmão, truta (ANDRADE e CARMO,

2006). Os peixes obtêm EPA e DHA ao consumirem fitoplâncton e zôoplâncton e a concentração desses ácidos graxos varia conforme a espécie de peixe, total de gordura corporal, localização geográfica e águas que habitam (BERQUIN *et al.*,2008). Os ácidos graxos essenciais da série n-3 também pode ser encontrado nos óleos de linhaça e canola. Assim sendo, o EPA pode ser obtido diretamente da dieta com o consumo de peixes marinhos e de alguns óleos vegetais (ANDRADE e CARMO, 2006).

O ácido araquidônico (AA) é um ácido graxo poli-insaturado com 20 carbonos que deriva diretamente de fontes dietéticas (carne) ou da conversão a partir do n-6 (reação de alongação) (JAMES, GIBSON e CLELAND, 2000). O AA normalmente é esterificado nos fosfolípídeos de membrana e liberado a partir da ação de fosfolipases celulares por estímulos/danos mecânicos, químicos, físicos ou outros mediadores bioquímicos. O metabolismo do ácido araquidônico, que também ocorre primariamente no retículo endoplasmático das células hepáticas, segue uma entre duas vias principais: via da ciclooxigenase (COX) conduz à geração de prostaglandinas (PGE₂, PGF₂-alfa, PGI₂ - prostaciclina e tromboxano – TX - TXA₂) com funções variadas como vasoconstrição e agregação plaquetária (TXA₂), vasodilatação e inibição da agregação plaquetária (PGI₂) e vasodilatação que potencializa o edema (PGE₂, PGF₂-alfa), também chamada de “fase vascular”. Uma superexpressão da via COX, em especial COX-2, tem sido detectada em muitos tipos de câncer, incluindo o de cólon, mama e próstata. A via COX-2 cataliza a conversão de pró-carcinógenos em carcinógenos (LARSSON *et al.*,2004).

Altas concentrações de produtos da via da COX, PGE₂, têm sido detectadas em muitas formas experimentais de neoplasia induzida em animais e humanos. Acredita-se que a PGE₂ desempenhe um papel na progressão do câncer ao causar imunossupressão no hospedeiro e promover angiogênese para células cancerosas em desenvolvimento. Diferentes tipos de câncer canino produzem PGE₂ (melanoma, osteosarcoma, linfoma, câncer de mama) e esse eicosanóide está implicado não só na carcinogênese como na progressão do câncer e formação de metástase. O controle de sua síntese ou da própria COX transforma-se em um alvo para a terapia contra o câncer, seja através de quimioterápicos ou através da dieta ou ainda uma associação de ambos (REINHART e CAREY,2000).

A segunda via do AA é a da lipooxigenase (LOX) com geração principalmente de diferentes leucotrienos (LT) sendo que o B₄ (LBT₄) induz quimiotaxia (agregação de neutrófilos) e os leucotrienos C₄, D₄, E₄ levam à vasoconstrição, broncoespasmo e

aumento da permeabilidade vascular, conhecida como “fase celular”. Os metabólitos do AA são conhecidos como eicosanóides: lipídios similares a hormônios, com vinte carbonos e de vida-curta que afetam diferentes processos biológicos, inclusive a inflamação e homeostasia. Dietas ricas em ácido n-3 parecem inibir a agregação plaquetária, trombose e impedir determinados processos inflamatórios (COTRAN *et al.*, 1996). O eicosanóide varia de acordo com o tipo celular onde é produzido, decorrendo dos grupos enzimáticos presentes (ANDRADE e CARMO,2006; SPINOSA, GÓRNIK e BERNARDI,2006).

Tendo em vista que a típica dieta ocidental contém uma proporção muito maior de n-6 do que n-3, proporção de 10:1 até 20-25:1, é possível inferir que a membrana da maioria das células apresenta quantidades muito elevadas de AA, principal precursor dos eicosanóides pró-inflamatórios (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos). Eicosanóides como PGE₂, tromboxano A₂ e leucotrieno B₄ tem sido positivamente correlacionados à carcinogênese, tanto na iniciação quanto na progressão desta (COCKBAIN *et al.*, 2011). A PGE₂ está envolvida na progressão tumoral, promovendo a sobrevivência destas células sendo encontrada em concentrações mais elevadas em células tumorais do que em células normais. O mecanismo de ação se dá pela inibição da apoptose, estimulação da proliferação celular, e da angiogênese tumoral. O leucotrieno B₄ além de estimular a geração de espécies reativas de oxigênio – lesionam o DNA; risco de mutação e iniciação de um câncer - também desempenha papel na adesão da célula tumoral, o que pode amplificar o potencial metastático (LARSSON *et al.*,2004).

Os metabólitos do ácido α -linolênico por sua vez agem de modo oposto, modulando a cascata inflamatória e podem até mesmo ter propriedades anticâncer (LARSSON *et al.*,2004; BERQUIN *et al.*,2008; COCKBAIN *et al.*,2011). A redução da produção de eicosanóides inflamatórios a partir do DHA e EPA é a justificativa do seu uso em determinadas patologias inflamatórias onde seus mecanismos de ação seriam similares ao de determinadas drogas anti-inflamatórias (ANDRADE e CARMO,2006).

Contudo, ao mesmo tempo em que a conversão de ácido α -linolênico mostra-se tão importante na prevenção de doenças crônicas, estudos com humanos e animais tem revelado que grande destino metabólico deste ácido graxo acaba sendo a beta-oxidação lipídica (ANDERSON e MA,2009).

4 EFEITO IMUNOMODULADOR DOS PUFA's

Os macrófagos constituem as fontes mais importantes de eicosanóides (PG, TX, LT) porque possuem as enzimas COX e LOX e estão sujeitos aos efeitos reguladores de ambos os sistemas enzimáticos. Os macrófagos modulam a intensidade e duração das respostas inflamatórias e imunológicas. A alteração da produção de eicosanóides nestas células modula a função imunológica (HAND *et al.*, 2000).

O AA é o principal ácido graxo dos fosfolipídeos da membrana de macrófagos e linfócitos. No caso de injúria celular, há liberação de fosfolipases que atuam sobre os lipídeos da membrana, liberando ácidos graxos que irão originar os eicosanóides, que por sua vez irão mediar a resposta inflamatória. COX tem duas isoenzimas: COX-1 que é continuamente produzida por diferentes tipos celulares e COX-2, que não é detectada em tecidos não-inflamados, sendo induzida pelo processo inflamatório. A COX-2 apresenta-se aumentada numa variedade de tipos de câncer em humanos como epidérmico, hepatocelular, cervical, próstata, pancreático, de cólon, de bexiga e de mama. Sendo assim parece ser interessante o uso de inibidores específicos para COX-2 como uma estratégia na prevenção e quimioterapia contra o câncer (HARDMAN, 2002). A COX-2 exerce um efeito proliferativo, antiapoptótico e angiogênico através de mecanismos envolvendo a síntese de PGE₂. Estudos recentes sugerem que a suplementação da dieta com ácido graxo n-3 (DHA e EPA) e uma redução da ingestão de n-6, para reduzir os níveis de PGE₂, podem desempenhar importante papel na prevenção do câncer de próstata primário e secundário (KOBAYASHI *et al.*, 2006).

O consumo de óleo de peixe, rico em n-3, e de outras fontes deste ácido graxo determina a substituição do AA por EPA na membrana do macrófago e o resultado é uma redução na síntese de eicosanóides derivados do AA, o que modula a resposta imune frente a um episódio inflamatório (HAND *et al.*, 2000). Pacientes humanos suplementados com ácido graxo n-3 por nutrição parenteral no período pós-operatório de ressecção de neoplasia de cólon têm demonstrado efeitos favoráveis ao modular a resposta imune e minimizar a resposta inflamatória (CHEN *et al.*, 2011). ASTORG (2004) estudando modelos de neoplasia de próstata em humanos constatou que a propriedade antineoplásica dos ácidos n-3 é atribuída em grande parte ao EPA e DHA que apresentam efeitos antiproliferativo e próapoptótico nas células desse tipo de câncer através de numerosos mecanismos.

Os ácidos graxos n-3 (EPA e DHA) inibem a tumorigênese e a disseminação do câncer em modelos animais. Estudos *in vivo* demonstram que o EPA tem uma ação tumoricida seletiva sem causar danos às células normais. Segundo o mesmo autor, alimentos ricos em ácido graxo n-3 melhoram a acidose láctica induzida por endotoxinas em cobaias; esse achado pode ter relevância clínica pois a hiperlactemia é um problema comum em cães com linfoma (HAND *et al.*, 2000; CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

A administração de ácidos graxos n-3 parece reduzir a produção de citocinas indesejáveis como fator de necrose tumoral alfa, TNF- α , interleucina 1 (IL-1) e interleucina 2 (IL-2). Dietas ricas em ômega-3 e com teores reduzidos de ômega-6 parecem conferir certa atividade antitumorigênica bem como melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevida dos pacientes suplementados (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

5 A INTER-RELAÇÃO ÁCIDOS GRAXOS DA CLASSE ÔMEGA E NEOPLASIA

O câncer é uma doença que pode ser diagnosticada nos humanos e na quase totalidade das espécies domésticas, silvestres e aquáticas. Estudos regionais da incidência de cânceres em populações de animais no Brasil vêm sendo realizado nos últimos anos. Os dados epidemiológicos podem variar consideravelmente de acordo com a área em questão. Dados levantados no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo demonstraram que os cães foram os mais acometidos por neoplasias, seguidos de gatos, cavalos, bovinos e outros. Cães machos e fêmeas foram igualmente acometidos, principalmente na faixa etária de 6 a 10 anos. A pele foi o órgão que mais frequentemente apresentou neoplasias, seguida de mama, testículos, glândulas perianais, ossos, pálpebras e cavidade bucal (SPINOSA, GÓRNIK e BERNARDI, 2006).

O câncer é uma das causas mais comuns de morte não acidental em cães e gatos. Estudos apontam que 45% dos cães que vivem até dez anos ou mais, acabam morrendo por algum tipo de neoplasia. A prevalência global do câncer em animais de companhia também parece vir aumentando. Esse fato decorre de diversas razões, mas principalmente porque a expectativa de vida dos mascotes está maior que há algumas décadas. Soma-se a isso um incremento diagnóstico e o tratamento destes pacientes. O apoio nutricional apropriado contribui para reduzir a toxidez associada à terapêutica do câncer e a melhorar as alterações metabólicas induzidas pela enfermidade (HAND *et al.*, 2000).

Existem evidências epidemiológicas demonstrando os efeitos positivos do uso dos PUFA's n-3 na prevenção e tratamento do câncer, tanto como suporte nutricional para reduzir a perda de peso de pacientes oncológicos, como para modular seu sistema imune (BERQUIN *et al.*, 2008). Nos últimos anos inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a incorporação de n-3 em meio de cultura celular e na dieta de animais pode suprimir o crescimento de alguns tipos de câncer e aumentar a eficácia à quimio e radioterapia (WITTE *et al.*, 2010). Em uma revisão da literatura, sobre n-3 e neoplasias, realizada por MacLean *et al.* (2006) não foi encontrada associação entre o consumo de n-3 e incidência de câncer em humanos. Contudo, nessa mesma revisão percebeu-se que estudos realizados com animais de laboratório e *in vitro* reportaram um pequeno mas significativo efeito supressor na incidência, taxa de crescimento, ou proliferação de

tumores mamários, pancreáticos, de cólon e próstata, indicando um efeito positivo no consumo de n-3. Estudos recentes sugerem que o PUFA n-3 pode ser quimio-preventivo, quimio-supressivo e auxiliar os agentes utilizados na terapia do câncer (CORSETTO *et al.*, 2011). Em um estudo piloto em humanos, realizado com pacientes em estágio inicial de leucemia linfocítica crônica, a administração de suplemento de n-3 em doses crescentes levou ao atraso na progressão da doença ou ao aumento da resposta destes pacientes à quimioterapia (WITTE *et al.*, 2010).

Segundo LARSSON *et al.* (2004), existem evidências crescentes em estudos com modelos animais e *in vitro* indicando que os ácidos graxos n-3, em especial EPA e DHA, podem inibir a carcinogênese. Estudos epidemiológicos demonstram que um alto consumo *per capita* de peixe está correlacionado à menor incidência de câncer na população. Em outro estudo realizado com mulheres japonesas onde se observou uma redução no consumo de peixes e aumento no consumo de óleos vegetais (ricos em n-6), foi acompanhado de aumento nos índices de câncer de mama.

KOBAYASHI *et al.* (2006) ao estudarem o consumo de ácidos graxos da classe ômega e seu efeito na neoplasia de próstata, afirma que as duas classes de ácidos graxo poli-insaturados de cadeia longa podem exercer um importante papel no desenvolvimento e progressão desse tipo de câncer. O ácido n-6 exerce papel predominante na promoção do desenvolvimento de certas culturas celulares enquanto o n-3 apresenta efeitos inibitórios sobre o crescimento tumoral.

É atualmente aceito que existe uma estreita relação entre o aumento da ingestão de ácidos graxos n-3 e o tempo de remissão e sobrevida, assim como uma queda da taxa de crescimento tumoral em modelos animais. Estudos clínicos realizados em seres humanos têm revelado efeitos positivos de uma suplementação dietética com ácidos graxos n-3 sobre o peso, qualidade de vida, período livre da doença e tempo de sobrevivência de pacientes com caquexia tumoral. Extrapolam-se que essas mudanças ao usar o n-3 também possam ocorrer em cães (PIBOT *et al.*, 2006).

Diversos mecanismos moleculares tentando explicar como o ácido graxo n-3 pode modificar o processo de carcinogênese têm sido propostos e tanto EPA quanto DHA podem influenciar inibindo a caquexia. Dentre esses citam-se: a supressão da síntese endógena de AA (modulação da atividade da COX) onde o EPA pode inibir o metabolismo do AA competindo pelas vias enzimáticas (desaturases e elongases), reduzindo assim a produção de eicosanóides próinflamatórios e prótumorigênicos como

a prostaglandinas da série-2 (HARDMAN,2002; PIBOT *et al.*,2006; COCKBAIN *et al.*,2011).

O consumo elevado de PUFA n-3 resulta em sua incorporação na membrana fosfolipídica, onde substituiria parcialmente o AA. A inibição da biossíntese de eicosanóides levaria a uma alteração da resposta imune às células cancerosas e modulação da resposta inflamatória, proliferação celular, apoptose, metástase e angiogênese (JAMES, GIBSON e CLELAND, 2000; LARSSON *et al.*,2004).

Os ácidos graxos n-3 também parecem atuar sobre a transcrição, expressão gênica, sinal de transdução e juntos levariam a uma alteração do metabolismo, crescimento e diferenciação celular (LARSSON *et al.*,2004; BRAGA *et al.*,2007; ANDERSON e MA,2009; RIEDIGER *et al.*,2009). A apoptose é a morte celular programada. Quando as vias de apoptose estão funcionais, as células com danos genéticos irreparáveis são eliminadas. Entretanto, essas vias da apoptose estão frequentemente interrompidas no câncer. O próprio aumento isolado da COX-2 tem demonstrado bloquear a apoptose. Os ácidos graxos n-3 poderiam inibir a ativação da COX-2 e com isso restabelecer a via de apoptose (HARDMAN, 2002).

Existem evidências que apontam que o ácido graxo n-3 inibe o fator nuclear kappa-B (κ -B), o que suprime a síntese de COX-2. Esse fator nuclear durante a transcrição induz a expressão de citocinas inflamatórias como a interleucina (IL) IL-1 e IL-6, da COX-2 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), elaborados por macrófagos. A ativação constante do fator nuclear κ -B parece exercer um papel de destaque no crescimento e na sobrevivência das células tumorais. As IL-1 e IL-6 e o TNF- α estão implicados na caquexia associada a diferentes tipos de câncer, sendo que parecem ter ação no sistema nervoso desencadeando anorexia em pacientes com câncer. O uso de ômega-3 ao suprimir o fator κ -B, não só reduziria a produção de eicosanóides prejudiciais oriundos da COX-2, como suprimiria a síntese de citocinas que promovem a proliferação tumoral (HARDMAN,2002). O TNF suprime a lipogênese e a atividade da lipase lipoprotéica nos adipócitos e isso inibe a síntese de lipídios e seu armazenamento. Acredita-se também que o TNF aumente o catabolismo do músculo esquelético e possa ser o desencadeante da gliconeogênese hepática (WILLS e SIMPSON,1994).

O ácido graxo n-3 também parece suprimir a mitose das células tumorais, o que reduziria as metástases. Foram identificados diferentes mecanismos mostrando como isso ocorre. O ácido linoléico (n-6) e o AA ativam a proteína quinase C que induz

mitose; o EPA e DHA aparentemente reverterem a ação da proteína quinase C, que está associada à carcinogênese de cólon. Os produtos do AA, COX e LOX, aumentam a taxa de mitose; EPA e DHA reduzem essa taxa e inibem o crescimento de câncer de mama e cólon (HARDMAN,2002).

Outro efeito antineoplásico dos ômega-3 seria a alteração do estado “redox” da célula e aumento do estresse oxidativo. Os ácidos graxos poli-insaturados são extremamente sensíveis à peroxidação, podendo gerar radicais livres e espécies reativas de oxigênio. Muitas células tumorais apresentam alterações do seu metabolismo celular, como depleção do sistema antioxidante glutathiona, na presença de espécies reativas de oxigênio. Assim, esse aumento na quantidade de radicais livres induzido pela elevação da concentração de n-3 tem sido implicado como uma hipótese na indução de apoptose das células tumorais em decorrência da peroxidação lipídica dessas (LARSSON *et al.*,2004; BERQUIN *et al.*,2008; COCKBAIN *et al.*,2011). No entanto até o momento não existe nenhum estudo que tenha juntado todas as “peças” e evidências de como os ácidos graxos n-3 protegem contra carcinogênese (LARSSON *et al.*,2004; RIEDIGER *et al.*,2009; COCKBAIN *et al.*, 2011).

6 CAQUEXIA EM CÃES E GATOS COM CÂNCER

É mundialmente aceito que um estado inflamatório crônico está envolvido na etiologia do câncer, insuficiência renal e doença cardiovascular. A nutrição desempenha um papel importante na modulação do sistema imunológico do animal. Um aumento na ingestão de n-3 leva a uma redução na formação de AA e conseqüentemente à menor síntese de substâncias inflamatórias, reduzindo a susceptibilidade ao desenvolvimento de inflamação crônica e doenças correlatas. Inúmeras vias metabólicas são relevantes para a carcinogênese e progressão do tumor e são distintamente afetadas pelos PUFA n-3 e n-6 (BERQUIN *et al.*,2008; ANDERSON e MA, 2009).

Do ponto de vista clínico, a caquexia provocada pelo câncer é a síndrome paraneoplásica mais comum em medicina veterinária e pode ser definida como uma perda de peso progressiva que ocorre mesmo na presença de uma ingestão calórica aparentemente adequada. A palavra é derivada do grego, *kakos* que significa “mal” e *hexis* que significa “condição” (CARCIOFI e BRUNETTO,2009). Esta situação pode ser acusada por diferentes mecanismos, mas geralmente está mais relacionada a uma alteração da taxa de metabolismo basal levando a um aumento das necessidades energéticas em repouso. Durante muitos anos pensou-se que os pacientes com caquexia tumoral teriam taxas de metabolismo basal elevadas devido ao aumento do metabolismo nos tecidos neoplásicos. Contudo, numerosos estudos em seres humanos e agora em medicina veterinária, estão demonstrando que a taxa de metabolismo basal não se altera após a extirpação do tumor. Além disso, a taxa metabólica pode ser extremamente variável e não demonstrar relação com a síndrome de caquexia (PIBOT *et al.*,2006).

A caquexia do câncer é uma síndrome frequentemente observada em pacientes oncológicos humanos sendo caracterizada por perdas progressivas de peso, anorexia e anormalidades metabólicas. Esses mesmos sinais de caquexia têm sido relatados em cães e gatos com câncer de malignidade variável (HAND *et al.*,2000). As principais causas de caquexia seriam as induções induzidas pelo tumor no metabolismo de carboidratos, proteínas e gordura. Com o tempo essas mudanças metabólicas levam à anorexia, que pode ser conseqüente à redução da percepção de sabor e olfato, satisfação precoce à ingestão alimentar, resposta inadequada a peptídeos orexígenos, ao aumento do triptofano cerebral e à produção de citocinas (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009). Concomitante à anorexia há perda de peso, fadiga, comprometimento da função imunológica e desnutrição. A caquexia associada ao câncer afeta significativamente a

qualidade de vida do paciente, bem como sua capacidade de suportar o tratamento de quimio/radioterapia e o tempo de sobrevida. Além disso, as mudanças metabólicas induzidas pela caquexia parecem ocorrer em muitos pacientes antes mesmo que os sinais clínicos sejam observados. Isso ressalta a importância da intervenção nutricional precoce no tratamento de cães e gatos com câncer (CASE *et al.*, 2011).

Embora se tenha disponível dados limitados, existem evidências de que a incidência de caquexia difere entre cães e gatos. Uma perda severa tanto de peso quanto de massa muscular é mais frequentemente observada em gatos com câncer e muito menos em cães. A presença de caquexia em gatos é considerada um prognóstico negativo para a sobrevivência ao câncer, o mesmo sendo observado em pacientes humanos (PIBOT *et al.*, 2008).

A caquexia do paciente oncológico possivelmente surge porque o tumor é metabolicamente ativo e capaz de desregular o metabolismo celular como um todo, resultando numa perda acelerada de nutrientes além de uma falha de sua adequada utilização. Enquanto em pacientes humanos a caquexia é uma desordem extremamente comum, a incidência em pacientes veterinários é desconhecida. Entretanto, anormalidades metabólicas subclínicas têm sido detectadas tanto em pacientes humanos, quanto em pacientes veterinários com câncer e que não estejam apresentando perda de peso. Isto indica que a síndrome da caquexia é mais comum do que é detectada clinicamente e que existem diferentes formas desta caquexia se manifestar, inclusive de modo subclínico (WILLS e SIMPSON, 1994).

Essa síndrome é clinicamente importante devido sua prevalência e seu prognóstico geralmente de pobre a reservado. Pacientes com câncer sem perda de peso apresentam tempo de sobrevida mais longo do que aqueles com perda de peso. Humanos e animais com um estado clínico comprometido, no qual a perda de peso está presente, apresentam complicações e morbidade mais elevada associadas à quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Uma melhora no estado nutricional destes pacientes tem reduzido a morbidade associada à cirurgia oncológica, mas aumentos no tempo de sobrevida ainda não foram reportados. Pacientes recebendo suplementação nutricional também demonstram uma melhora na função imunológica. Parece que corrigir os problemas nutricionais subjacentes dos pacientes com câncer, pode ser a base sobre quais novas terapias anticâncer podem ser desenvolvidas e aplicadas. Dependem exclusivamente da quimioterapia, cirurgia ou radioterapia e não abordar clinicamente a

perda de peso e a caquexia no paciente oncológico pode privar o paciente de uma importante terapia (WILLS e SIMPSON, 1994).

6.1 Visão geral da perda de peso no paciente com neoplasia

A etiologia da perda de peso do paciente oncológico é multi-fatorial: anormalidades metabólicas induzidas pelo tumor; anormalidades induzidas pela terapia; obstrução ou infiltração causada pelo tumor; dor; anorexia associada ao tumor (WILLS e SIMPSON, 1994; PIBOT *et al.*,2008). Além dessas, a etiologias de origem iatrogênica também devem ser consideradas inicialmente. A perda de peso pode ser consequência da quimio e/ou radioterapia ou procedimentos anestésicos que levam à retenção de alimentos no trato gastrointestinal por alguns dias (WILLS e SIMPSON, 1994).

Outra etiologia associada à perda de peso é a presença física *per se* do tumor. O tumor pode interferir na ingestão – tumores orofaríngeos - causar obstrução do trato gastrointestinal ou má absorção devido à infiltração do intestino pelas células tumorais (linfoma intestinal). Tumores da cavidade oral frequentemente levam os gatos à anorexia (WILLS e SIMPSON, 1994; CASE *et al.*,2011).

A dor associada ao tumor pode levar a uma redução da ingestão de alimentos e à perda de peso. A dor associada ao câncer, em medicina veterinária é algo difícil de mensurar. Cães com osteossarcoma podem recusar a se alimentar devido à dor associada a este tipo de câncer e pela dificuldade, pela relutância de ter que se deslocar até a tigela de comida. Em humanos já está bem esclarecido que o manejo correto da dor melhora a qualidade de vida e promove a manutenção de uma adequada ingesta alimentar (WILLS e SIMPSON, 1994).

A anorexia associada ao câncer aparentemente é mediada por efeitos humorais no sistema nervoso central. O mecanismo subjacente a este fenômeno não está bem esclarecido, mas é interessante especular seu papel particularmente na etiologia da anorexia em gatos (WILLS e SIMPSON, 1994). Certos quimioterápicos podem alterar o cheiro e o gosto dos alimentos, resultando num decréscimo da ingesta ou mudanças no padrão de preferência alimentar. Anorexia, vômito, diarreia são efeitos colaterais possíveis da quimio/radioterapia. Todos esses efeitos devem ser abordados na avaliação do estado nutricional e no desenvolvimento de um protocolo dietético para animais de estimação com câncer (CASE *et al.*,2011).

6.2 Fases da Caquexia

Três fases da caquexia foram identificadas em indivíduos humanos; presume-se que essa síndrome paraneoplásica siga um padrão similar em cães e gatos. Durante a

primeira fase – pré-clínica ou silenciosa - o paciente não exibe sinais clínicos, mas alterações bioquímicas são evidentes. Essas incluem: elevação dos níveis de insulina (resistência periférica à insulina), elevação do lactato sérico e alterações no perfil de lipídeos e aminoácidos. Os sinais clínicos surgem durante o segundo estágio – fase clínica - e o paciente começa a apresentar anorexia, perda de peso, depressão e aumenta o risco dos efeitos colaterais prejudiciais da terapia contra o câncer. O terceiro e último estágio – fase final - é caracterizado por marcada perda de gordura e proteína corpóreas, severa debilitação, fraqueza e evidências bioquímicas de balanço nitrogenado negativo. Permanecendo não tratada, a caquexia poderá levar ao óbito (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009; CASE *et al.*, 2011).

6.3 Fisiopatologia das alterações metabólicas em pacientes com neoplasia

Tanto em pessoas quanto em cães com câncer aparecem alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas que podem contribuir para a perda de peso (WILLS e SIMPSON, 1994; PIBOT *et al.*, 2008; CASE *et al.*, 2011).

Essas alterações começam antes da identificação dos sinais clínicos manifestos da caquexia (HAND *et al.*, 2000).

6.3.1 Alterações no metabolismo de carboidratos

As principais alterações metabólicas nos pacientes com neoplasia possivelmente ocorram no metabolismo dos carboidratos, sendo dramáticas e parcialmente relacionadas às necessidades metabólicas do tumor. As células tumorais obtêm energia ao metabolizar preferencialmente glicose, através da glicólise aneróbia, sendo a maioria dos tumores incapazes de obter aportes significativos de energia pela glicólise aeróbia ou pela oxidação de lipídeos (WILLS e SIMPSON, 1994; PIBOT *et al.*, 2008; CASE *et al.*, 2011). Esta ativação da glicólise conduz a um acúmulo de piruvato, que é rapidamente convertido à lactato, provocando uma acidose láctica leve, que tem sido documentada em pacientes caninos com câncer (PIBOT *et al.*, 2006). Uma vez liberado pela célula tumoral na corrente sanguínea, o lactato será captado pelo fígado e convertido de novo em glicose via Ciclo de Cori. Durante este processo de conversão de glicose em lactato, as células tumorais ganham dois ATPs e o paciente tem uma perda em potencial de 42 ATPs e 2 GTPs por cada molécula de glicose metabolizada. Esta alimentação do tumor pelo fígado do paciente via Ciclo de Cori representa um tremendo dreno energético para as células do hospedeiro, tendo em vista que há gasto energético para a conversão de lactato à glicose (WILLS e SIMPSON, 1994; HAND *et al.*, 2000; PIBOT *et al.*, 2006; CARCIOFI e BRUNETTO, 2009). Estas alterações no metabolismo

dos carboidratos ocorrem tão cedo como no estágio subclínico da caquexia do câncer. Portanto, a intervenção nutricional que visa mudar o metabolismo em benefício ao hospedeiro deve ser implementada assim que o diagnóstico tenha sido feito (CASE *et al.*,2011).

Associadas à elevação do lactato sérico, outras anormalidades bioquímicas que se observam são a alteração do padrão de secreção de insulina e de glucagon, aumento da taxa de gliconeogênese e “turnover” de glicose, e resistência à insulina. Embora a maioria dos estudos tenham sido conduzidos com pacientes humanos com câncer ou modelos animais de laboratório, há evidências de que essas mudanças também ocorram em cães (e presumivelmente em gatos). Cães com linfoma, uma forma de câncer comum em muitas raças, apresentam respostas alteradas para tolerância à testes de glicose e muitos desenvolvem resistência à insulina. Estas mudanças ocorrem antes e depois do desenvolvimento dos sinais clínicos e continuam após a remissão ser atingida. A hipótese para a resistência à insulina em cães com linfoma seria de um defeito pós-receptor resultando em intolerância à glicose. Independente da causa subjacente, a prevalência de intolerância à glicose e insensibilidade à insulina torna imperativo selecionar cuidadosamente o tipo de carboidrato incluído na dieta de pacientes oncológicos (CASE *et al.*,2011). Segundo WILLS e SIMPSON (1994), cães com linfoma apresentam hiperlactemia e hiperinsulinemia similar a pacientes humanos e o uso de solução de solução Ringer lactato em cães com linfoma poderia exacerbar essa hiperlactemia e retroalimentar as células tumorais em desenvolvimento. Esse achado pode ser de extrema relevância em pacientes oncológicos em estado crítico e com sepsis e que requerem fluidoterapia intensiva; até que novas informações estejam disponíveis é desaconselhável a administração, em pacientes com câncer, de fluidoterapia contendo lactato ou glicose. Da mesma forma, minimiza-se o fornecimento de carboidratos na alimentação desses animais. Após uma refeição rica em amido, a glicemia se eleva por várias horas. Captada pelo tumor, a glicose é metabolizada resultando numa elevação do lactato sérico, ativando assim a rota metabólica do ciclo de Cori (HAND *et al.*, 2000; CARCIOFI e BRUNETTO, 2009). O estado metabólico em pacientes com câncer assemelha-se em alguns aspectos ao da diabetes *mellitus* não-insulino dependente.

6.3.2 Alterações no metabolismo das proteínas

Pacientes oncológicos apresentam atrofia muscular severa decorrente do metabolismo anormal das proteínas. Tanto o tumor quanto as células do hospedeiro apresentam obrigatoriamente um requerimento diário de proteínas; sendo assim, um

balanço negativo de nitrogênio é achado comum em pacientes com neoplasia. O tumor em crescimento requer aminoácidos para síntese protéica e também fará uso de aminoácidos gliconeogênicos (p.ex. alanina, glutamato, aspartato, glicina) para obter mais glicose. Tumores frequentemente apresentam uma taxa metabólica mais elevada, o que afeta significativamente o reservatório de proteínas do hospedeiro e pode levar a alterações do perfil de aminoácidos séricos. O hospedeiro experimenta uma elevação da taxa de “turnover”, equilíbrio entre síntese e catabolismo de proteínas, caracterizada por uma redução na taxa de síntese de proteínas músculo-esqueléticas e elevação na taxa de síntese de proteínas no fígado. Em pacientes oncológicos humanos a mudança na síntese de proteínas do músculo para o fígado é conhecida como resposta reagente da fase aguda e seu aparecimento é um fator de prognóstico negativo para a sobrevivência (CASE *et al.*,2011).

Se não for corrigido, este desequilíbrio protéico induz à perda de músculo esquelético, hipoalbuminemia, comprometimento da imunidade - redução da resposta imune – comprometimento da função gastrointestinal e atraso na cicatrização de feridas (WILLS e SIMPSON, 1994; CASE *et al.*,2011).

Em pacientes humanos têm sido demonstrado que os níveis séricos de aminoácidos gliconeogênicos geralmente diminuem, enquanto a concentração de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) leucina, isoleucina e valina, apresentam-se em taxas normais ou elevadas. Essa mudança reflete o aumento da proteólise do músculo esquelético sendo que esses três BCAAs representam 50% das proteínas do músculo esquelético. Apesar das complexas vias bioquímicas não estarem completamente elucidadas, a causa primária da lise das proteínas do músculo esquelético em pacientes com câncer parece ser o aumento da regulação da via proteolítica da ubiquitina-proteosoma. A ativação dessa via é responsável pela proteólise muscular em inúmeras patologias como hipertireoidismo, diabetes, pacientes vítimas de trauma, sepse e queimaduras (CASE *et al.*,2011).

Recentemente o sistema proteolítico da ubiquitina-proteosoma tem sido objeto de grande atenção, já que é ativado na caquexia tumoral e em outras enfermidades relacionadas com perda de massa muscular. Trata-se de um sistema complexo que marca uma proteína para sua degradação e depois arrasta a proteína marcada através de uma grande protease formada por várias subunidades, chamadas de proteosomas. O processo necessita de ATP e poderia justificar o aumento de consumo energético que se observa nos tumores. Numerosos fatores estão implicados na ativação desse sistema

durante a caquexia tumoral. Muitos deles são secretados na corrente sanguínea pelo tecido neoplásico primário ou por metástases. Alguns dos fatores mais importantes são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) também conhecido como caquexina, o qual além de induzir lipólise também mobiliza aminoácidos periféricos para serem convertidos em energia, a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), associadas com perda de peso em pacientes com câncer, e um fator recentemente detectado denominado FIP, fator indutor de proteólise, sendo que esse poderia ser o mais importante fator implicado na caquexia tumoral (PIBOT *et al.*,2006; CARCIOFI e BRUNETTO,2009).

6.3.3 Alterações no metabolismo dos lipídeos

Em humanos com neoplasia frequentemente se observa hiperlipidemia associada à redução das reservas de gordura. Já em pacientes veterinários observa-se mais a perda de tecido adiposo do que um quadro de hiperlipidemia e de hipercolesterolemia (WILLS e SIMPSON, 1994).

A depleção de gordura corporal representa a maior parte da perda de peso em humanos e animais com caquexia associada ao câncer. Entretanto, a redução da ingestão alimentar é um fator contribuinte para essa perda e, tanto humanos como animais com câncer também sofrem decréscimo da lipogênese e aumento da lipólise. Essa alteração no metabolismo dos lipídeos decorre da redução da atividade da lipase lipoprotéica e parece também ser influenciada por inúmeras citocinas derivadas do tumor. O resultado é uma elevação na concentração sérica de ácidos graxos livres, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), triglicerídeos, acetoacetato e beta-hidroxibutirato. Em pacientes oncológicos humanos, a alteração do perfil lipídico tem sido associada à imunodepressão e redução da sobrevivência. Cães com linfoma não tratado apresentam elevações séricas de triglicerídeos, ácidos graxos livres e VLDL quando comparados ao caso controle (WILLS e SIMPSON,1994; HAND *et al.*,2000; CARCIOFI e BRUNETTO,2009; CASE *et al.*,2011).

O metabolismo lipídico em pacientes oncológicos difere do metabolismo que ocorre em pacientes em períodos prolongados de jejum (fome) pelo fato de haver aumento da lipólise e redução da lipogênese, não acompanhado simultaneamente por uma redução da concentração plasmática de insulina. Os tumores aparentemente não utilizam os ácidos graxos diretamente como fonte energética, entretanto, o fígado pode converter glicerol em glicose, fonte energética mais prontamente disponível (WILLS e SIMPSON, 1994).

7 MANEJO NUTRICIONAL DO PACIENTE ONCOLÓGICO

A terapia nutricional é um componente de suma importância no tratamento de todo paciente com neoplasia, em especial no portador de caquexia neoplásica. Nutrientes específicos podem reduzir a toxicidade associada com uso de quimioterápicos ou radioterapia, modular a resposta imunológica e fornecer substrato protéico- energético adequado aos pacientes. Os objetivos do suporte nutricional são prevenir ou corrigir deficiências nutricionais, minimizar os efeitos secundários do tratamento antineoplásico, melhorar a qualidade de vida e auxiliar na recuperação da condição corpórea do paciente (CARCIOFI e BRUNETTO,2009).

Os carboidratos constituem frequentemente a fonte de energia mais abundante nos alimentos para animais de companhia, especialmente os alimentos secos para cães. Como a glicose é o principal substrato energético do tecido neoplásico em crescimento, a estratégia – o manejo nutricional – consiste em forçar o tumor a utilizar outros substratos e com isso contribuir para a redução da proliferação celular. Assim sendo, o ideal seria a utilização de um alimento rico em lipídios e proteínas e pobre em carboidratos. É possível utilizar alimentos secos e enlatados “super premium”, específicos para cães muito ativos ou estressados. A maioria desses produtos contém proteínas e lipídeos de boa qualidade e em maiores quantidades que os alimentos de manutenção para cães adultos. A contraindicação para a administração desses alimentos seria: a hipertrigliceridemia congênita ou adquirida, antecedentes de pancreatite ou doença renal crônica (PIBOT *et al.*,2006)

Dados atuais indicam que alimentos selecionados para pacientes com câncer devem tirar proveito entre as diferentes necessidades metabólicas das células do hospedeiro e das do tumor. A distribuição calórica deve enfatizar uma dieta com calorias oriundas principalmente de proteínas e gordura, ao invés de carboidratos, tendo em vista que ácidos graxos e aminoácidos não são as fontes energéticas preferenciais da maioria dos tumores. Uma dieta reduzida em carboidratos e elevada em proteínas e lipídeos pode prover uma fonte de energia prontamente disponível para o hospedeiro e limitar o fornecimento de carboidratos para as células tumorais. Cães com linfoma alimentados com uma dieta hiperlipídica apresentaram menores níveis de lactato e insulina séricos após a remissão do tumor quando comparados com cães alimentados com dietas isocalóricas e hiperglicídicas (CASE *et al.*,2011).

Alimentos contendo 50% a 60% das calorias totais provenientes de lipídeos, 30% a 50% de calorias vindas de proteínas e o restante de carboidratos solúveis, são recomendados para cães e gatos com câncer. Além de mudar o metabolismo - de predomínio de carboidratos para predomínio de lipídeos – outro benefício de uma dieta hiperlipídica para pacientes com câncer é o aumento da densidade calórica e a palatabilidade desses alimentos (CASE *et al.*,2011).

7.1 Ácidos Graxos

O tipo de gordura incluída em alimentos para animais de estimação com câncer é de extrema relevância. Nos últimos anos vem sendo estudada a importância dos ácidos graxos n-3 para pacientes humanos e para cães e gatos com neoplasia e o efeito dessa classe de ácido graxo no desenvolvimento do tumor e no surgimento de metástases. Conforme abordado anteriormente nesse trabalho, o efeito anti-inflamatório dos ômega-3 em diferentes sistemas do organismo sugere que ele possa ser usado no tratamento pacientes com câncer (HAND *et al.*,2000; CASE *et al.*,2011). Esses nutrientes serão abordados mais profundamente no capítulo a seguir.

7.2 Proteínas e aminoácidos

A elevação do teor protéico tem por base aumentar o fornecimento de aminoácidos ao paciente, na tentativa de compensar o aumento da demanda desses compostos. Com isso pretende-se atender ao catabolismo protéico sobre ao qual o paciente está submetido e de algum modo, manter ou até aumentar a sua massa muscular (CARCIOFI e BRUNETTO,2009). Alimentos formulados para animais de companhia devem conter concentrações de proteínas levemente acima dos níveis recomendados para a manutenção de animais adultos. Prover proteína de alta qualidade e em níveis adequados contribui para um balanço positivo de nitrogênio em frente ao possível aumento do requerimento protéico durante a doença neoplásica (CASE *et al.*,2011).

Perda de massa magra pode ocorrer durante a caquexia por câncer e resulta de anorexia ou hiporexia. A alimentação deverá conter entre 30% e 50% das calorias oriundas de proteína, sendo que para gatos é apropriado o valor de 50%. Como as células tumorais preferencialmente utilizam aminoácidos gliconeogênicos para obter energia, uma ração enriquecida com determinados aminoácidos pode ser benéfica. O aminoácido arginina pode exercer tanto uma atividade pró-neoplásica como um atividade antineoplásica, entretanto, sua suplementação em cães com câncer parece

inibir o crescimento do tumor e o surgimento de metástases e aumentar o tempo de sobrevivência (CASE *et al.*,2011).

Gatos são carnívoros restritos, mantendo sua glicemia a partir das proteínas mesmo quando o aporte dietético de proteínas é baixo e isso explica o rápido desenvolvimento de desnutrição em gatos anoréxicos. Nessa espécie o aporte de proteínas é superior às demais devidos às suas elevadas necessidades proteicas e sua incapacidade de converter ou sintetizar certos aminoácidos. A arginina nos felinos exerce importante papel na excreção de nitrogênio e no ciclo da uréia; além de melhorar a retenção de nitrogênio (balanço positivo), também aumenta o depósito de colágenos nas feridas cirúrgicas acelerando a cicatrização. A arginina também é um precursor do óxido nítrico e poderia retardar a divisão de células neoplásicas (PIBOT *et al.*,2008).

Uma dieta contendo aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) - isoleucina, leucina e valina - em níveis elevados também pode ser benéfica, mas até o momento os estudos foram conduzidos apenas com pacientes oncológicos humanos, que após a suplementação com BCAAs reportaram aumento de qualidade de vida e apresentaram balanço nitrogenado positivo. Entretanto, a capacidade desses aminoácidos prevenirem a perda de massa muscular magra tanto em humanos quanto em animais de companhia ainda não foi demonstrada (CASE *et al.*,2011).

O emprego de BCAAs como aminoácidos anticancerígenos tem sido objeto de debate, porém é provável que a suplementação com certos alimentos ricos em leucina junto com outros aminoácidos como a arginina seja benéfico para retardar o crescimento tumoral. Publicações recentes demonstram que o efeito positivo dos BCAAs se deve a sua ação antiproteolítica durante a caquexia promovendo aumento da massa muscular e evitando uma perda excessiva dessa. Comparando o aumento da leucina com o aumento de outros aminoácidos nos alimentos, observou-se que o suplemento com leucina aumenta sensivelmente a síntese proteica no músculo esquelético ao mover o metabolismo para catabolismo ao invés de anabolismo (PIBOT *et al.*, 2006).

7.3 Antioxidantes

Nos últimos anos tem aumentado o uso de antioxidantes nos alimentos para animais de companhia, com a justificativa de que essas substâncias podem minimizar os danos celulares provocados pelos radicais livres (PIBOT *et al.*,2006).

Nutrientes antioxidantes têm sido identificados como potenciais agentes tanto para a prevenção como para o tratamento do câncer. No organismo, os antioxidantes agem sequestrando as espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas durante o

metabolismo aeróbio, prevenindo ou reduzindo o estresse oxidativo. O estresse oxidativo induz dano tanto em nível celular quanto no DNA da célula, levando também à formação de mediadores inflamatórios, os quais estão sendo considerados fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de certos tipos de câncer (CASE *et al.*,2011).

Por essa razão, os nutrientes antioxidantes têm sido estudados por sua eficácia na prevenção e tratamento do câncer. Similar ao que ocorre em pacientes humanos, marcadores de estresse oxidativo encontram-se aumentados em cães com linfoma e carcinoma mamário. Especula-se que com o fornecimento de suplementos antioxidantes seja possível reduzir os sinais clínicos associados a essas mudanças metabólicas, e que também seja possível ajudar a reduzir os efeitos adversos da quimio e radioterapias (CASE *et al.*,2011). Contudo, até agora não é possível a prescrição indiscriminada desses antioxidantes na medicina veterinária tendo em vista as grandes diferenças entre os padrões alimentares e o metabolismo dessas substâncias entre pacientes veterinários e pacientes humanos (PIBOT *et al.*,2006). Existem evidências *in vitro* com células de câncer, e *in vivo* com animais de laboratório, sugerindo que o betacaroteno, a luteína e outros carotenóides podem inibir o crescimento de células tumorais (CASE *et al.*,2011).

Se um tratamento quimio ou radioterápico já foi iniciado, a utilização de suplementos antioxidantes para prevenir o dano causado por radicais livres pode levar a uma elevação dos níveis de antioxidantes citosólicos ou unidos à membrana, podendo ser benéfica para a sobrevivência das células tumorais. Por isso, muitos oncologistas veterinários recomendam que não se administrem suplementos desses nutrientes aos animais durante o tratamento. Contudo, é uma hipótese ainda muito controversa e deve ser confirmada. A suplementação de antioxidantes dietéticos como betacaroteno, retinóides (retinol, retinal e ácido retinóico) vitaminas C e E, tem sido associada a um menor risco de carcinogênese em modelos animais e em uma série de estudos epidemiológicos. O único mineral com efeitos anticancerígenos similares é o selênio. A hipótese principal é que muitos desses compostos, exceto os retinóides, atuam como antioxidantes e reduza o dano celular em especial do DNA, limitando assim a incidência de mutações funcionais, tendo como consequência uma menor incidência de câncer. Muitas dessas vitaminas e minerais estão presentes em concentrações adequadas na maioria dos alimentos para cães e a utilidade de sua suplementação nos casos de tumores já diagnosticados ainda está para ser determinada (PIBOT *et al.*,2006).

O betacaroteno (β -caroteno) e outros carotenóides e compostos fenólicos naturais, tem sido relacionados com uma ação preventiva do câncer devido sua

capacidade de eliminar os radicais livres *in vitro* no interior das células. O β -caroteno é um dos antioxidantes mais estudados na prevenção do câncer dada suas potentes propriedades antioxidantes. As fontes de carotenóides (β -caroteno, luteína, licopeno, xanteno), presente em frutas e verduras de cor amarela, laranja, vermelha e verde, estão recebendo atenção por seus efeitos benéficos em tumores específicos. Contudo, seus efeitos nos animais de companhia não estão claros, pois os carotenóides são absorvidos de maneiras distintas em cães e em humanos. Sendo assim, mais dados são necessários na medicina veterinária sobre a eficácia e a segurança da administração de suplementos de carotenóides em “pets” com câncer (PIBOT *et al.*,2006). Retinóides sintéticos como isotretinoína e etretinato estão sendo utilizados com êxito em alguns casos de cães com epiteloma queratinizante intracutâneo e outros tumores cutâneos benignos, linfoma cutâneo e carcinoma de células escamosas induzidos pela exposição solar. Os retinóides promovem a diferenciação celular e podem aumentar a susceptibilidade das células neoplásicas à quimio e radioterapia (HAND *et al.*,2000).

As vitaminas C e E são potentes antioxidantes capazes de reduzir o risco de câncer em seres humanos, conforme demonstrado em ensaios clínicos, tendo, contudo, mais um caráter preventivo do que terapêutico. A vitamina C está relacionada com o aumento dos efeitos de certos agentes quimioterápicos como a vincristina (HAND *et al.*,2000), (PIBOT *et al.*,2006). Ainda que suplementos de ácido ascórbico possam ser úteis em alguns casos de resistência à quimioterapia, argumenta-se que seu uso poderia ter um efeito potencializador de tumor em alguns tipos de neoplasias mas atividades antineoplásicas em outras. Em cães e gatos não foram realizados estudos controlados para verificar sua eficácia. O cão sintetiza ácido ascórbico, por isso desconhece-se o risco relativo de câncer por carência desse nutriente ao longo da vida do animal (PIBOT *et al.*,2006). Por outro lado, a vitamina E (α -tocoferol) deve ser fornecida pela alimentação e não foram realizadas grandes investigações sobre sua eficácia como agente antineoplásico em cães e gatos (PIBOT *et al.*,2006). Em roedores, a vitamina E tem uma grande capacidade de inibir a carcinogênese de tumores de mama e de cólon. Existem evidências que o tocoferol pode auxiliar o sistema imune no combate a infecções induzidas por retrovírus, infecção onde uma célula normal é transformada em célula tumoral (HAND *et al.*,2000).

Através dos dados apresentados por diferentes autores nota-se que: existem poucos estudos sobre o papel dos antioxidantes na prevenção e tratamento de câncer em cães e gatos, sendo que ensaios clínicos com cães e gatos não foram relatados e, além

disso, nem todos os estudos têm demonstrado um benefício. Um argumento contra o uso de suplemento de antioxidantes durante o tratamento do câncer é que o aumento desses nutrientes nos tecidos pode interferir com os efeitos antitumorais da radiação e de alguns quimoterápicos, e pode também contrariar alguns dos benefícios dos ácidos graxos n-3. Considerando-se que os nutrientes antioxidantes apresentam diferentes propriedades e efeitos celulares, estudos clínicos controlados são necessários para elucidar completamente os benefícios de uso desses nutrientes para cães e gatos com câncer (CASE *et al.*,2011).

Os minerais que poderiam ter relevância em pacientes com câncer compreendem o selênio, o ferro e o zinco. Não foram estabelecidos níveis ótimos de minerais específicos para prevenção e tratamento do câncer em “pets” (HAND *et al.*,2000). Para PIBOT *et al.*(2006) o selênio é o mineral mais estudado e com propriedades anticancerígena e preventiva conhecidas. Existem dados conclusivos demonstrando que um aumento nas concentrações de selênio no soro está relacionado a uma menor incidência de carcinoma de pele, pulmão e próstata em seres humanos. Aparentemente essas ações são independentes das propriedades antioxidantes do selênio, derivadas de sua função na glutathiona peroxidase.

A maioria dos alimentos comerciais para cães atendem às recomendações de nutrientes estabelecidas pelo “National Research Council” (NRC), mas a ingestão por muitos animais pode acabar sendo insuficiente. Levando esse fato em consideração e os estudos clínicos realizados em seres humanos, que demonstram os efeitos da suplementação de selênio na redução do risco relativo de câncer em pessoas com concentrações séricas desse mineral normais ou baixas, poderia ser sensato suplementar a dieta dos animais com antecedentes de neoplasia ou com predisposição a desenvolver câncer (PIBOT *et al.*,2006). A suplementação da dieta com selênio inibe a carcinogênese colônica, mamária e gástrica em roedores (HAND *et al.*,2000).

Pacientes humanos com câncer de esôfago, pâncreas e de brônquios apresentam baixos níveis séricos de zinco. A deficiência de zinco parece estimular a carcinogênese em animais de laboratório. Concentrações séricas elevadas de ferro estão correlacionadas à maior incidência de câncer de pulmão, cólon, bexiga e esôfago em seres humanos. Roedores com baixos níveis de ferro apresentam crescimento tumoral lento quando comparado com aqueles com níveis normais de ferro (HAND *et al.*,2000).

8 NUTRACÊUTICOS E NEOPLASIA

Nutracêutico é um alimento ou parte desse que proporciona benefícios médicos e de saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças. Podem abranger desde nutrientes isolados, suplementos dietéticos na forma de cápsulas e dietas até produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados como cereais, sopas e bebidas. Vários nutracêuticos podem ser produzidos através de métodos fermentativos com uso de microrganismos considerados seguros. Os nutracêuticos podem ser classificados como fibras dietéticas, ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, peptídeos, aminoácidos, vitaminas e minerais antioxidantes (MORAES e COLLA, 2006).

O alvo dos nutracêuticos é significativamente diferente dos alimentos funcionais – alimentos que além do valor nutritivo oferecem inúmeros benefícios à saúde - por várias razões:

- a) enquanto que a prevenção e o tratamento de doenças (apelo médico) são relevantes aos nutracêuticos, apenas a redução do risco da doença, e não a prevenção e tratamento da doença estão envolvidos com os alimentos funcionais;
- b) enquanto que os nutracêuticos incluem suplementos dietéticos e outros tipos de alimentos, os alimentos funcionais devem estar na forma de um alimento comum (MORAES e COLLA, 2006).

8.1 Ácidos graxos poli-insaturados

Conforme citado previamente, o mecanismo exato de funcionamento dos ácidos graxos poli-insaturados não está totalmente esclarecido e o efeito observado parece ser pela incorporação desse ácido graxo de cadeia longa à membrana da célula tumoral. Com isso, há alteração tanto da fluidez quanto da permeabilidade da membrana o que pode potencializar a susceptibilidade da célula tumoral em crescimento aos efeitos dos agentes quimioterápicos e também ao próprio sistema imune do hospedeiro. O aumento da concentração de n-3 nas membranas celulares também muda a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂) para prostaglandina E₁. A PGE₂ exerce um papel na progressão de inúmeros tipos de câncer e o bloqueio da sua síntese poderia inibir o crescimento tumoral (CASE *et al.*, 2011).

Os PUFA's possuem diversas funções nas células: fonte energética, componente estrutural de membranas celulares e precursores de eicosanóides. Na membrana celular, participam da estrutura lipoprotéica, sendo incorporados aos fosfolipídeos sendo

essenciais para manter a fluidez e permeabilidade dessa membrana. Os eicosanóides, tromboxano, leucotrienos e prostaglandinas, possuem papel na secreção e regulação dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários, influenciando nos processos inflamatórios e imunes (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

Apesar das controvérsias, o consumo adicional de ácidos graxos ômega-3 (DHA e EPA) na dieta está sendo discutido e recomendado. Levantamentos epidemiológicos têm demonstrado que a ingestão regular de peixes tem efeito favorável sobre os níveis de triglicérides, pressão sanguínea, mecanismo de coagulação e ritmo cardíaco, na prevenção do câncer (mama, próstata e cólon) e redução da incidência de arteriosclerose. Os ácidos graxos ômega-3 são também indispensáveis para os recém-nascidos por representarem um terço da estrutura de lipídeos no cérebro; carências destas substâncias podem ocasionar redução da produção de enzimas relacionadas às funções do aprendizado. O suprimento adequado de DHA na alimentação dos bebês é fundamental para o desenvolvimento da retina (MORAES e COLLA, 2006).

Cães com linfoma tratados com doxorrubicina e recebendo suplementação dietética com ácido graxo n-3 apresentaram aumento do tempo de sobrevivência. Outro trabalho com indução experimental de câncer de mama em ratas, observou-se que os animais submetidos a uma dieta rica em ácido graxo n-6 apresentaram maior crescimento primário do tumor e formação de metástases quando comparados aos alimentados com dieta rica em ômega-3 (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

Os ácidos graxos ômega-3 podem contribuir para a normalização de algumas alterações metabólicas observadas na síndrome da caquexia. Em diversos estudos, a suplementação com EPA inibiu o crescimento tumoral, apresentou efeito protetor sobre o desenvolvimento e a progressão de vários modelos tumorais e atuou como agente contra-regulador das citocinas mediadoras da caquexia (TNF- α , IL-1, IL-6, FIP), graças a sua capacidade de reduzir o metabolismo do ácido araquidônico e evitar a produção de PGE₂ nas células neoplásicas (PIBOT *et al.*, 2006).

Sobre os fatores tumorais, o EPA parece inibir o fator mobilizador de lipídeos, mantendo normal o metabolismo e as reservas lipídicas, e também parece inibir o FIP, permitindo manutenção ou até aumento da massa muscular. Sobre a resposta inflamatória, o EPA diminui a produção de citocinas pró-inflamatória e caquetizantes, o que leva a uma melhora do apetite e favorece o ganho de peso. Destaca-se que os ácidos graxos mais efetivos são o DHA (C22:4, n-3) e EPA (C22:3, n-3), derivados do precursor da família ômega-3, o ácido alfa-linoléico, encontrado na semente de linhaça,

sendo esse menos efetivo que o DHA e EPA encontrados em óleos de peixes marinhos (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

Em estudos *in vitro* a suplementação com EPA inibiu a proliferação de linhas celulares de câncer de bexiga, próstata e osteossarcoma. Dentre os ácidos graxos n-3 esse é o que apresenta o efeito mais potente. Em estudo recente conduzido com cães portadores de linfoma não foi observado alteração da farmacocinética da doxorubicina, contrariando o efeito esperado do ácido graxo n-3 alterar a fluidez e permeabilidade da membrana celular e com isso aumentar o efeito da quimio ou radioterapia (CASE *et al.*, 2011).

Atualmente está sendo realizada a avaliação clínica da ingestão de óleo de peixe (fonte de EPA e DHA) em muitos processos neoplásicos. Os dados ainda não publicados indicam que o óleo de peixe pode ser um tratamento promissor para várias doenças neoplásicas. A suplementação com óleo de peixe tem sido associada a uma melhor recuperação da radioterapia e uma menor inflamação dos tecidos adjacentes. O aumento da quantidade de ácidos graxos de cadeia longa nas membranas celulares parece ser consequência da suplementação com óleo de peixe; isso, durante a radioterapia, gera uma peroxidação lipídica com formação de ácidos graxos muito mais reativos, o que potencializaria a morte do tecido tumoral (PIBOT *et al.*, 2006).

A dose atualmente preconizada para cães e gatos com câncer é de 1000mg de ômega-3 para cada 5 a 10kg de peso, uma vez ao dia, podendo ser obtido na forma de óleo de peixe (PIBOT *et al.*, 2006).

8.2 Glutamina

A glutamina é classificada como um aminoácido não essencial para cães e gatos. No entanto em situações como trauma, septicemia e câncer as concentrações séricas caem até 50%, sendo necessária sua reposição, o que tem levado a glutamina à categoria de aminoácido condicionalmente essencial. A suplementação com glutamina pode auxiliar a reduzir a depleção muscular, diminuindo o catabolismo protéico associado à caquexia cancerosa (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

Esse aminoácido é um precursor essencial para a biossíntese de nucleotídeos e um dos mais importantes substratos metabólicos para os enterócitos. A suplementação de preparações enterais com glutamina mostra-se benéfica em inúmeros modelos animais de lesão intestinal por proporcionar melhoria da morfometria intestinal, reduzir a translocação bacteriana, melhorar a imunidade local e prolongar a sobrevivência. Estudo com modelo felino de lesão intestinal induzida por metotrexato (quimioterápico que

inibe o metabolismo de folato) não encontrou benefícios com a adição de glutamina a um alimento a base de aminoácidos, sendo proposto que mais estudos sejam conduzidos para determinar se a adição de glutamina aos alimentos comerciais, que contenham proteínas intactas, melhora a integridade intestinal durante a quimioterapia de cães e gatos com câncer (HAND *et al.*,2000).

A glutamina também parece ter efeitos supressores da carcinogênese ao exercer intenso efeito imunestimulante, induzir maior imunomodulação, o qual reduziria as taxas de crescimento do tumor ou das metástases. Também tem sido demonstrado que a glutamina melhora a função gastrointestinal e pode até mesmo ser considerada como um possível nutriente gastrointestinal para otimizar a função dos enterócitos. Contudo, esse aminoácido é muito lábil nos alimentos e se exposto a temperaturas elevadas adquire forma líquida. Após a absorção, a glutamina é rapidamente transaminada no fígado, assim sua eficácia nos alimentos para animais de estimação com câncer de longa duração não está clara (PIBOT *et al.*,2006).

Cerca de metade da glutamina que chega ao intestino é convertida em alanina, captada pelo fígado e utilizada na gliconeogênese. Além dos enterócitos e dos colonócitos, outras células de *turnover* elevado como células neoplásicas, fibroblastos e tecidos como rins e fígado utilizam a glutamina como principal fonte de nitrogênio e carbono. Em condições de hipermetabolismo e hipercatabolismo, como na caquexia, ocorre intensa mobilização da glutamina, sendo nesse caso sua suplementação fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade dos pacientes. Verificou-se um aumento da tolerância à radioterapia e quimioterapia quando a dieta foi suplementada com glutamina decorrente da proteção contra lesão intestinal e da toxicidade do tratamento conferidas por esse aminoácido (CARCIOFI e BRUNETTO,2009).

8.3 Arginina

A arginina é um aminoácido essencial para cães e gatos, considerada um potente secretogogo de hormônio do crescimento, prolactina e insulina, estimulando também a liberação de glucagon, polipeptídeo pancreático e catecolaminas. Participa também do metabolismo do nitrogênio, possui efeitos benéficos na cicatrização e nos mecanismos de defesa antitumor, interferindo no metabolismo e crescimento tumorais. É precursora de nitritos, nitratos e óxido nítrico, esse último resultado da reação entre arginina e oxigênio, pela ação enzimática da óxido nítrico sintetase. O óxido nítrico no sistema imune é importante para a citotoxicidade dos macrófagos ativados e para inibir a agregação de neutrófilos (CARCIOFI e BRUNETTO,2009).

Em alguns modelos animais tem se demonstrado que o aumento da concentração de arginina na dieta retarda a progressão do tumor. Possivelmente esse efeito deva-se à capacidade da arginina de formar óxido nítrico o que retarda a divisão celular. Ainda que o mecanismo exato não esteja esclarecido, o uso de 2% de arginina sobre o valor total das proteínas parece ser benéfico para o paciente canino com câncer (PIBOT *et al.*, 2006).

Em estudo conduzido com ratos alimentados com arginina observou-se a redução da tumorigênese e disseminação do câncer. Elevadas concentrações de óxido nítrico geradas pela arginina resultaram em apoptose e inibição do crescimento tumoral em tumores pancreáticos *in vitro* e *in vivo*. Ratos suplementados com 4% a 6% de arginina, a taxa de metástase foi mais baixa e a anemia menos severa do que naqueles sem arginina na alimentação. Entretanto, existem indícios demonstrando que a arginina sozinha não possui efeito benéfico, devendo, para tal, ser fornecida em uma mistura balanceada de aminoácidos, melhorando o equilíbrio protéico da dieta (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

Segundo HAND *et al.* (2000), a adição de arginina em soluções parenterais reduz o crescimento tumoral e o índice metastático em modelos tumorais em roedores. O incremento dos níveis de arginina na dieta bem como de ômega-3 parece influenciar os sinais clínicos, a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência de cães com câncer.

8.4 Fibras

O termo fibra refere-se a um grande número de hidratos de carbono complexos: celulose, hemicelulose, pectinas, gomas, mucilagens e outros. Diferem dos amidos por serem resistentes à digestão enzimática no intestino delgado e fermentáveis em maior ou menor grau pela microbiota colônica, conforme o tipo de açúcar presente em sua estrutura (CARCIOFI e BRUNETTO, 2009).

A fibra dietética é uma substância indisponível como fonte de energia, pois não é passível de hidrólise pelas enzimas do intestino. Podem ser classificadas em dois grupos segundo o papel que cumprem nos vegetais: polissacarídeos estruturais, relacionados à estrutura de parede celular e incluem celulose, hemicelulose, pectinas, gomas e mucilagens segregadas pelas células e polissacarídeos tais como ágar e as carragenas produzidas por algas e líquens marinhos. O segundo grupo é o dos polissacarídeos não estruturais incluindo a lignina. Outra classificação diferencia como fibras solúveis e insolúveis. As solúveis são as pectinas e as hemiceluloses que tendem a formar géis em contato com água, aumentando a viscosidade dos alimentos. As

bactérias do trato gastrointestinal (TGI) têm a capacidade de metabolizá-las produzindo ácidos graxos voláteis (AGV) que contribuem para reduzir o pH. A queda do pH no lúmen intestinal propicia maior desenvolvimento de bactérias benéficas ao mesmo tempo que inibe a proliferação das bactérias patogênicas. As fibras insolúveis permanecem intactas através de todo TGI e abrangem a lignina, a celulose e algumas hemiceluloses, tendo a capacidade de aumentar o volume do bolo fecal estimulando assim a motilidade intestinal. Estudos epidemiológicos com humanos demonstram que o consumo regular de fibras poderia promover a prevenção de alguns tipos de câncer, como o colorretal (MORAES e COLLA,2006).

As fibras são degradadas pela microbiota intestinal e sua fermentação gera energia para os microrganismos resultando na produção de AGV, também conhecidos como ácidos graxos de cadeia curta. Os principais AGV produzidos são acetato, propionato e butirato, sendo importante substrato energético para os colonócitos. Estima-se que 70% das necessidades energéticas dessas células venham da oxidação dos AGV. Após a absorção, os AGV são metabolizados pelo epitélio colônico, sendo o acetato metabolizado pelo fígado, originando glutamina e corpos cetônicos que ganham a circulação sanguínea. No cólon os AGV promovem a redução do pH intraluminal, estimulam a reabsorção de água e sódio e de cátions divalentes (CARCIOFI e BRUNETTO,2009).

Dentre os efeitos sistêmicos, os AGV estão associados com o metabolismo lipídico e de glicose. O propionato diminui a síntese hepática de colesterol por inibir a enzima hidroximetilglutaril coenzima A. o acetato e propionato regulam o metabolismo da glicose, reduzindo a glicemia e a insulinemia pós-prandiais. Por tudo isso, é importante adequar a qualidade e quantidade de fibras na dieta do animal com câncer. Se de um lado os teores de fibra devem ser baixos para maximizar a digestibilidade e o valor energético do alimento, de outro uma quantidade adequada de fibra de boa fermentação é importante para se conseguir os benefícios discutidos (CARCIOFI e BRUNETTO,2009). A adição de fibras fermentáveis à dieta de cães e gatos pode ser vista como uma ferramenta para manejar o ecossistema do TGI e aumentar a saúde dos animais de companhia (REINHART e CAREY,2000).

É sabido que a subnutrição e a nutrição parenteral total comprometem as barreiras naturais do TGI estando associadas com redução da resposta imune local. Dietas sem fibra reduzem a função da barreira mucosa e aumentam o risco de translocação bacteriana e septicemia. Esses achados demonstram que as fibras

diretamente não promovem energia ou nutrientes para o hospedeiro, mas podem ser consideradas componentes essenciais das dietas de cães e gatos, pois são fundamentais para a nutrição da microbiota intestinal (REINHART e CAREY,2000).

Historicamente, as bactérias patogênicas do TGI foram as mais estudadas. Entretanto, o interesse por conhecer os demais constituintes da flora normal do TGI vem aumentando e as bactérias produtoras de ácido lático tem se destacado. Essas bactérias abrangem um grande número de gêneros (*lactobacilos*, *bifidobactérias*, *streptococcus*, *enterococcus*) e são as responsáveis pela produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), sendo o lactato o principal produto. Os AGCC reduzem o pH intraluminal e alguns de seus outros metabólitos incluem componentes antimicrobianos que inibem o crescimento de algumas bactérias, inclusive alguns patógenos. Apesar das bactérias produtoras de ácido lático representarem menos de 1% da flora fecal normal de humanos, cães e gatos seu papel na saúde de do TGI e do organismo como um todo é indiscutível (REINHART e CAREY,2000).

É possível alterar a microbiota intestinal utilizando-se antibióticos ou através de um manejo dietético das bactérias do TGI. As bactérias do TGI estão aptas a utilizar inúmeros substratos diferentes, incluindo amido, inulina, celulose, mucinas, açúcares e oligossacarídeos. Os metabólitos resultantes incluem tanto os componentes benéficos como os AGCC quanto substâncias prejudiciais. Além disso, alterações nas características do metabolismo das bactérias normalmente presentes na flora do TGI afetam a ativação ou desativação de potenciais carcinógenos (REINHART e CAREY, 2000).

As fibras fermentáveis – carboidratos complexos que algumas fezes são denominados oligossacarídeos não digeríveis – são excelentes candidatos para uso como prebióticos e para serem adicionadas a alimentos funcionais (REINHART e CAREY,2000). Os prebióticos são oligossacarídeos não digeríveis, porém fermentáveis cuja função é mudar a atividade e a composição da microbiota intestinal com a perspectiva de promover saúde no hospedeiro. Os prebióticos estimulam o crescimento dos grupos das *bifidobacterias* e *lactobacillos*, considerados benéficos para saúde (MORAES e COLLA,2006). Atualmente, o prebiótico mais conhecido e utilizado mundialmente é do grupo dos frutooligossacarídeos (FOS) que estimulam seletivamente as bactérias produtoras de ácido lático, especialmente as bifidobactérias (REINHART e CAREY,2000).

9 CONCLUSÃO

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, EPA e DHA, são moléculas promissoras na prevenção do câncer e possivelmente no tratamento dessa patologia, tendo sido utilizados também no tratamento de doenças crônicas de origem inflamatória e doenças cardiovasculares.

Pela presente revisão, constatou-se que existe uma relação direta entre nutrição e evolução clínica de cães e gatos portadores de neoplasia. As dietas ricas em ômega-3 e com teores reduzidos de ômega-6 parecem conferir certa atividade antineoplásica, melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos pacientes suplementados, assim como aumentar a tolerância aos tratamentos quimio/radioterápicos.

A instituição de um suporte nutricional adequado e precoce não só aumenta a qualidade de vida do paciente como pode colaborar para elevar sua expectativa de vida, reduzir os efeitos secundários da neoplasia e do seu tratamento, como por exemplo, a caquexia.

Pelo presente trabalho pode-se concluir que dietas com maior teor de gordura e proteína, menor teor de carboidratos e com altos níveis de ômega-3 são as mais preconizadas para cães e gatos acometidos por câncer. A dose atualmente preconizada para cães e gatos com câncer é de 1000mg de ômega-3 para cada 5 a 10kg de peso, uma vez ao dia, podendo ser obtido na forma de óleo de peixe .

Entretanto, mais estudos controlados e ensaios clínicos com cães e gatos são necessários para que se possa conhecer a fundo o exato papel dos ácidos graxos da classe ômega nos diferentes tipos de neoplasias de cães e gatos e como de fato esse nutriente pode vir a prevenir a doença ou minimizar as alterações metabólicas induzidas por ela.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, B.M.; MA, D.W.L. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? **Lipids in Health and Disease**, 2009.
- ANDRADE, P.M.; CARMO, M.G. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **MN metabólica**, RJ-RJ: julho/setembro 2006.
- ASTORG, P. Dietary n-6 e n-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidences. **Cancer Causes and Control**, 2004, 15: 367-386.
- BERQUIN, I.M.; EDWARDS, I.J.; CHEN, Y.Q. Multi-targeted Therapy of Cancer by Omega-3 Fatty Acids. **Cancer Lett**, 2008; 269 (2): 363: 377.
- BOUGNOUX, P. n-3 Polyunsaturated fatty acids and câncer. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. 1999; v.2 : 121-126.
- BRAGA, D.K.; OLIVEIRA, F.M.; SILVA, A.C. Modulação da inflamação por ômega-3/6. **Salusvita**, Bauru, v.26, n.3, p.7-114, 2007.
- CARCIOFI, A.C.; BRUNETTO, M.A. **Oncologia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: Roca, 2009.
- CASE, L.P.; DARISTOTLE, L.; HAYEK, M.G. **Canine and Feline Nutrition, A Resource for Companion Animal Professionals**. 3ed. Maryland: Elsevier, 2011.
- CHEN, Y.; LIU, B.; SHANG, B.; CHEN, A.S.; SUN, W. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. **World J. Gastroenterology**, 2011; 17 (13): 1779-1786.
- COCKBAIN, A.J.; TOOGOOD, G.J.; HULL, M.A.. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. **Gut**, 2011.
- CORSETTO, P.A.; MONTORFANO, G.; ZAVA, S.; JOVENITTI, I.E. Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. **Lipids in Health Disease**, 2011.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- HAND, M.S.; THATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L. **Nutrición Clínica en Pequeños Animales (Small Animal Clinical Nutrition)**, 4 ed. Bogotá: 2000.
- HARDMAN, W.E. Omega-3 Fatty Acids to Augment Cancer Therapy. **Journal of Nutrition**. 132: 3508S – 3512S, Julho 2002.
- JAMES, M.J.; GIBSON, R.A.; CLELAND, L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. **American Journal of Clinical Nutrition**, Vol 71, N I, 343S-348s, Janeiro, 2000
- KOBAYASHI, N.; BARNARD, R.J.; HENNING, S.M. Effect of Altering Dietary n-6/n-3 Fatty Acid Ratios on Prostate Cancer Membrane Composition, Cyclooxygenase-2 and Prostaglandin E₂. **Clinical Cancer Research** 2006; 12: 4662-4670.

LARSSON, S.C.; KUMLIN, M.; SUNDBERG, M.; WOLK, A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. **American Journal of Clinical Nutrition**, 2004; 79: 935

MAHAN, L.K.; ARLIN, M.T. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 8ed. São Paulo: Roca, 1994.

MACLEAN, C.H.; NEWBERRY, S.J.; MOJICA, W.A.; KHANA, P.; ISSA, A.M. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk. **JAMA**, Janeiro, 25, 2006 – Vol 295, No 4.

MORAES, F.P.; COLLA, L.M. Alimentos Funcionais e Nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. Passo Fundo: **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol3(2), 109-122, 2006.

PIBOT, P.; BIORGE, V.; ELLIOTT, D. **Enciclopedia de la Nutrición Clínica Felina**. 3ed. França: Aniwa, 2008.

PIBOT, P.; BIORGE, V.; ELLIOTT, D. **Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina**. 4ed. França: Aniwa, 2006.

REINHART, G.A.; CAREY, D.P. **Recent Advances in Canine and Feline Nutrition Volume III**. 1th ed. Wilmington: Orange Frazer, 2000.

RIEDIGER, N.D.; OTHMAN, R.A.; SUH, M.; MOGHADASIAN, M.H. A Systemic Review of the Roles of n-3 Fatty Acids in Health and Disease. **Journal of American Dietetic Association**. Abril 2009; 109:668-679.

SAUER, L.A.; DAUCHY, R.T.; BLASK, D.E. Mechanism for the Antitumor and Anticachectic Effects of n-3 Fatty Acids. **Cancer Research**. 60, 5289-5295, sep 2000.

SPINOSA, H.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2006.

TREVIZAN, L.; KESSLER, A.M. Lipídeos na nutrição de cães e gatos: metabolismo, fontes e uso em dietas práticas e terapêuticas. **R. Bras. Zootec.**, Brasília,DF.v.38, p.15-25, 2009.

WILLS, J.M.; SIMPSON, K.W. **The Waltham Book of Clinical Nutrition of the Dog & Cat**. 1th.ed. UK: Pergamon,1994.

WILLIAMS, S.R. **Fundamentos de Nutrição e Dietoterapia**. 6ed. Porto Alegre: Artes Médicas,1997.

WITTE, T.R.; SALAZAR, A.J.; BALLESTER, O.F.; HARDMAN, W.E. RBC and WBC fatty acid composition following consumption of Omega 3 supplement: Lessons for future clinica trials. **Lipids in Health and Disease**, 2010.