



O Impacto do Balanço Ômega-6 : Ômega-3 na Terapia Oncológica

Evidência Científica para Otimização de Resultados em Quimioterapia

Apresentação para Painel de Oncologistas

Baseado em Ensaios Clínicos Randomizados, Meta-Análises e Estudos de Coorte

Agenda

01 Contexto: O Rácio Ómega-6:Ómega-3 e a Dieta Moderna

02 O Paciente Oncológico e a Inflamação Sistémica

03 Rácio $\geq 15:1$ — Impactos Negativos na Terapia

04 Rácio $\leq 3:1$ — Benefícios Clínicos Documentados

05 Comparação Direta e Cenários Clínicos

06 Segurança, Diretrizes ESPEN e Referências

O Rácio Ômega-6 : Ômega-3

ÔMEGA-6 (Ácido Araquidónico)

Precursor de eicosanóides PRÓ-inflamatórios:

- Prostaglandina E_2 (PGE_2)
- Leucotrieno B_4 (LTB_4)
- Tromboxano A_2 (TXA_2)

- Ativa NF- κ B → proliferação tumoral
- Aumenta COX-2 → angiogénese

ÔMEGA-3 (EPA + DHA)

Precursor de mediadores ANTI-inflamatórios:

- Resolvinas (RvE1, RvD1)
- Protectinas (PD1/NPD1)
- Maresinas (MaR1)

- Inibe NF- κ B → apoptose tumoral
- Reduz COX-2 → anti-angiogénico

O RÁCIO determina o equilíbrio entre inflamação e resolução — fator crítico na resposta ao tratamento oncológico

A Evolução do Rácio na Dieta Moderna



Simopoulos, 2002: O ser humano evoluiu com ~1:1. A dieta ocidental apresenta 15:1 a 16.7:1.

Um rácio de 2.5:1 reduziu proliferação celular retal em pacientes com cancro colorrectal.

Rácio mais baixo em mulheres com cancro da mama associou-se a menor risco.

Pacientes oncológicos frequentemente apresentam rácios >20:1 devido a alterações metabólicas tumorais.

O Paciente Oncológico e a Inflamação Sistêmica

TUMOR

Produz citocinas
pró-inflamatórias
(TNF- α , IL-6, IL-1 β)

QUIMIOTERAPIA

Gera ROS
Imunossupressão
Neurotoxicidade

RÁCIO ALTO $\omega 6:\omega 3$

Amplifica cascata
inflamatória via PGE₂
Promove resistência

A tríade Tumor + Quimioterapia + Rácio Alto cria um ciclo vicioso de inflamação crônica que compromete a eficácia terapêutica, acelera a caquexia e aumenta os efeitos adversos.



RÁCIO $\geq$ 15:1

Impacto Negativo na Terapia Oncológica

Evidência de 4 domínios críticos

Via NF- κ B / COX-2: Agressividade Tumoral

Mecanismos Moleculares

- ω -6 elevado $\rightarrow$ $\uparrow$ AA nas membranas
- $\uparrow$ COX-2 $\rightarrow$ $\uparrow$ PGE₂ $\rightarrow$ proliferação, angiogénese
- $\uparrow$ NF- κ B $\rightarrow$ genes pró-tumorais (YY1, VEGF-A, TGF- β)
- **$\uparrow$ P-gp e MRP1 $\rightarrow$ quimiorresistência**
- $\uparrow$ OXLAMs $\rightarrow$ ativação inflamatória sistémica

Evidência Experimental

PMC9181584 (2022) — Cancro Pulmão:

Dieta rica em ω -6: $\uparrow$ NF- κ B p65, YY1, COX-2, VEGF-A. Maior desdiferenciação tumoral.

PMC4773771 — Multi-Cancro:

Células com rácio alto mantêm $\uparrow$ GSH $\rightarrow$ resistência à quimioterapia.

PMC6269634 — Inflamação:

OXLAMs ativam NF- κ B, $\uparrow$ citoquinas e moléculas de adesão.

Rácio 15-16.7:1 $\rightarrow$ fenótipo tumoral mais agressivo, com maior angiogénese e resistência terapêutica

UK Biobank: Rácio Elevado e Mortalidade

n = 85.425 participantes | 6.461 óbitos | PMC9882493

+26%

Mortalidade
Total

+14%

Mortalidade
por Cancro

+31%

Mortalidade
Cardiovascular

Quintil mais alto vs. mais baixo do rácio ω -6/ ω -3 plasmático. Todos $P_{trend} < 0.05$

Mediação via CRP (inflamação), SHBG, testosterona e IGF-1 (cancro). Efeitos dose-dependentes.

Caquexia Oncológica e Quimiorresistência

Caquexia (50-80% dos pacientes)

- TNF- α , IL-6 $\rightarrow$ degradação muscular
- Via ubiquitina-proteassoma ativada
- Lipólise excessiva (ZAG)
- Resistência à insulina
- **Rácio alto amplifica tudo isto**

Quimiorresistência

- $\uparrow$ P-gp/MRP1 $\rightarrow$ efluxo de fármacos
- $\uparrow$ GSH $\rightarrow$ proteção contra ROS
- $\uparrow$ NF- κ B $\rightarrow$ Bcl-2, survivina
- CSCs protegidas
- **Sarcopenia $\rightarrow$ $\downarrow$ tolerância à QT**

Consequências: $\downarrow$ taxa de resposta • $\uparrow$ redução de dose • $\uparrow$ interrupções • $\downarrow$ sobrevida global • $\downarrow$ qualidade de vida



E SE REDUZIRMOS O RÁCIO?

Rácio $\leq$ 3:1 — Evidência Clínica de Benefícios

Quimiossensibilização: Mecanismos Moleculares



Membranas Celulares

EPA/DHA incorporam-se nos fosfolípidos → ↑ permeabilidade → ↑ absorção de fármacos. ↓ P-gp e MRP1.



Stress Oxidativo Seletivo

↑ Peroxidação lipídica SELETIVA em células tumorais. ↓ GSH tumoral. Células normais protegidas.



Vias de Sinalização

Inibição NF- κ B → ↓ Bcl-2. ↓ Wnt/ β -catenina. ↓ ERK/AKT → ↑ apoptose. Modulação Notch/Hedgehog.



Células Estaminais (CSCs)

EPA/DHA induzem apoptose em CSCs de cólon (CD133+) e mama. ↓ auto-renovação. ↓ recidiva.

Taxa de Resposta: Cancro Pulmão (CPNPC)

RCT | n=46 | Carboplatina + Vinorelbina/Gemcitabina $\pm$ 2.5g EPA+DHA/dia

Sem Óleo de Peixe

25.8%

Taxa de Resposta

P = 0.008

Com Óleo de Peixe

60.0%

Taxa de Resposta

Benefício Clínico: 80% vs 41.9% (P=0.02) | Sobrevida 1 ano: 60% vs 38.7%

Progressão Tumoral: Cancro Colorrectal

RCT | n=30 | CCR Est. II-IV | 2g óleo peixe/dia × 9 sem. | Nutr Cancer 2016

330

dias até progressão
(± 135) — Controlo

+80%

P = 0.04

593

dias até progressão
(± 211) — Óleo Peixe

Bougnoux 2009 — Mama Metastático: 1.8g DHA + antraciclinas. Alta incorporação DHA → ↑ tempo de progressão e sobrevida.

CALGB 89803 — CCR Est. III (n=1264):

Quartil superior ω-3 marinho → HR 0.72 (0.54-0.97) para DFS. Efeito mais forte com alta COX-2 tumoral.

Anti-Caquexia: Preservação de Massa Corporal

CPNPC
(Murphy 2011)

+1.1 kg

vs. -2.3 kg sem ω -3
Preservação muscular
n=40 | Cancer 117:1775

Pâncreas
(Barber 2001)

+2 kg

7 sem. óleo de peixe
↓ REE por kg
↑ Appetite/performance

Meta-análise
(Front Nutr 2021)

↓ **CRP**

↓ inflamatórios em
6 RCTs analisados
Metabolismo estabilizado

EPA: ↓ ZAG (lipólise) • ↓ ubiquitina-proteassoma • ↓ IL-6/TNF- α • Sensibiliza músculo à insulina • Dose: ≥ 1.5 g/dia (ESPEN/Colomer)

Neuroproteção: Neuropatia (CIPN)

CIPN afeta 30-68% dos pacientes • Única recomendação ASCO: duloxetine (benefício limitado)

OR = 0.54

CIPN grau 3-4 em utilizadoras
de óleo de peixe (SWOG S0221)

SWOG S0221 (PMC6075365):

n=1225 | Mama | Paclitaxel

Modelo Animal 2025:

Óleo de peixe preveniu neuropatia por OXA e PTX. ↓ microglia
espinal e citocinas.

ω -3: uma das poucas intervenções com potencial neuroprotetor contra CIPN — necessidade clínica não atendida

Citotoxicidade Seletiva: EPA/DHA induzem apoptose tumoral mas protegem células normais via resolvinas e PI3K/Akt

Imunomodulação e Mediadores Lipídicos

Resolvinas

(RvE1, RvD1)

- ↓ Infiltração neutrofílica
- ↓ TNF- α e IL-6
- ↑ Fagocitose apoptótica
- Resolução inflamação

Protectinas

(PD1/NPD1)

- Neuroproteção
- ↓ Apoptose neuronal
- ↑ Genes pro-sobrevivência
- Proteção DRGs

Maresinas

(MaR1)

- ↑ Regeneração tecidual
- ↓ Dor neuropática
- ↑ Macrófagos M2
- ↓ Fibrose tumoral

DHA-WIN Trial (NCT03831178 | PubMed 40651709):

Fase II, duplo-cego. Mama neoadjuvante. 4.4g DHA/dia $\times$ 18 sem.

DHA modulou perfil de oxilipinas: ↓ pró-inflamatórios ω -6, ↑ anti-inflamatórios ω -3.

Influência direta nos linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) — imunomodulação tumoral.

Comparação: Rácio $\geq 15:1$ vs. $\leq 3:1$

Domínio	Rácio $\geq 15:1$	Rácio $\leq 3:1$
NF- κ B / COX-2	↑↑ Ativação pró-tumoral	↓↓ Inibida → pró-apoptótica
Quimiossensibilidade	↓ (bombas efluxo, ↑GSH)	↑ (doxo, cis, 5-FU, OXA)
Resposta (CPNPC)	25.8%	60.0% (P=0.008)
Progressão (CCR)	330 dias	593 dias (P=0.04)
Massa Corporal	Perda → caquexia	Estabilização/ganho
CIPN	Sem proteção	OR 0.54 grau 3-4
Mortalidade	+26% total (UK Biobank)	Inversa com mortalidade
Inflamação	↑↑ TNF- α , IL-6, CRP	↓↓ CRP/IL-6. ↑ Resolvinas

Segurança e Diretrizes Internacionais

Perfil de Segurança

- 0 estudos com piores resultados no grupo ω -3
- 600mg–3.6g EPA+DHA/dia bem tolerados
- Toxicidade dose-limitante similar entre grupos
- **Citotoxicidade SELETIVA para células tumorais**

Diretrizes ESPEN (2021)

- Recomenda ω -3/óleo de peixe para cancro avançado em QT e risco de perda ponderal
- **Dose: $\geq 1.5\text{g}$ EPA+DHA/dia**
- ASCO Cachexia (2020): suporte nutricional como componente central

Protocolo sugerido:

1.5–3.6g EPA+DHA/dia • Início 7-10 dias pré-QT • Durante todo o tratamento • Ómega-3 Index alvo $\geq 8\%$

Cenário Comparativo: Mesmo Paciente

CCR estágio III, 58 anos, FOLFOX

RÁCIO 20:1

- Resposta parcial (≈26%)
- Progressão ~330 dias
- Perda de 5-8 kg (caquexia)
- CIPN grau 2-3 → redução dose
- CRP/IL-6 cronicamente elevados
- **NF-κB → resistência crescente**
- **QoL deteriorada**

RÁCIO ≤3:1 + ω-3

- Resposta potencial até 60%
- Progressão ~593 dias (+80%)
- Peso estabilizado +1-2 kg
- CIPN reduzida (OR 0.54)
- ↓ CRP/IL-6 | ↑ Resolvinas
- **NF-κB suprimido → ↑ sensibilidade**
- **QoL preservada**

Referências Científicas (1/2)

1. Simopoulos AP. Importance of omega-6/omega-3 ratio. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):365-79.
2. Calviello G et al. Omega-3 and Cancer Cell Cytotoxicity. *PMC4773771. Nutrients* 2016.
3. de Aguiar Pastore Silva J et al. Omega-3 in chemo/RT: Systematic review. *Clin Nutr.* 2015;34(3):359-66.
4. Camargo CQ et al. Fish oil during chemo: CRC progression. *Nutr Cancer.* 2016;68(1):70-6.
5. Murphy RA et al. Fish oil: weight and muscle in NSCLC. *Cancer.* 2011;117:1775-82.
6. Bougnoux P et al. DHA + anthracycline chemo in breast cancer. *Br J Cancer.* 2009;101:1978-85.
7. Fahrman JF et al. Omega-3 and chemo-sensitivity in B-CLL. *Lipids Health Dis.* 2013;12:36.
8. Moloudizargari M et al. EPA/DHA in hematological malignancies. *Oncotarget.* 2018;9(14):11858.
9. Song M et al. Omega-3 and stage III colon cancer survival. *Int J Cancer.* 2019;145(2):380-389.
10. Parra-Soto S et al. Omega-6/omega-3 ratio and mortality. *UK Biobank. BMC Med.* 2022. *PMC9882493.*
11. Cheng M et al. Omega-3 in lung cancer. *Front Nutr.* 2021;8:686752.

Referências Científicas (2/2)

12. PMC9181584. Omega-6 enhance tumor aggressiveness: oxylipins. *Int J Mol Sci* 2022.
13. DiNicolantonio JJ et al. Omega-3:omega-6 for COX-2 adenocarcinomas. *Nutr Cancer*. 2014;66(8):1279-84.
14. Ambrosone CB et al. Supplements and CIPN in SWOG S0221. *JNCI Cancer Spectr*. 2020. PMC6075365.
15. Darwito D et al. Omega-3 on Ki-67/VEGF in breast cancer NAC. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):911.
16. PMC6566772. Protective Effects of Omega-3 in Cancer Complications. *Nutrients*. 2019;11(5):945.
17. Arends J et al. ESPEN nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2021;40:1330-1351.
18. Roeland EJ et al. Cancer cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:2438-53.
19. *Cell Mol Biol Lett* 2025. Omega-3: molecular weapons vs chemoresistance in breast cancer.
20. DHA-WIN Trial. NCT03831178. *BMJ Open* 2019. PubMed 31530611 & 40651709.
21. Omega-3-enriched fish oil reduces CIPN in mice. *Neuropharmacology*. 2025. ScienceDirect.
22. PMC6133177. Omega-3 as adjuvant therapy of CRC. *Open Biol*. 2018;8(6):180098.



Conclusão

A regulação do balanço ômega-6:ômega-3 para $\leq 3:1$ é uma intervenção nutricional baseada em evidência com potencial para:

- ✓ Aumentar a sensibilidade tumoral à quimioterapia
- ✓ Prolongar o tempo até progressão da doença
- ✓ Preservar massa corporal e combater a caquexia
- ✓ Reduzir neuropatia periférica (CIPN)
- ✓ Modular resposta imune via resolvinas/protectinas/maresinas

Sem interferir com a eficácia terapêutica — segurança confirmada em múltiplos RCTs