



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS-SOBRAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE

VICTOR DA SILVA

**ÔMEGA-3 E VITAMINA D NO CÂNCER DE MAMA: INFLUÊNCIAS NA
IMUNIDADE, PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SOBRAL
2025

VICTOR DA SILVA

ÔMEGA-3 E VITAMINA D NO CÂNCER DE MAMA: INFLUÊNCIAS NA IMUNIDADE,
PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Enfermidade Crônicas e o Câncer.

Orientador: Prof. Dr. José Juvenal Linhares.
Coorientador: Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves.

SOBRAL

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S584Ô Silva, Victor da.
ÔMEGA-3 E VITAMINA D NO CÂNCER DE MAMA: INFLUÊNCIAS NA IMUNIDADE,
PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Victor da Silva. – 2025.
74 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Sobral, 2025.
Orientação: Prof. Dr. José Juvenal Linhares .
Coorientação: Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves .
1. Câncer de mama. 2. Ômega-3. 3. Prognóstico. 4. Qualidade de vida. 5. ; Vitamina D. I. Título.
CDD 610
-

VICTOR DA SILVA

ÔMEGA-3 E VITAMINA D NO CÂNCER DE MAMA: INFLUÊNCIAS NA IMUNIDADE,
PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Enfermidades Crônicas e o Câncer.

Aprovada em: 11/02/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Juvenal Linhares (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves – Examinador interno
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Anderson Weiny Barbalho Silva – Examinador externo
Universidade Estadual do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte de toda sabedoria e força. Como está escrito em Jeremias 29:11: “Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês, planos de fazê-los prosperar e não lhes causar dano, planos de dar-lhes uma esperança e um futuro”. Com sua orientação, alcancei grandes conquistas e tenho plena confiança que Ele continuará guiar meu caminho.

Ao meu orientador Professor Doutor José Juvenal Linhares, suas orientações não apenas moldaram meu percurso acadêmico, mas também impactaram profundamente minha visão de futuro. Suas palavras de encorajamento, especialmente quando disse: “vamos te formar, e assim voltará para ser uma autoridade” se tornaram um farol que me guia em minha jornada. Sua sabedoria, paciência e dedicação foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Ao meus coorientador Professor Doutor Filipe Nobre Chaves, ao chegar nesta maravilhosa cidade, você foi um farol de acolhimento e orientação. Sua sabedoria e suporte constante iluminaram cada passo que dei, e sou imensamente grato por sua generosidade e por ter compartilhado seus conhecimentos. Sua orientação foi crucial para eu pudesse alcançar as conquistas que celebro hoje.

À minha família, minha eterna gratidão. Aos meus pais, especialmente, ao meu pai, mesmo não estando entre nós, deixou um legado de sabedoria, força e amor. Seus ensinamentos continuam a guiar minha vida e permanecem fortes e vivos em meu coração. Aos meus irmãos, que sempre estiverem presentes em espírito, oferecendo apoio constante e carinho. À minha esposa, que com paciência e compreensão, me fortalece apesar da distância física. E à minha querida filha, minha maior inspiração, que me motiva a seguir em frente, mesmo com a saudade que nos separa. Sem o amor e apoio de todos, minha jornada não teria sido possível.

Sou também extremamente grato ao Professor Doutor Anderson, cujos desafios constantes me forçaram a crescer e a superar meus próprios limites. Suas orientações foram úteis para o meu desenvolvimento.

À Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao Programa de Pós-graduação em Ciência da Saúde (PPGCSa), minha profunda gratidão. A UFC proporcionou um ambiente acadêmico de excelência, onde pude crescer e desenvolver minhas habilidades. O programa GCUB-MOB foi essencial para minha formação e me permitiu vivenciar a cooperação internacional.

Agradeço também às instituições parceiras do programa, como o Instituto Guimarães Rosa, a Comissão da UNESCO, o CONFAP, a AUF, a OEA, a UDUALC e o CSUCA, cujas contribuições tornaram possível essa experiência enriquecedora.

Aos meus colegas de mestrado, minha mais profunda gratidão por cada aprendizado compartilhado, pelas ideias inovadoras trocadas e pela colaboração constante. Cada momento vivido ao longo dessa jornada foi indispensável para moldar não apenas meu crescimento acadêmico, mas também pessoal. Inspirado por tudo que vivemos, assumo o compromisso de aplicar esses conhecimentos para impulsionar avanços na ciência e fortalecer a saúde pública.

“Que teu alimento seja teu remédio e teu remédio seja teu alimento” — o princípio hipocrático reforça o papel da nutrição, incluindo ácidos graxos e vitaminas, na promoção da saúde, imunidade e qualidade de vida, especialmente em pacientes oncológicos. (HIPÓCRATES, c. 400 a.C.).

RESUMO

Entre os carcinomas, câncer de mama (CM) é mais comumente diagnosticado e lidera como causa de morte por câncer em mulheres. A nutrição desempenha papel bidirecional no câncer, influenciando tanto seu desenvolvimento quanto sua progressão. A suplementação com ômega-3 e vitamina D tem recebido atenção crescente devido aos seus potenciais efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e na qualidade de vida de paciente. Embora estudos clínicos sugiram benefícios potenciais, os mecanismos subjacentes às influências do ômega-3 e da vitamina D na progressão do CM e sua interação com o sistema imunológico continuam sendo pouco explorado. Ainda, os dados obtidos até momento apresentam resultados conflitantes quanto ao impacto no prognóstico e qualidade de vida, destacando a necessidades de pesquisas mais aprofundadas. Analisar o papel da suplementação de ômega-3 e vitamina D na modulação do sistema imunológico, no prognóstico e na qualidade de vida de pacientes diagnosticadas com CM, com vistas a fornecer estratégias terapêuticas complementares baseadas em evidências. Foi conduzida uma busca abrangente e sistemática nas bases de dados disponíveis PUBMED, EMBASE, WEB OF SCIENCE, e SCOPUS, seguindo as diretrizes da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Anlyses). A pesquisa utilizou palavras chave como “Ômega-3”, “Vitamina D”, “Câncer de mama”, “Prognóstico” e “Qualidade de vida”, garantindo a identificação de estudos relevantes e de alta qualidade. A seleção e avaliação dos artigos seguiram critérios rigorosos, resultando em uma revisão sistemática robusto e confiável. A suplementação de ômega-3 e vitamina D em pacientes com CM melhora a imunidade, reduz inflamações e impactos metabólicos, e potencializa o controle tumoral. Essas substâncias auxiliam no prognóstico clínico e na qualidade de vida, mostrando-se seguras como adjuvante aos tratamentos primários. Este estudo destaca o potencial da suplementação de ômega-3 e vitamina D no câncer de mama, com benefícios que podem aprimorar protocolos clínicos, capacitar equipes multidisciplinares e promover tratamentos mais previsíveis, resultando em melhor qualidade de vida para as pacientes.

Palavras-chave: câncer de mama; ômega-3; prognóstico; qualidade de vida; vitamina D.

ABSTRACT

Among carcinomas, breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed and the leading cause of cancer death in women. Nutrition plays a bidirectional role in cancer, influencing both its development and progression. Supplementation with omega-3 and vitamin D has received increasing attention due to their potential anti-inflammatory, immunomodulatory and quality of life effects. Gap: Although clinical studies suggest potential benefits, the mechanisms underlying the influences of omega-3 and vitamin D on CM progression and their interaction with the immune system remain poorly explored. In addition, the data obtained so far show conflicting results regarding the impact on prognosis and quality of life, highlighting the need for more in-depth research. To analyze the role of omega-3 and vitamin D supplementation in modulating the immune system, prognosis and quality of life of patients diagnosed with BC, with a view to providing complementary evidence-based therapeutic strategies. A comprehensive and systematic search was conducted in the available databases PUBMED, EMBASE, WEB OF SCIENCE, and SCOPUS, following the guidelines of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement. The search used keywords such as “Omega-3”, “Vitamin D”, “Breast cancer”, “Prognosis” and “Quality of life”, ensuring that relevant, high-quality studies were identified. The selection and evaluation of the articles followed strict criteria, resulting in a robust and reliable systematic review. Omega-3 and vitamin D supplementation in patients with CM improves immunity, reduces inflammation and metabolic impacts, and enhances tumor control. These substances help clinical prognosis and quality of life, and are safe as an adjuvant to primary treatments. This study highlights the potential of omega-3 and vitamin D supplementation in breast cancer, with benefits that can improve clinical protocols, train multidisciplinary teams and promote more predictable treatments, resulting in a better quality of life for patients.

Keywords: breast neoplasms; fatty acids, omega-3; prognosis; quality of life; vitamin D.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de estratégia de seleção dos estudos, segundo modelo PRISMA, 2023.....	67
Figura 2 – Representativa do risco de viés “Semáforo” dos artigos.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégias de busca completa nas bases de dados eletrônicas, 2023.....	76
Tabela 2 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos segundo PICOS, 2023.....	69
Tabela 3 - Especificidades dos estudos que testaram suplementação de ômega-3, elegíveis por amostra, grupo controle/intervenção e tempo de tratamento, 2023.....	70
Tabela 4 - Detalhes dos artigos selecionados que investigaram a suplementação de ômega-3, quando aos aspectos das intervenções, saúde física e psicológica, tempo de intervenção, frequência, quantidade e fonte de ômega-3 e principais desfechos.....	71
Tabela 5 - Especificidades dos estudos que testaram suplementação de vitamina D, grupo controle/intervenção e tempo de tratamento, 2023.....	72
Tabela 6 - Detalhes dos artigos selecionados que investigaram a suplementação de vitamina D, sobre aspectos de intervenções, saúde física e psicológica, momento da intervenção, frequência, quantidade e fonte de vitamina D e principais desfechos.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 – 25(OH) ₂	Calcitriol
25 – (OH)D	25-Hidroxivitamina D
ALA	Ácido Alfa-Linolênico
AGPILC	Ácido Graxos Poliinsaturado de Cadeia Longa
CD+	Linfócitos T Citotóxicos
CDK	Quinases Dependente de Ciclina
CM	Câncer de Mama
COX2	Ciclooxygenase 2
CYP2A1	Família 2 Subfamília A Polipeptídio
DAMP1	Padrões Moleculares Associados a Danos
DBP	Proteínas de Fusão ao DV
DHA	Ácido Docosaexaenoico
DM	Dieta Mediterrânea
DCR	Doença Renal Crônica
eNOS	Oxido Nítrico Endotelial
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
IC	Intervalo de Confiança
HR+	Receptor Hormonal Positivo
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IFN γ	Interferon Gama
IGF	Fator de Crescimento Insulin-like 1
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
OMS	Organização Mundial de Saúde
LHD	Latnodeidrogenase
Mg/g	Miligramas por grama
MC	Câncer de Mama
OR	Odds Ráti
P – tendência	Valor de probabilidade p associado a uma tendência

PAMs	Modelos Moleculares Relacionados a Patógenos
PTGES2	Prostaglandin E Synthase
PUFA	Ácidos Graxos Poli-insaturados
PTH	Paratormônio
RCT	Randomized Clinical Trial (Ensaio Clínico Randomizado)
TAC	Capacidade Antioxidante Total
TLR	Receptores Toll-like
TNF- α	Fator Necrose Tumoral Alfa
UVB	Radiação Ultravioleta B
VDR	Receptor de Vitamina D
VITAL	VITamin D and OmegA-3 Trial
VRGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
UI	Unidades Internacionais

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual
μM	Micromotor

SUMÁRIO

1	Introdução.....	17
2	Justificativa.....	22
3	Pergunta de pesquisa.....	25
4	Objetivos.....	25
	4.1 Objetivos geral.....	25
	4.1 Objetivos específicos.....	25
5	Revisão de literatura.....	26
	5.1 Impacto na imunidade.....	27
	5.2 Modulação da resposta imunológica.....	28
	5.3 Redução de inflação.....	30
	5.4 Capacidade antioxidante.....	31
	5.5 Efeito cardiometabólicos.....	32
6	CAPITULO 1: ÔMEGA-3 E VITAMINA D NO CÂNCER DE MAMA: INFLUÊNCIA NA IMUNIDADE, PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA.....	34
7	Conclusão geral	61
	Referência.....	63
	Apêndice.....	75
	Anexo.....	76

O câncer é um problema de alta magnitude de saúde pública, conforme os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), atingindo mais de 19.292.789 dos casos recém prognosticados e 9,9 milhões de óbitos em 2020. Embora tenha ocorrido avanço no combate ao câncer, as terapias convencionais continuam a gerar taxas de sobrevivência limitadas (MONTECILLO-AGUADO *et al.*, 2023). As estratégias para CM envolvem abordagens como quimioterapia, cirurgia, radioterapia, imunoterapia, terapia hormonal e terapia genética aumentam a toxicidade e afetam a qualidade de vida (OSOULI-TABRIZI *et al.*, 2023). Nesta perspectiva, os pacientes questionam o que podem fazer além dos tratamentos sugeridos para aumentar sua sobrevivência, depois de um diagnóstico de câncer (POWERS-JAMES *et al.*, 2024)

Diversos medicamentos antitumoral, produzidos até então, têm por objetivo destruir células cancerígenas e reduzir a carga tumoral, porém são mais ou menos ineficazes. Assim sendo, técnicas suplementares para prevenir a tumorigênese são prioritárias (LIU; MA, 2014). O estudo mostra que, reconhecer padrões nutricionais em sobreviventes de câncer é uma preferência para melhorar a sobrevivência e a saúde a longo prazo dessa população, a nutrição desempenha um papel fundamental na etiologia dos estados crônicas de saúde e está entre os poucos comportamentos modificáveis que podem evitar ou retardar seu início. Além de tudo, os padrões alimentares saudáveis podem ter um papel protetor, em oposição padrões de ingestão nutricional carente podem acentuar essa morbidade em sobreviventes de câncer (ZHANG *et al.*, 2015).

Os ácidos graxos ômega-3 são reconhecidos como terapia adjuvante anticâncer e como moléculas seguras. Também foram testados em ensaios clínicos, os consumos alimentares enriquecidos em ácidos graxos ômega-3, onde suas propriedades imunomoduladoras foram estudadas como uma provável explicação do efeito anticancerígeno, em razão de diminuir a capacidade de infecção e inflamação (NABAVI *et al.*, 2015).

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que um consumo em ácidos graxos ômega-3 pode diminuir o tamanho do tumor, ao passo que uma carência de ácidos graxos aumenta a possibilidade de progredir metástases. Por estes motivos, os autores finalizaram que este tratamento pode reduzir sintomas e prolongar o tempo de morte sem maiores efeitos colaterais tóxicos ao paciente (NABAVI *et al.*, 2015). Um estudo do México e outro dos Estados Unidos de caso-controle, utilizando instrumentos de recordação alimentar preconiza

redução do risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa com maior ingestão de ácido graxos ômega-3 da dieta e suplementação (FABIAN et al., 2015).

Em uma grande coorte de mais de 3000 mulheres com tumor de mama em estágio inicial acompanhadas por uma mediana de 7 anos, o estudo mostrou que, EPA e DHA, houve uma redução da recorrência do câncer de mama e as fontes alimentares estavam relacionadas a uma diminuição de 25% na recorrência do tumor de mama à melhora da mortalidade geral (FABIAN et al., 2015). Um alto consumo de frutas e vegetais está relacionado a mecanismos que podem reduzir o risco de recorrência de doenças, uma vez que os alimentos derivados de plantas contêm compostos quimiopreventivos que têm a capacidade de reduzir as concentrações de estrogênio circulante (DIELI-CONWRIGHT et al., 2016).

Na última década, nove estudos de caso-controle e estudos de coorte prospectivos avaliaram a correlação entre ingestão de suplemento de óleo de peixe e o risco de predisposição ao tumor. Em tumor de mama, os PUFA n-3 dietéticos podem influenciar a progressão e o prognóstico. Esses estudos foram realizados em diferentes áreas geográficas com desfechos dicotômicos. Estudos europeus mostraram menos consistentes e, em parte, divergentes. Portanto, nos EUA, estudos mostraram uma correlação fraca com redução do risco de tumor de mama, incluindo mulheres que consumiam maiores quantidades de PUFA e suplementos de óleos de peixe. Também, em população asiática, com baixa ingestão de gordura total e elevado consumo de peixe relacionam a ingestão de PUFA a uma diminuição do risco de tumor de mama (LIU; MA, 2014).

Entretanto, os ω -3PUFA que incluem ácido alfa linolênico (ALA), ácido dosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosapentaenoico (DPA) podem fortalecer o sistema imunológico humano e diminuir a incidência do câncer, reduzir a produção de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, reduzir estresse oxidativo e otimizar o metabolismo de nutrientes no tumor. Além disso, os ácidos graxos ômega-3 podem modificar a composição da membrana das células tumorais e aumentar a resposta ao sistema imunológico do paciente. Também são capazes de controlar a via de sinalização da COX, gerando efeitos anti-angiogênicos, anti-inflamatórios e efeitos antiproliferativos nas células tumorais (MA *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, a vitamina D tem havido destaque crescente na relevância de preservar níveis adequados de vitamina D para apoiar, conservar a saúde geral e a função imunológica (BAZZAN *et al.*, 2013). A vitamina D circulante é derivada em sua maioria pela síntese cutânea, correspondendo a cerca de 80%, e o 20% restante provenientes da dieta. Foi estabelecido que, em pacientes com tumor, a suplementação de vitamina D tem sido

relacionada a um prognóstico favorável. Além de regular a inflamação no microambiente tumoral alterando a infiltração de células imunológicas (NEGRI *et al.*, 2020).

O grupo de Garland, na década de 1980 foi primeiro a descrever uma provável associação entre a exposição à luz solar e o risco de câncer de mama, foi sugerido com base na observação de que áreas geográficas afastadas do equador têm uma incidência maior de câncer, que pode estar relacionada a uma redução na exposição à luz solar ou status de vitamina D (VANHEVEL *et al.*, 2022). Além disso, o aumento da distância do equador e o período de inverno foram equiparados à redução da exposição à luz solar, principalmente, à radiação UVB (280-315). (TAGLIABUE *et al.*, 2015).

A síntese de vitamina D na pele através de radiação UVB, foi levantada a hipótese de que associações encontradas entre latitude ou sazonalidade e mortalidade por diferentes condições crônicas podem ser devido variações no estado da vitamina D. Os níveis de 25(OH)D e o risco de mortalidade acima da concentração de 100 nM, os autores não foram capazes de avaliar a associação. Em sua principal conclusão foi que a concentração invejável de 25(OH)D deve diferenciar entre 75 e 88 nM e sugerem que, grandes ensaios clínicos randomizados prospectivos são necessário para tirar conclusões mais precisas sobre o uso potencial da suplementação de vitamina D como uma estratégia de redução de mortalidade na população em geral (TAGLIABUE *et al.*, 2015).

Os estudos recentes mostraram que a vitamina D mostra efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos, pró-diferenciativos, antioxidantes e imunomoduladores, capazes de influenciar positivamente a longevidade (HEATH *et al.*, 2019). Além de exercerem efeitos antiproliferativos e indutores de apoptose diretos nas células tumorais, um mecanismo adicional significativo por meio do qual a vitamina D pode desempenhar sua função anticâncer modulando o microambiente imunológico. A maioria das células do sistema imunológico apresenta expressão do receptor de vitamina D (VDR), por exemplo, célula T, célula B, neutrófilos, células dendríticas, células assassinas naturais e macrófagos (BERNHARDT *et al.*, 2021).

A suplementação de vitamina D está relacionada a um risco reduzido de mortalidade geral. Além disso, as células da glândula mamária, o VDR é expresso em diversas células epiteliais lobulares e ductais, onde exerce um papel relevante no desenvolvimento da glândula mamária durante a puberdade, lactação e gravidez, períodos de crescimento máximo do tecido e remodelação (VANHEVEL *et al.*, 2022).

Recentemente, o VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) foi finalizado, o que é um dos maiores RCTs conduzidos até agora com 25.871 indivíduos envolvidos. O ensaio clínico

randomizado, duplo-cego controlado por placebo, fatorial 2×2 investigou o efeito da suplementação diária de vitamina D3 (2000 UI) sozinho ou combinada com suplementação de n-3 marinho (1g), na prevenção do câncer, para justificar um papel causal entre a vitamina D e o risco de câncer de mama, taxa de resposta ou sobrevivência, são necessários ensaios randomizados (RCTs) com poder suficiente (VANHEVEL *et al.*, 2022).

Em virtude dos fatos mencionados, somos levados a questionar, de que forma a suplementação de ômega-3 e vitamina D influencia a imunidade, o prognóstico e a qualidade de vida de pacientes com câncer de mama, e de que forma afirma os mecanismos específicos que governam seus efeitos na resposta imunológica e na biologia tumoral.

O câncer de mama (CM) é a malignidade mais frequente entre mulheres em todo o mundo, com aproximadamente de 2 milhões de casos diagnosticados e 0,6 milhões de mortes em 2020. Além disso, os CM as taxas de incidência ainda são discrepantes entre países (KHAZAEI *et al.*, 2023). A avaliação epidemiológica revela um aumento progressivo na incidência de CM, mais acentuada em países desenvolvidos e emergente nos países em desenvolvimento (POTENTAS *et al.*, 2015).

A partir da década de 1980, os estudos epidemiológicos têm destacado a associação entre a ingestão deficiente de micronutrientes e o desenvolvimento de processos tumorais (CUENCA-MICÓ; ACEVES, 2020). Em 1993, vários estudos epidemiológicos realizados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) e Organização Mundial da Saúde para analisar o efeito da dieta no crescimento e desenvolvimento do tumor em condições no ponto de vista prática e promoção de costumes alimentares saudáveis (POTENTAS *et al.*, 2015).

Desse modo, foi levantada a seguinte hipótese, o provável mecanismo que explica o fenômeno do efeito da dieta mediterrânea para reduzir a progressão do tumor de mama em mulheres é o elevado teor de antioxidante em consumos vegetais (POTENTAS *et al.*, 2015).

Recentemente, uma meta-análise comprovou que o aumento da adesão à dieta mediterrânea está associado a uma diminuição significativa na mortalidade geral, tal qual na incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares, tumores e enfermidades neurodegenerativas. De modo igual, outros estudos, conduzidos em uma coorte de mais de 450.000 indivíduos, incluindo mais de 30.000 casos de tumor, revelaram uma redução na incidência e mortalidade por tumores, associada ao aumento da adesão à dieta mediterrânea (PINEDA; SINGH, 2012). O conceito da dieta mediterrânea é designada pelo consumo de gorduras incluindo ômega-3 (por exemplo, com tal característica de azeite, peixe e nozes), proteína prevalente de fontes vegetais e de peixe, elevado consumo de frutas e vegetais, dieta pobre em carne (especialmente, carne vermelha). Consumo moderado de álcool (principalmente vinho tinto) e pouca a moderada consumo de laticínios (PINEDA; SINGH, 2012).

Na medida em que, o crescimento tenha iniciado em um indivíduo, alimentos e nutrição podem desempenhar um desfecho relevante no desenvolvimento ou progressão do câncer. Os alimentos otimizam vigor do sistema imunológico e estimulam modificações mutagênicas ou de modo oposto, defende contra fatores mutagênicas. Portanto, à proporção que um câncer segue evoluindo, menores são probabilidades do sistema imunológico identificar as células prejudicadas e destruí-las (VALDÉS-RAMOS; BENÍTEZ-ARCINIEGA, 2007).

Os ácidos graxos ômega-3 que contém nozes (sementes de abóbora, nozes amêndoas) e amplamente encontradas em frutos do mar (principalmente sardinhas e cavalas, características do regime alimentar mediterrânea), contribuem para inibir o avanço do tumor, reduz o risco de tumor de mama, aumenta a taxa de sobrevivência (KHALIFA et al., 2024).

A pesquisa mostrou que, o consumo dietético de vitamina D3 na América do Norte e na Europa é um componente menor da aquisição de vitamina D3 visto que, laticínios, ovos, peixes e alimentos fortificados contém apenas baixa quantidade de vitamina D. (TAGLIABUE et al., 2015)

VDR é um receptor intracelular, ativado quase em todos os tecidos, por exemplos, cólon, mama, pulmão, ovário, osso, rim, glândula paratiroide, células B pancreáticas, monócitos, queratinócitos e também em células cancerígenas (TAGLIABUE et al., 2015). Diferentes estudos mostraram que pacientes com neoplasia constantemente apresentam baixos níveis de vitamina D, a título de exemplo, um estudo de 195 pacientes que se mostraram numa clínica de rádio-oncologia com estágios avançados de câncer mostrou que aproximadamente 75% tinham níveis de vitamina D deficientes (menor 20 ng/ml) ou subótimos (20-30 ng/ml) (BAZZAN *et al.*, 2013).

Os níveis adequados de vitamina D e melhor prognóstico do câncer sobreviventes de CM podem obter benefícios adicionais, incluindo a melhoria na densidade mineral óssea, qualidade de vida e humor. Embora estudos em andamento tenham investigado uma provável associação (BAZZAN *et al.*, 2013).

A suplementação de vitamina D está relacionada a um risco reduzido de mortalidade geral. Além disso, os efeitos de longo prazo na saúde de altas doses de vitamina D, duração da suplementação e a sua associação com diferentes níveis bases de vitamina D, até este momento precisa ser desenvolvida, apesar de indicadores dos riscos e mortalidades, as evidência continuam inconcluso e exigem estudos complementares (TAGLIABUE et al., 2015).

Analisar os impactos dos fatores nutricionais sobre os prognósticos ou progressão do tumor é uma tarefa desafiadora, dada a ampla gama de variáveis, incluídos o tipo, localização do tumor, estágio, os tratamentos aplicados e os efeitos colaterais que interagem com esses fatores. Mesmo diante de limitações, as evidências disponíveis embasam recomendações nutricionais gerais para pacientes em tratamento ou recuperação do câncer, desde que não haja orientações médicas contrárias. O plano de manejo nutricional precisa ser ajustado às condições clínicas específicas do paciente (SALAS *et al.*, 2022).

3 Pergunta da pesquisa

Quais são as evidências dos benefícios da suplementação de ômega-3 e vitamina D durante o tratamento de mulheres com CM.

3.1 PICOS

P (população): Mulheres com câncer de mama (CM)

I (intervenção): Suplementação de ômega-3 e vitamina D

C (comparação): sem suplementação

O (outcome/resultado): Benefícios durante o tratamentos

T (tipos de estudos): Ensaio clínicos randomizados

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever e analisar os benefícios da suplementação em pacientes com CM durante o tratamento.

4.2 Objetivos específicos

Investigar os efeitos da suplementação na imunidade de pacientes com de câncer mama durante o tratamento principal.

Avaliar a capacidade antioxidante em pacientes com CM HR+ que recebem a suplementação de ômega-3 e vitamina D.

Analisar os efeitos cardiometabólicos da suplementação em mulheres com CM que recebem a suplementação.

5.1 Impacto na imunidade

O sistema imunológico, fundamental no mecanismo de defesa do organismo, é constituído por células capazes de identificar invasores e excluir o agressor e de restabelecer as lesões provocadas. Não é estranho que ele reconhece não apenas os invasores mas também moléculas características do organismo. Comporta-se, portanto, com alto nível de regulação, proporcionando a destruição dos agressores e conservando o autocontrole do organismo. Por isso mesmo, a nutrição proporciona energia e substâncias fundamentais ao organismo. Por outro lado, as causas de carências nutricionais são muito diversas. As mais relevantes são pobreza, doenças crônicas e debilitantes (em que o câncer, como exemplo mais patente) infecções, alcoolismo e doença do sistema digestivo que afeta a ingestão e absorção dos nutrientes (BRASILEIRO FILHO, 2019).

Segundo Mokbel e Mokbel (2019), os estudos epidemiológicos evidenciam que os níveis séricos de vitaminas e micronutrientes demonstram riscos inerentes ao CM. No momento atual, é vastamente caracterizado que o sistema imunológico cumpre um papel primordial em pacientes acometidos pelo tumor maligno, exercendo uma função essencial na resposta ao tumor (Karkeni et al., 2019).

Segundo a OMS, o consumo demasiado de gorduras saturadas e a ingestão de carne processada podem aumentar o risco de tumores do trato gastrointestinal e CM. De modo geral, evidências comprovam os benefícios de uma alimentação que contém enormes quantidades de PUFA e vitamina D, fibras, folatos e fitoestrógeno para precaver o CM. (GARIBOLDI *et al.*, 2023).

Um grupo considerado de literatura foi publicado, nas últimas três a quatro décadas mostrando prováveis vantagens para saúde de um incremento do consumo dietético de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (AGPI LC-ômega-3). Além disso, há congruência sobre o benefício desses ácidos graxos no tratamento de diferentes enfermidades cardiovasculares, envolvendo hipertrigliceridemia severa. Diversas agências e diretrizes internacionais recomendam a suplementação de PUFA ômega-3, o que motivou cardiologistas e outros médicos a indicarem com regularidade (GARIBOLDI *et al.*, 2023).

Entretanto, muitos estudos humanos que pesquisam o efeito de um incremento no consumo de PUFA ômega-3 em condição não cardiovasculares apresentaram desfechos incongruentes, embora das evidências favorável de estudos pré-clínicos. À vista disso, apesar de não ter

obtido um consenso em relação ao benefício dessa suplementação na cura ou prevenção de distúrbios inflamatórios, neoplásicos ou neurológicos (WEYLANDT *et al.*, 2015).

A vitamina D tem sido extensamente investigada, à luz do aumento contínuo de pesquisas destacando sua relevância crucial na prevenção de uma variedade de enfermidades, embora, antigamente, nenhuma associação tenha sido apontada, na atualidade a vitamina D tem sido correlacionada à redução de risco de múltiplas enfermidades, envolvendo doenças autoimunes, doença cardiovascular, esclerose múltipla, doença de Parkinson, demência, obesidade, hipertensão, diabetes e vários tipos de cânceres (MARTINI; PETERS, 2017).

Entre as prováveis associações, o vínculo entre a vitamina D e a redução do risco do câncer tem sido amplamente estudados. Desse modo, a vitamina D é vista como uma estratégia na prevenção do tumor maligno (MARTINI; PETERS, 2017).

O reconhecimento do receptor de vitamina D em várias células do sistema imune (macrófagos, neutrófilos, monócitos, células dendríticas, e os linfócitos T e B) não só envolve isoformas da 25-hidroxilase, mas também da 1-alfa-hidroxilase. Assim, o sistema imune defende o hospedeiro de agente estranho, como células mutantes, vírus, bactérias e fungos (MARTINI; PETERS, 2017).

5.2 Modulação da resposta imunológica

Os ácidos graxos PUFA n-3 e n-6 são duas ligações duplas em sua cadeia, sendo mais relevantes n-3 ALA e n-6 LA, respectivamente. Isto é, o corpo humano não pode fornecer não só ALA quanto LA. Neste contexto, outros PUFA biofuncionais de cadeia longa podem ser fornecidos, como EPA e DHA (n-3) e o ácido araquidônico n-6 PUFA (ARA) (TSOUPRAS *et al.*, 2022).

As células NK apresentam vários inibidores como a família de receptores semelhantes à imunoglobulina assassina [KIR], que identificam ligantes específicos na superfície das células-alvos, além de receptores ativados como aqueles que integram a família de receptores NKG2) (KIM *et al.*, 2015).

Os cientistas preconizam que alguns elementos dietéticos possam modular a atividade das células NK em resposta a estímulos antigênicos cancerígenos. As células do mesotelioma maligno STAV-AB, por exemplo, se tornam mais vulneráveis às células NK quando expostas a 7.5 μ M de selenito durante 24 horas. Neste contexto, duas proteínas interverem na membrana e a liberação lisossomal dos grânulos citotóxicos das células NK são

granulisina e a perforina, além de uma família de serina proteases também conhecido como granzimas. Além disso, diversos estudos mostram que a redução calórica e a ingestão de álcool podem interferir na atividade citotóxica das células NK (KIM *et al.*, 2015).

Ácidos graxos essenciais (AGE), como ácido α -linolênico (18:3n-3) e ácido linoleico (18:2n-6), devem ser fornecidos na alimentação. Pois não podem ser sintetizados pelo organismo em quantidade necessária, esses ácidos são sintetizados pelas plantas e são importante para o bom funcionamento do corpo humano. Entretanto, foi evidenciado que esses dois ácidos graxos, DHA e EPA são habitualmente insuficiente em humanos, exigindo que sejam consumidos diretamente na dieta. Além de tudo, o EPA e o DHA estão presentes em peixes, óleos de peixes e óleos de krill, o ácido alfa-linolênico está exposto em óleos vegetais (PECORA *et al.*, 2020).

Os fosfolipídios que compõem as estruturas das membranas celulares e os ácidos graxos ômega-3 exercem um papel essencial no funcionamento do corpo. Por isso, tanto ômega-6 quanto os metabólitos derivados do ômega-3 tem uma função essencial na imunorreguladora (PECORA *et al.*, 2020)

A vitamina D (VD) engloba vários metabólitos lipídicos derivados do ergosterol, encontrado em fungo e plantas ou do 7-desidrocolesterol em animais. A exposição solar e metabólitos são conhecidos como secosteroides, devido à quebra do anel B da estrutura do ciclopentanoperidrofenantreno. Esses sacosteróides que acontece espontaneamente compreendem lumisterol (VD1), ergosterol (VD2), colecalciferol (VD3), calcidiol (25-hidroxitamina D2) e calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3). A forma hormonal mais ativa do metabólito, é o calcitriol. Além disso, uma vez de ser formado na pele, a vitamina D3 é transportada pelo sangue, acoplada à uma proteínas de fusão da VD (DBP) e pode ser 25-hidroxlado no fígado em calcidiol pelas enzimas microsossomais e mitocondriais CYP27A1 e CYP2R1. Este metabólito, em seguida, pode ser ativado no rins para formar o calcitriol, sua forma biologicamente ativa (SEGOVIA-MENDOZA *et al.*, 2021).

Vários efeitos biológicos da vitamina D são eminentemente essenciais para a carcinogênese. A vitamina provem de fontes alimentares limitadas; no entanto, a maior parte é formada quando a luz ultravioleta B (UVB) alcança uma molécula precursora na pele. Ela é metabolizado no fígado para gerar 25-hidroxitamina D [25(OH)D], a forma mais presente na circulante sanguínea, e para converter 1,25(OH)D, no rim, a forma biologicamente ativa, que se associa ao receptor de vitamina D (VDR) para estabelecer a regeneração celular. Além disso, vitamina D3 é a forma produzida espontaneamente no corpo (CREW *et al.*, 2019).

O VDR tem maior afinidade com calcitriol do que a qualquer outro metabólito da VD. Esse hormônio desempenha função eficazes nas células cancerígenas, promovendo apoptose (através da modulação da família de proteínas Bcl-2), a parada do ciclo celular, associada à inibição das quinases necessita de ciclina (CDK) (SEGOVIA-MENDOZA *et al.*, 2021). Além de inibir angiogênese, inflamação, invasão e potencial metastático, diminui a atividade da aromatase, reduzindo os níveis de estrogênio e, assim, o risco de progressão de câncer de mama (LOPES, DOURADO, OLIVEIRA, 2017).

5.3 Redução da inflação

O conceito da inflamação ou flogose (do grego phlogos e do latim inflamare, que têm sentidos de "pegar fogo"). Refere-se à resposta imunitária importante para defender o organismo. Apesar de atuar como mecanismos de proteção, em várias ocasiões, em sentido oposto a inflamação pode provocar danos ao próprio organismo. Em várias ocasiões ela pode provocar prejuízos ao organismo (BRASILEIRO FILHO, 2019).

As substâncias que controlam as respostas anti-inflamatórias sistêmicas, por exemplos IL-1, TNF- α , IL-6 e IFN- γ , também apresenta ação pró-inflamatória em áreas específicas. A síntese de proteínas de fase aguda (antiproteases, ceruloplasmina e proteína C reativa), estimulado no fígado, que operam na resposta de inflamações (BRASILEIRO FILHO, 2019). As substâncias inflamatórias, como interleucina (IL-) 1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) são produzidas pelos adipócitos (A MYLES, 2014). O ômega-3 por sua vez pode exercer papel como agente antiinflamatórios (WEYLANDT *et al.*, 2015)

Os pesquisadores mostram que a inflamação contribui para desenvolvimento do câncer, favorecendo a angiogênese, proliferação, invasão e metástase. Além de enfraquece o sistema imunológico do hospedeiro e favorece o desenvolvimento do tumor (WEYLANDT *et al.*, 2015). A biologia da inflamação que revela ômega-6 uma função importante. Percebe-se que, ômega-6 atuando no reconhecimento de leucotrienos e prostaglandinas como protagonistas chave na fisiologia inflamatória. Na realidade, infere-se que um elevado consumo de ômega-3 poderia exercer papel como agente antiinflamatórios (WEYLANDT *et al.*, 2015)

Elevada proporção de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) n-3 de cadeia longa (EPA e DHA), nos peixes as suas propriedades antiinflamatórias, em muitas enfermidades, envolvendo, diabetes DCV, câncer, doença de Alzheimer e um sequência de enfermidades do sistema nervoso central (TSOUPRAS *et al.*, 2022).

A pesquisa indicou a relevância da via de IGF-1 na mediação do impacto anticâncer dos n-3FA. Dessa forma, ingestão de ácidos graxos n-3 na alimentação prevenir o carcinoma de mama (MANNI *et al.*, 2015).

O microambiente inflamatório, a vitamina D regula diversos mecanismos como interação entre as células cancerígenas e a células imune para controlar os níveis de citocinas, a via das prostaglandinas e a inibição da via de sinalização NF-kB. Os estudos indicam que a inflamação crônica está relacionada ao risco de diversos tipos de tumor, incluindo câncer de pulmão, fígado, colorretal e gástrica (EL-SHARKAWY; MALKI, 2020).

A transição entre as fases do ciclo celular- G0/G1, S, G2 e M, é regulada por quinases dependentes de ciclina (CDKs), pontos de avaliação na células e fatores mitogênicos, como EGF, VEGF ou IGF. Os mecanismos antineoplásicos da vitamina D exercem papel no ciclo celular, monitorando o crescimento, a diferenciação e a apoptose celular (HENN *et al.*, 2022).

O desenvolvimento e crescimento de câncer sólido e não sólido têm sido relacionado a níveis baixos de vitamina D. Por tanto, o consumo de vitamina D tem sido relacionado a um melhor prognóstico (NEGRI *et al.*, 2020). Além disso, estudo mostra que, a vitamina D pode inibir o crescimento de tumor colorretal, de mama e de próstata, controlando a morte celular por meio de apoptose, modulando processos inflamatórios envolvendo na infiltração imunológica, regulando a proliferação celular ao induzir a parada do ciclo celular (KIM *et al.*, 2010).

5.4 Capacidade antioxidante

No microambiente tumoral (TME) favorece propagação, desenvolvimento e sobrevivência de células cancerígenas, além de contribuir para distúrbios imunológicos e a vascularização do câncer e favorecendo crescimento e sobrevivência das células tumorais (HOU *et al.*, 2022).

Os oncogêneses regulam a expressão da ciclooxygenase-2 (COX-2), viabilizam que as células tumorais produzem prostaglandinas, o que favorece a formação de um microambiente tumoral (TME) por intermédio de células inflamatórias e Hipóxia no TME. Consequentemente, irritação nos tecidos normais leva à secreção de padrões moleculares associados a danos. Esses padrões, conhecidos como DAMPs, como Interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), são reconhecidos pelos receptores toll-like, o que induz a secreção de citocinas pró-inflamatórias (MUKHERJEE *et al.*, 2021).

As pesquisas indicam que o excesso de PUFA na alimentação está associados à atividade antioxidante pode ativar receptor Toll-like 2 (TLR2) por meio de estresse do retículo endoplasmático estimulado pela enzima 1α (IR1), que requer inositol. Além disso, PUFA podem reduzir a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, exercendo funções antioxidantes, antiapoptóticos e antiinflamatórios (YAN *et al.*, 2023). Portanto, receptores Toll-like 2 (TLR2) é um dos principais mecanismos do sistema imunológico para combater infecção (A MYLES, 2014)

Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), é uma classe patógenos transmembrana não catalíticos que reconhecem padrões moleculares relacionados a patógenos específicos (PAMPS), são representado pelos TLRs (Receptores Toll Like). A vitamina D regula a atividade das células NK, envolvendo processo de citolise, segregação de citocinas e expressão de TLR4. Além disso, apesar de várias formas o TLR3 não seja consideravelmente afetado e a vitamina D negativamente desfavoravelmente o TLR9, o que precede na diminuição da formação de IL 6 (SÎRBE *et al.*, 2022).

Os estudos revelam que os metabólitos de vitamina D influenciam a permeabilidade vascular e a atividade endotelial por meio de várias vias genômicas e não genômica. Neste contexto, o calcitriol desempenha um papel central, regulando a sintaxe do óxido nítrico endotelial (eNOS). O calcitriol, em modelo animal, promove a coesão celular através de caderina endoteliais, impede a formação de fibras de estresse, suprime o dano endotelial na doença renal crônica e bloqueia formação das lacunas intracelulares (SÎRBE *et al.*, 2022).

5.5 Efeitos cardiometabólicos

A suplementação de vitamina D é introduzida para a prevenção e tratamento de enfermidades ósseas. Assim como, ultimamente tem sido empregada para a provável prevenção de câncer e DRC (MANSON *et al.*, 2020).

Além disso, os desfechos de estudos laboratoriais e em animais preconizam que a 1,25(OH)2D diminui a inflamação restabelece a sensibilidade à insulina, melhor a homeostase do volume e a pressão arterial por meio da normalização do sistema renina-angiotensina-aldosterona e impede a proliferação de células musculares lisas vasculares e a calcificação vascular (MANSON *et al.*, 2020).

Outro ponto importante, a insuficiência de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) é frequente que favorece a perda da 1,25-hidroxivitamina D (1,25[25OH]2D em consequência contribui para as doenças cardiovasculares e tumor por interferência de modulação da função endotelial, diferenciação celular, função imunológica e pela desinibição do sistema renina-angiotensina. Em muitos casos, para auxiliar a potencializar a formação de 25 (OH)2D, diminuir o paratormônio (PTH) e amortecer alto risco de cancro e de doença renal crônica (DRC), tem sido necessário a incrementação da substância de 25 (OH)2D por meio da suplementação (LIMONTE *et al.*, 2022).

A faculdade da suplementação de vitamina D, percebe-se a diminuição na proteína 4 de ligação no retinol, PCR, IL-1, IL-6 e fibrinogênio e incrementa não só na adiponectina, mas também na IgM sérica. Além de reduzir a ocorrência de aterosclerose em população com DM2 e restabelecer a sensibilidade à insulina (POLES *et al.*, 2021).

Ao longo das últimas décadas, a investigação de PUFA n-3 tem sido a medicina cardiovascular e prevenção. Um estudo clínico instituindo uma vantagem, foi suporte para a permissão dos PUFA ômega-3 em pacientes depois de miocárdio e infarto como prevenção secundária. Em que o risco de morte se restringe consideravelmente, integrando morte cardiovascular (WEYLANDT *et al.*, 2015). Neste contexto, o consumo de peixe e de PUFA n-3 tem sido relacionada a um risco diminuído da enfermidade cardíaca coronária, a partir de 1990, posteriormente evidenciou-se que o consumo de PUFA n-3 diminui os níveis de triglicerídeos e colesterol de baixa densidade (LDL), simultaneamente eleva ligeiramente os níveis de colesterol de alta densidade (HDL) (TSOUPRAS *et al.*, 2022).

6-CAPÍTULO ÚNICO

A presente dissertação de Mestrado está baseada no Artigo 43 do Regimento Interno do Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará-Campus Sobral que regulamenta o fomento alternativo para dissertação de Mestrado e permite a inserção de artigos científicos de autoria do candidato (ANEXO). Assim sendo, esta dissertação é composta de um capítulo contendo um artigo científico que foi submetido ao periódico NUTRIVISA (REVISTA DE NUTRIÇÃO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE/ JOURNAL OF NUTRITION AND HEALTH SURVEILLANCE) e QUALLIS B1 2357-9617

ÔMEGA-3 E VITAMINA D NO CÂNCER DE MAMA: INFLUÊNCIA NA IMUNIDADE, PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA

AUTORES:

Victor Da Silva

Grau acadêmico: Bacharel em Medicina

Posição: Estudante do Mestrado em Ciências da saúde

José Juvenal Linhares

Grau acadêmico: Bacharel em Medicina Mestre em Medicina (Ginecologia), Doutor em Ciências Médicas e Biologias pela Universidade Federal de São Paulo

Posição: Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará- Campus Sobral

Filipe Nobre chaves

Grau acadêmico: Bacharel em Odontologia. Mestre em Clínica Odontológica, Doutor em Clínica Odontológica

Posição: Professor Adjunto III da Universidade Federal do Ceará-Campus Sobral

Anderson Weiny Barbalho Silva

Grau acadêmica: Ciências Biológicas. Mestre e Doutor Biotecnologia Afiliação: Programa de

Pós-graduação em Biotecnologia (PPGB/ Mestrado em Biotecnologia) da UFC Campus de Sobral

Lailton Oliveira Da Silva

Grau acadêmica: Nutrição. Mestre em Ciência da Saúde.

Apoio Institucional: Este trabalho foi realizado com o apoio do **Programa CAPES-PAEC OEA** e do **Programa Bolsas Brasil PAEC OEA-GCUB Brasil**, iniciativas que resultam da cooperação entre o **Grupo de Cooperação Internacional de Universidades Brasileiras (GCUB)** e a **Organização dos Estados Americanos (OEA)**.

RESUMO

O câncer de mama(CM), é uma das principais causas de morte entre mulheres em todo o mundo, enfatizando a gravidade da doença e impacto desta enfermidade e a necessidade urgente de tratamentos eficazes. Neste contexto, os principais desafios devem ser enfrentados, uma vez que novas terapias podem ser utilizadas para apoiar o tratamento principal e permitindo uma melhor qualidade de vida, sobrevivência e prognóstico das pacientes. Descrever o papel da suplementação de ômega-3 e vitamina D em pacientes com CM durante o tratamento principal. Trata-se de revisão sistemática da literatura a partir de ensaios clínicos randomizados, seguindo as diretrizes PRISMA e PICO para elaboração de questão norteadora e construção dos resultados. Foi realizada busca eletrônica, utilizado os termos MeSH “câncer de mama” “ácido graxos ômega-3” e “vitamina D” nas seguintes bases de dados: PubMed, Direct Science e Capes. Nesta revisão revela e apoia que a suplementação de ômega-3 e vitamina D pode ajudar mulheres com doenças metastáticas que não estão recebendo terapia hormonal durante o tratamento de CM para ER + (receptor hormonal positivo). Melhoram a imunidade e capacidade antioxidante e diminuem os efeitos cardiometabólicos. Esta intervenção é segura e pode ser empregada como coadjuvante dos demais tratamentos principais. A suplementação de ômega-3 e vitamina D mostra-se segura e promissora como adjuvante no tratamento do câncer de mama, com benefícios na imunidade, capacidade antioxidante e redução de efeitos cardiometabólicos, apontando para melhorias nos protocolos clínicos e na qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; ômega-3; vitamina D; suplementação.

ABSTRACTS

Breast cancer (BC) is one of leading causes of death among women Worldwide, underscoring the seriousness of the disease and the significant impact of this condition, along with urgent need for effective treatments. In this context, major challenges must be addressed as new therapies may be used to support primary treatment and improve the quality of life, survival and prognosis of patients. Describe the role of omega-3 supplementation and vitamin D in patients with breast cancer during the treatment. This is a systematic review of the literature from randomized clinical trials adhering to the PRISMA and PICO guidelines for elaborating the guiding question and constructing the results. An electronic search was conducted using the MeSH terms in the following databases: PubMed, Science Direct, and Capes. This review reveals and supports that omega and vitamin D supplementation can help women with metastatic disease who are not receiving hormone therapy during BC treatment for HR+ (hormone receptor positive). They improve immunity and antioxidant capacity and decrease cardiometabolic effects. This intervention is safe and can be employed as an adjuvant to the other main treatments. Omega-3 and vitamin D supplementation is safe and promising as an adjunct in breast cancer treatment, offering benefits in immunity, antioxidant capacity, and reducing cardiometabolic effects. These findings suggest potential improvements in clinical protocols and enhance quality of life for patients. Supplementation of omega-3 and vitamin D is shown to be safe and promising as an adjuvant in the treatment of breast cancer, with benefits on immunity, antioxidant capacity and reduction of cardiometabolic effects, pointing to improvements in clinical protocols and quality of life for patients.

Keywords: breast neoplasms; omega-3; vitamin D; supplementation.

O câncer de mama (CM) é a principal causa de morte entre mulheres em todo o mundo. Conforme estimativas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), quase 3,1 milhões de mulheres em todo o mundo foram diagnosticadas com CM em 2023, com maior incidência em partes da Europa, América do Norte e alguns países da América do sul (Brasil) e do continente africano. (IARC, 2023)

Porém, a mortalidade se comporta de forma oposta, pois países da América do Sul e da África apresentam um agravamento deste cenário em comparação aos demais continentes citados. Alguns fatores relacionados a isso são: os países em desenvolvimento ainda apresentam taxas mais baixas de diagnósticos precoce, baixo índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e fatores de risco associados, como obesidade, sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool (IARC, 2020; ACS, 2021)

Terapias alternativas de baixo custo podem ser empregadas para beneficiar o tratamento clínico desses pacientes (ACS, 2021). Portanto, algumas pesquisas estão sendo realizadas para compreender os benefícios da suplementação de compostos nutricionais durante o tratamento das neoplasias mamárias. Os nutrientes mais estudados nos últimos anos incluem ômega-3 e vitamina D. (Carlberg e Munõz, 2022; CARLBERG e VELLEUER, 2022; Saini et al. 2021)

Ácidos graxos poli-insaturados como ômega-6 (n-6), representados por: ácido araquidônico e linoleico; e o ômega-3 (n-3), representado por: ácido alfa-linolênico, ácido eicosapentaenoico e ácido docosaexaenoico, possuem diversas propriedades benéficas para humanos saudáveis, pois estão ligados às estruturas da membrana celular e podem atuar nas atividades de ligação hormonal e transporte celular. (Saini et al. 2021; Puga et al, 2023).

No tratamento do câncer, descobriu-se que o n-3 modular a resposta inflamatória e a imunidade e assim melhora o prognóstico. Além disso, pode desempenhar um papel importante na diferenciação e crescimento celular e inibir o crescimento tumoral em subtipos moleculares. (VEGA *et al.*, 2020; Fabian, Kimler e Hursting, 2015; Pizato et al., 2018).

A vitamina D está disponível em duas formas, vitamina D2 (ergocalciferol), que é encontradas principalmente em compostos vegetais, como algas e cogumelos, e vitamina D3 (colecalciferol), que pode ser obtida através da dieta, consumindo fontes animais, como peixes (atum e salmão), carne, ovos, leite e produtos lácteos, ou através da exposição solar (Benedik, 2022)

A forma metabolicamente ativa da vitamina D no corpo é 1-25(OH)₂ ou calcitriol. Para que ocorram os efeitos da atividade biológica do calcitriol, é necessário o seu receptor de vitamina D (VDR), que é expresso em vários tecidos, incluindo o tecido mamário. Portanto, o

calcitriol pode beneficiar os pacientes ao inibir o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e, assim, interferir no processo de angiogênese (CARLBERG; VELLEUER, 2022; WANG *et al.*, 2020; MARTIN-GORGOJO *et al.*, 2021).

Embora existam vários benefícios da vitamina D e n-3 no tratamento do CM, esses benefícios permanecem incertas em certas populações e subtipos moleculares (VANHEVEL *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2020).

Local de pesquisa

O presente estudo foi realizado no programa de pós-graduação em Ciência da Saúde, Universidade Federal do Ceará, Campus Sobral. Este artigo foi submetido em 31 de Janeiro de 2024, revisado em 21 de março de 2024, aceite em 8 de maio de 2024, e publicado em 11 de maio de 2024. Com número de Doi: <https://doi.org/10.555976/fnds.2202412466675>.

Desenho do estudo

O presente estudo é uma revisão sistemática segue as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse (PRISMA) (colocar citação), foi registrada no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) CRD42023442158.

Busca por estudos

O primeiro passo da revisão foi determinar as bases de dados e palavras-chaves a serem utilizadas. Para tanto, foram realizadas buscas eletrônicas utilizando os descritores listados na tabela 1 em três bases de dados. PubMed, Direct Science e Capes. As palavras-chaves definidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português foram utilizadas com estratégias de busca em inglês segundo a National Library of Medicine (NLM) com o MeSH correspondente para ampliar a recuperação do maior número possível de estudos.

A segunda etapa desta revisão consistiu em definir os critérios de elegibilidade dos estudos. Esses critérios foram estabelecidos de acordo com a sigla PICOS, que leva em consideração população, intervenção, comparação e desenho do estudo. (Tabela 2). Os estudos elegíveis para revisão incluíram: (a) ensaios clínicos randomizados; (b) realizados em adultos (>18 anos); (c) feminino; (d) durante o tratamento de gestão de contingência (CM) e pós-tratamento; (e) publicados em inglês, espanhol e português nos últimos 10 anos; (f) estudos que investigaram os benefícios da suplementação a ômega-3 e/ou vitamina D no tratamento de pacientes com CM, com resumo e texto completo disponíveis de 7 de abril de 2023 a 21 de julho de 2023; (g) estudos que descrevessem a dosagem de ômega-3 e vitamina D administrada aos pacientes.

As informações sobre o número de artigos recuperados na busca são descritas pelos revisores na Figura 1, que está apresentada no fluxograma, descrevendo o número de artigos recuperados em cada etapa do processo de busca, seleção, inclusão e exclusão.

Coletas dos dados

Dois investigadores (LOS e VDS), treinados, efetuaram as etapas de buscas, seleção, inclusão e exclusão. Durante o processo de busca, os artigos foram inicialmente classificados e analisados por título, manualmente, por dois revisores cegos e independentes, sendo excluídos os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão.

Em seguida, os resumos passaram por análise, artigos incongruentes ou duplicados também foram removidos. Após a triagem, os artigos na íntegra para completar o processo de seleção dos estudos. As discrepâncias foram resolvidas por terceiro revisor.

Após realizar a busca de estudos para a revisão sistemática e os critérios de inclusão, estudos que abordassem os efeitos da suplementação de ômega-3 e/ou vitamina D na saúde de pacientes com CM foram adicionados. Além disso, as lista de referências de todos os artigos relevantes, com os autores, anos de publicação, periódicos, números de bases de dados e períodos de busca foram extraídos e atribuídos com o Checklist PRISMA com 27 itens (Sim ou não).

Obtiveram-se então obtidas informações sobre objetivos, tamanho total de amostra, idade dos participantes, grupos intervenção, grupos controle, local do estudo, polimorfismo estudados e características da intervenção.

Avaliação de risco de viés

Para análise de risco de viés, foi utilizado a ferramenta Cochrane (RoB 2) para avaliar todos os 7 artigos incluídos neste estudo.

Verificou-se que 1 (14%) estudo apresentava baixo risco de viés, 4 (57%) apresentavam algumas preocupações sobre o risco de viés e 3 (42%) apresentavam alto risco de viés (Figura 2)

Resultados de busca

Na base de dados com as palavras-chaves e filtros aplicados foram encontrados 393 estudos, sendo 224 artigos na Science Direct, 110 no Periódica da capes e 59 no Pubmed. Após análise dos títulos, 274 foram excluídos por não atenderem ao objetivo dos estudos. Excluíram quatro artigos na segunda etapa, por não responderem aos critérios de inclusão, com quatro abordagem metodológicas, estudos em animais, estudos que investigaram indivíduos com outras comorbilidades, menores de 18 anos, e sem intervenção de atividade física e/ou atividade física. Ou exercício físico em pacientes com CM. Na análise final, 36 resultados foram avaliados na íntegra e 29 foram excluídos por apresentarem resultados diferentes da investigação principal, serem duplicados ou utilizarem metodologias distintas.

Estudo incluídos

Sete estudos foram analisados nesta revisão sistemática. Todos os participantes dos estudos eram diagnosticados com CM em regiões ductais e/ou lobulares da mama, principalmente porque o CM afeta mais comumente mulheres com mais 50 anos (ACS, 2021).

Assim, a maior faixa etária correspondeu 50 a 60 anos, com quatro estudos apresentados com média de idade de 51 anos, enquanto dois estudos foram conduzidos com mulheres com 50 anos, cuja idade média foi de 47 anos. Apenas um estudo não inclui informações sobre a idade média dos participantes.

Um total de 449 mulheres participaram dos estudos, sendo que o pequeno estudo envolveu 29 participantes e o maior inclui 150 participantes. Em termos de estágio de CM, dois estudos recrutaram pacientes nos estágios II a III, quatro estudos apresentaram com pacientes nos estágios I a III e um estudo foi realizado apenas com mulheres no estágio I.

Durante a intervenção foram analisados estudos em diferentes fases o tratamento, um após a cirurgia, um antes da cirurgia, um efetuado durante a quimioterapia (o artigo não especifica qual quimioterapia foi utilizada), um estudo efetuado durante a quimioterapia neoadjuvante, e um após cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

O ano com mais publicação correspondente a 2019, com quatro estudos. Seguram-se 2018 e 2017 com um estudo cada, e o estudo recente teve sua publicado em 2022.

Os estudos ocorrem em diferentes continentes: três na América do Norte (EUA, México), um na América do Sul (Brasil), dois na Ásia (Irã, Indonésia) e apenas um na África (Egito).

Todos os estudos tiveram um grupo controle. Nos estudos com ômega-3 os grupos de controle receberam cápsulas contendo óleo de milho, girassol e sopa. Nos estudos com vitamina D, o grupo controle recebeu parafina comestível em um artigo, enquanto em outro artigo o grupo controle recebeu uma dose de Vitamina D para atuar como placebo.

É necessário ressaltar que, no último estudo, nenhuma intervenção foi feita no grupo controle.

Com relação às intervenções com ômega-3, todos os estudos selecionados aplicaram óleo de peixe como fonte. O período que o grupo intervenção permaneceu recebendo suplementação variou de 4 semanas (apenas um estudo) a 24 semanas (um estudo), sendo que dois estudos realizaram a intervenção por 6 e 7 semanas.

Quando à frequência de ingestão, foi pelo menos uma vez ao dia em todos os estudos, duas vezes ao dia em três estudos e uma vez ao dia em apenas um estudo. Em todos os estudos com suplementação de ômega-3 foram incluídos EPA e DHA na composição.

Em relação às intervenções com vitamina D, todos os estudos selecionados utilizaram a vitamina D3 como fonte. O período que o grupo de intervenção permaneceu recebendo suplementação variou de 6 semanas (apenas um estudo) a 12 semanas (um estudo), sendo que um estudo a intervenção por 8 semanas.

Em termos de frequência, dois estudos realizaram abordagem pelo menos uma vez ao dia e somente um estudo realizou a intervenção uma vez por semana.

Para melhor explicação e visualização dos resultados descritos em anexo, foram criados quatro Tabelas, a Tabela 3 e a Tabela 4 referem-se às características dos estudos com ômega-3, e a Tabela 5 e a tabela 6 referem-se aos estudos com suplementação de vitamina D e descrevem as características específicas de cada ensaio clínico randomizado selecionado.

Há um ponto importante a ser esclarecido quanto à heterogeneidade dos estudos incluído nesta revisão. O primeiro fato a ser mencionado diz respeito aos diferentes momentos em que foi iniciado o tratamento com suplementação para CM. Além disso, os diferentes mecanismos pelos quais cada medicamento utilizado na quimioterapia pode afetar os resultados da suplementação de vitamina D e ômega-3 ainda não são bem compreendidos

Vale destacar também que a maioria dos estudos apresenta risco de moderado de viés, e apenas um artigo selecionado apresenta baixo risco de viés, o que pode afetar os resultados aqui descritos.

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão detalhada realizada sobre RTC que avaliou a eficácia do ômega-3 e vitamina D em pacientes com CM.

Nesta revisão revelam e apoiam que a suplementação de ômega-3 e vitamina D pode ajudar mulheres que estão livres de metástase e que não recebem terapia hormonal durante o tratamento para CM HR+ (Receptor Hormonal Positivo). Assim, esta intervenção é segura e pode ser utilizada em conjunto com outros tratamentos principais.

Os principais benefícios da suplementação de ômega-3 incluem atenuação do perfil inflamatório em resposta ao tumor devido à diminuição de IL-6, IFN γ e PTGES2, diminuição da proliferação celular, angiogênese e linfangiogênese, através da baixa expressão de ki-67 e VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e diminuição da xerostomia. Além disso, a imunidade é melhorada pela manutenção dos níveis séricos normais de linfócitos T CD4+ (linfócitos T citotóxicos) e hs-CRP (Proteína C Reativa de alta sensibilidade) (Paixão, Oliveira e Pizato, 2017; De La Rosa Oliva, Meneses García e Ruiz Calzada, 2019; DARWITO *et al.*, 2019; Peppone *et al.*, 2019).

A vitamina D pode auxiliar na supressão de tumores RH+, bem como mitigar os efeitos cardiometabólicos, reduzindo IL-6, LHD e cTnT, melhorando a capacidade antioxidante total (TAC) e prevenindo o crescimento tumoral através de 27HC (27-hidroxicolesterol) e CYP27A1 (MOHSENI *et al.*, 2019); (GOING *et al.*, 2017).

Os efeitos de suplementação de ômega-3

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFAs) têm benefícios em diferentes tipos de câncer em adultos e crianças (D'ANGELO, MOTTI e MECCARIELLO, 2020; PODPESKAR *et al.*, 2021; AREDES *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2020).

Os mecanismos benéficos incluem modulação da resposta inflamatória, mitigação de proliferação celular (metástase e angiogênese) e um papel na expressão gênica que impulsiona mudança no metabolismo celular. Além disso, os PUFAs ômega-3 suprimem a produção de COX2 através dos principais ácidos graxos ômega-3 (alfa-linolênico, EPA e DHA) (D'ANGELO, MOTTI e MECCARIELLO, 2020; GOMES *et al.*, 2020).

Tumores com receptores hormonais positivos, especialmente BC ômega-3, podem modular o metabolismo do estrogênio, levando a um menor estímulo de crescimento de células neoplásicas hormonais dependentes, e diminuindo o ácido araquidônico, que por sua vez leva à diminuição de derivados de tromboxano, leucotrieno e prostaglandina E2, o que

pode reduzir a sobrevivência de células tumorais (HUTCHINS-WIESE *et al.*, 2013; LAUDISIO *et al.*, 2021).

Quando PUFA n-3 são usados em pacientes que estão recebendo terapia hormonal (inibidores de aromatase – AI), pode-se observar melhora da dor e da artralgia, mas os resultados ainda são contraditórios (SHEN *et al.*, 2018; HERSHMAN *et al.*, 2015). Além disso, não foram encontrados resultados significativos na redução do perfil inflamatório de pacientes com CM que receberam IA. Este resultado pode ser justificado pela duração da suplementação, bem como pelos efeitos colaterais dos Ias, que podem inibir o efeito anti-inflamatório de ômega-3 (LUSTBERG *et al.*, 2017; HUTCHINS-WIESE *et al.*, 2013).

Ao mesmo tempo, é necessário esclarecer o perfil alimentar desses pacientes e como essa ingestão alimentar pode interferir no tratamento. Em estudo recente, foi possível verificar que as pacientes com CM são mulheres que apresentam baixa ingestão de nutrientes essenciais e gorduras boas, como ômega-6 e 3. Isso se reflete no seu estado nutricional e caracteriza essas mulheres como com sobrepeso e obesidade, com perfil mais inflamatório e pior prognóstico (SILVA *et al.*, 2023). Além disso, a dieta mediterrânea (DM), rica em ômega-3, está associada a um protetor contra CM em mulheres Italianos. O estudo mostrou que as mulheres que tiveram forte adesão à dieta mediterrânea tiveram um risco reduzido de aproximadamente 20% em comparação com mulheres que tiveram baixa adesão à DM, com OR de 0,82 (IC 95% 0,71-0,95, $p=0,008$) (TURATI *et al.*, 2018).

Em metanálise, foi observada associação inversa entre CM e RE-. Pacientes com esse subtipo de MC apresentaram baixa adesão ao DM, enquanto pacientes com alta adesão apresentaram risco menor de 40% (OR 0,06, IC 95% 0,39 – 0,93, $p=0,03$) (VAN DEN BRANDT). No entanto, esses resultados podem ser contraditórios, pois nenhum resultado positivo foi obtido em outras populações (BUTLER *et al.*, 2010). Corroborar também que alguns subtipos moleculares de MC parecem variar de acordo com etnia e raça. Além do fator genético, é um parâmetro que interage com diversos estímulos ambientais, como estilo de vida, consumo alimentar, sedentarismo e tabagismo, entre outros (IARC, 2023).

A importância da vitamina D no tratamento de paciente com CM

Em relação à vitamina D, vale ressaltar que a maioria dos pacientes com CM apresenta baixos níveis séricos de 25-(OH) (25-hidroxivitamina D) e para perfil obesogênico (ROSSO *et al.*, 2022; BAKHSHAIESH, *et al.* (2022); FERNANDES e LINHARES, 2021).

No entanto, a suplementação é um método eficaz para restaurar os níveis séricos aos valores basais. É importante considerar se a vitamina D tem um efeito protetor nos pacientes antes de desenvolverem MC e quais os benefícios da vitamina D no tratamento de pacientes com MC, mas os resultados ainda são incerto (ISBILEN et al., 2021)

Vários estudos revelaram que a vitamina D pode melhorar a sobrevida global livre da doença e o prognóstico clínico, bem como mitigar a inflamação e regular as vias antiproliferativas e a diferenciação celular (ZHANG et al., 2017; *Frontiers in Nutrition*, 2021, HUSS et al., 2019).

O mecanismo mais amplamente aceite para os benefícios do calcitriol no CM é que o calcitriol exerce melhor seu papel quando se liga ao seu receptor VDR. Esse receptor VDR é amplamente distribuído no tecido mamário e pode modular e controlar mecanismos celulares, como proliferação celular, invasão, metástase, angiogênese e apoptose (CUI, PERTILE e EYLES, 2018; TRIVEDI *et al.*, 2017).

Um estudo realizado por pesquisadores suecos em mulheres com idade média de 54 descobriu que uma maior presença desse receptor no tecido mamário indicava um melhor prognóstico e menor risco de morte. Em contraste, mulheres com baixos níveis de expressão de VDR tiveram um alta taxa de proliferação celular medida pelo ki-67 ($p < 0,001$), um tamanho de tumor maior ($p = 0,002$) e um alto grau de Nottingham ($p < 0,001$) (LI et al., 2021)

Algumas limitações desta revisão precisa de melhor abordadas, inclusive em estudos de coorte e ensaios randomizados, entre outros.

Principalmente em relação às intervenções de ômega-3 e vitamina D, a dose ideal e o momento da intervenção, pois parece não haver um período mínimo de suplementação estabelecido na literatura. Além disso, em alguns estudos, foi administrada apenas uma única dosagem sérica, o que pode obscurecer o verdadeiro valor de 25-(OH)D e ômega-3. Além disso, os estudos examinados incluem intervenções em diferentes cidade étnicas com diferentes subtipos moleculares de CM, pois os diferentes subtipos geram diversas respostas patológicas e moleculares, o que consequentemente interfere no prognóstico e no curso natural doença. Também vale ressaltar que alguns fatores metabólicos podem afetar a biodisponibilidade desses compostos, bem como o estado nutricional, a ingestão alimentar e o sedentarismo, entre outros.

Em perspectivas futuras, ensaio clínicos randomizados separados por determinado subtipo molecular devem ser desenvolvidos para investigar a eficácia da suplementação de ômega-3 e vitamina D durante o tratamento de mulheres com CM. É importante também que as novas intervenções sejam separadas de acordo com as diferentes etapas do tratamento, pois

os quimioterápicos podem mascarrar os reais efeitos positivos da suplementação, ou mesmo diminuir suas atividades moleculares.

Avaliações características dos estudos:

Estudo de baixo risco de viés:

Mohseni et al, 2019, este estudo é eminentemente confiável, proveitoso e pode ser aplicado na prática clínica.

Estudos com algumas preocupações de viés:

Da Silva Paixão et al, 2017, apresentaram em D1 (com relação à sequência da randomização)

De la Rosa Oliva et al, 2019: preocupações em D2 (em virtude de estreito desvios de intervenção delineada)

Peppone et al, 2019: preocupações em D2 e D4 (não só os prováveis poucos desvios de intervenção delineada, mas também na medição dos resultados).

Going et al, 2018: preocupações em D3 (viés devido à omissão de dados dos resultados)

Estudos com alto risco de viés:

Darwito et al, 2019: elevado risco de viés em D4 (prováveis omissão de cegamento e erros sistemáticos na medição dos resultados).

El Bassiouny et al.,2022: risco elevado de viés em D5 (os resultados expostos pode ser sido ineficaz)

É necessário ressaltar que a observação de risco de viés mostrou que a maior parte dos estudos incluídos (71%) exhibe algumas preocupações ou elevado risco de viés, o que aconselha que as amostras devem ser interpretadas com cautela. No entanto, apenas um estudo é avaliado e incorporado e altamente seguro. Por outro lado, ao aplicar essas evidências para direcionar práticas clínicas, é necessário ponderar a qualidade metodológica dos estudos e incorporar essas ideias com outros dados disponíveis para sustentara excelência o nível da confiança afirmada.

O ômega-3 pode auxiliar no tratamento adjuvante do CM, pois esse nutriente tem demonstrado diferentes efeitos na saúde desses pacientes, melhorando a imunidade os marcadores inflamatórios.

Quando ao calcitriol, também pode ser utilizado durante a quimioterapia em pacientes ER+. Pode melhorar o perfil metabólico cardiovascular e o prognósticos, bem como inibir a progressão da CM através do 27HC.

Finalmente, são necessários estudos longitudinais mais longos e ensaios clínicos randomizados em mulheres com apenas um subtipos molecular para determinar a dose ideal e o momento da intervenção com vitamina D e ômega-3. Isso esclarecera ainda mais os resultados encontrados nesta revisão e contribuirá para a literatura. Vale ressaltar-se ainda que quanto mais terapia de baixo custo forem investigados, melhor serão as opções de tratamento clínico para pacientes com neoplasias mamárias.

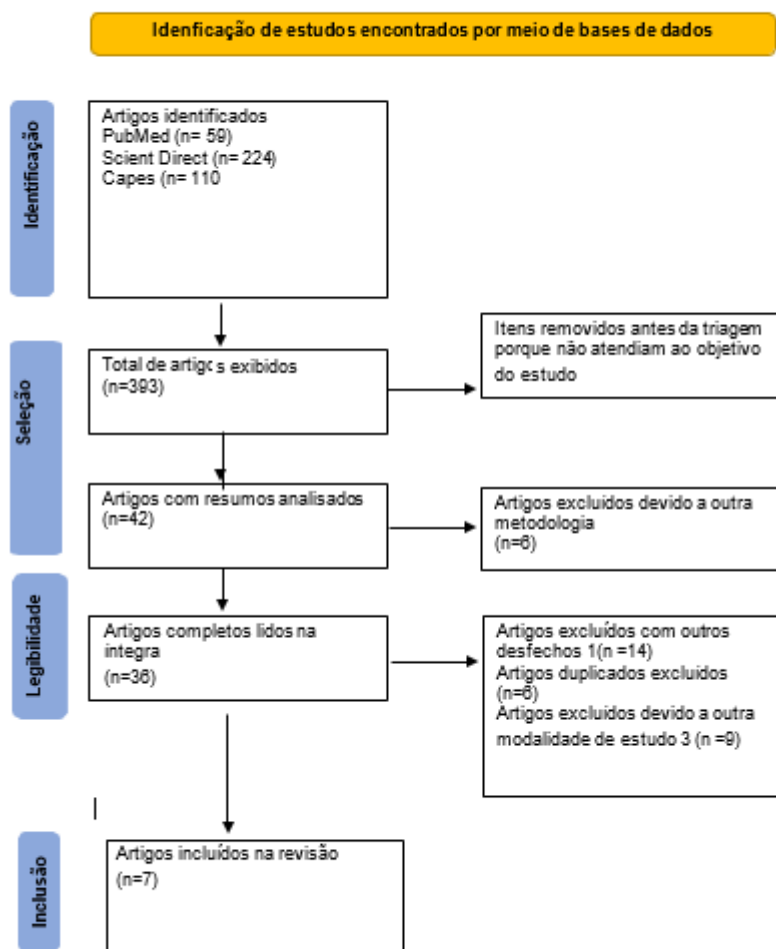


Figura 1. Fluxograma de estratégia de seleção dos estudos, segundo modelo PRISMA, 2023

Figura 1

Study						
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Da Silva Paixão <i>et al.</i> , 2017	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
De la Rosa Oliva <i>et al.</i> , 2019	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖
Darwito <i>et al.</i> , 2019	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖
Peppone <i>et al.</i> , 2019	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
Mohseni <i>et al.</i> , 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
El-Bassiouny <i>et al.</i> , 2022	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖
Going <i>et al.</i> , 2018	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊖ High
 ⊖ Some concerns
 ⊕ Low

Figura 2. Tabela representativa do risco de viés “semáforo” dos artigos

Figura 2

Tabela 2**Tabela 2. Critérios de inclusão e de exclusão de estudos segundo PICOS**

Acrônimo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
O - Participante	Mulheres adultas em tratamento e pós tratamento para CM, maior de 18 anos	Mulheres com comorbidades e metástases, homens com CM e estudos em animais.
I - Intervenção	Ômega-3 e/ou suplementação de vitamina D em pacientes com CM	Uso de medicamentos hormonioterapia, suplementos complementares e multivitamínicos, entre outros
C - Comparação	Grupo de controle. Grupo de casos	Nenhum grupo para comparações
O - Resultados	Efeitos de suplementação de ômega-3 e/ou vitamina D na saúde de pacientes com CM.	-
S - Estudos	Randomizado Testes clínicos	Revisões de literatura, estudos de caso, dissertações, teses, capítulos de livros, resumos apresentados em conferências, opiniões de especialistas, comentários de editores e referências duplicadas

Tabela 3

Tabela 3 Especificidades dos estudos que testaram suplementação de ômega-3, elegíveis por amostra, grupo controle/intervenção e tempo de tratamento, 2023

Autor/ Ano/País	Amostra total média	O tamanho idade dos grupos	A idade média dos grupos	Tempos de tratamentos dos pacientes durante a intervenção
Da Silva Paixão et al., 2017 (BRASIL)	37 participantes	Idade Média 51 anos	Grupo intervenção: Recebeu cápsulas de gel de óleo de peixe. Grupo Controle: Recebeu concentrado de óleo mineral.	Depois da cirurgia
Da Silva Paixão et al., 2017 (BRASIL)	52 participantes	Idade Média 50,1 anos	Grupo intervenção: Recebeu cápsulas de gel de óleo de peixe. Grupo Controle: Recebeu cápsulas contendo óleo de girassol.	Durante a quimioterapia neoadjuvante
Darwito et al., 2018 (INDONESIA)	48 participantes	Idade Média 47,5 anos	Grupo Intervenção: Recebeu cápsulas de gel de óleo de peixe. Grupo Controle: Recebeu um placebo não especificado.	Durante a quimioterapia neoadjuvante
Peppone et al., 2019 (EUA)	81 participantes	Idade Média 59,7 anos	Grupo Intervenção 1: Recebeu alta dose de ômega-6 (óleo de soja). Grupo Intervenção 2: Recebeu ômega-3 (óleo de peixe). Grupo Controle: Baixa dose de ômega-3	Após cirurgia, radioterapia e quimioterapia

Tabela 4

Tabela 4. Detalhe dos artigos selecionados que investigaram a suplementação de ômega, quanto aos aspectos das intervenções, saúde física e psicológica, tempo de intervenção, frequência, quantidade e fonte de ômega-3 e principais desfechos

Autor/Ano	Intervenção Grupo	Duração total (número de semanas)	Frequência	Quantidade (mg/g)	Fonte de ômega-3	Resultados principais
Da Silva Paixão et al., 2017 (BRASIL)	18 pacientes receberam n-3 PUFA	4 semanas	2 × ao dia (1 cápsula)	1 cápsula continha 470 mg de EPA e 390 mg DHA	Óleo de peixe	Nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos em interleucina 6 (IL-6), TNF- α e IL-1 β . No entanto, pacientes gastrointestinais não apresentaram oscilação em hs-CRP e mononucleares CD4+ níveis de linfócitos. No CG, um aumento na PCR-us foi observado comparado para a linha de base ($p = 0,024$), indicando um valor mais alto perfil inflamatório em resposta ao tumor.
De la Rosa Oliva et al., 2019 (MÉXICO)	26 pacientes receberam n-3 PUFA	24 semanas	2 × diariamente (2 cápsulas)	1 cápsula continha 2,4 g de EPA/DHA na proporção de 1:2.	Óleo de peixe	O GI apresentou uma significativa diminuição dos episódios de xerostomia em comparação com o GC. ($P = 0,032$)
Darwito et al., 2019 (INDONÉSIA)	24 pacientes receberam n-3 PUFA	7 semanas	1 × por dia (1 cápsula)	1 cápsula continha 2,4g de EPA/DHA na proporção de 1:2.	Óleo de peixe	GI obteve menor expressão de ki-67 e VEGF comparado para GC ($P = 0,032$ e $P = 0,041$) indicando célula inferior proliferação, angiogênese, e angiogênese linfática.
Peppone et al., 2019 (INDONÉSIA)	30 pacientes receberam n-3 PUFA	6 semanas	2 × diariamente (cápsulas)	1 cápsula continha 325 mg de EPA e 225 mg de DHA.	Óleo de peixe	GI recebendo ômega-6 teve melhoria significativa sobre FRC e BIF pontuação total em comparação com GI recebendo ômega-3 ($P < 0,01$ e $p = 0,04$) respectivamente. Além disso, o ômega-3 o GI representou uma estatística diminuição significativa em relação IL-6, PTGES2 e IFN γ , comparando ao ômega-6 GI.

Legendas: hs-CRP, Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade; GI: Grupo de Intervenção; GC: Grupo Controle.

Tabela 5

Tabela 5. Especificidades dos estudos que testaram suplementação de vitamina D, elegíveis por amostra, grupos controle/intervenção e tempo de tratamento

Autor/ Ano/País	Tamanho total da amostra	A idade média dos grupos	Grupo Intervenção/Controle	Tempo de tratamento dos pacientes durante a intervenção
Monsem et al., 2019 (Irã)	52 participantes	Idade Média 47 anos	Grupo Intervenção: Recebeu cápsulas de vitamina D. Um grupo placebo: recebeu parafina comestível.	Durante a quimioterapia
El-Bassiouny et al., 2022 (Egito)	150 participantes	Idade Média 52 anos	Grupo Intervenção: Recebeu cápsulas de vitamina D. Grupo placebo: Nenhuma intervenção foi realizada.	Durante a quimioterapia
Ging et al., 2018 (EUA)	29 participantes		Grupo 1: Recebeu altas doses de vitamina D. Grupo 2: recebeu baixas doses de vitamina D (comportando-se como placebo)	Antes da cirurgia

Tabela 6

Tabela 6. Detalhes dos artigos selecionados que investigaram a suplementação de vitamina D, sobre aspectos das intervenções, saúde física e psicológica, momento da intervenção, frequência, quantidade e fonte de vitamina D e principais desfechos

Autor/Ano	Intervenção Grupo	Duração total (número de semanas)	Frequência	Quantidade (mg/g)	Fonte de ômega-3	Resultados principais
Mohseni et al., 2019 (IRÁ)	26 pacientes receberam vitamina D	8 semanas	Uma vez por semana	50.000 UI	Vitamina D3	Nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos nos marcadores inflamatórios. Porém, os pacientes do GI tiveram resultado significativo em relação ao TAC em relação ao GP (P=0,017)
El-Bassiouny et al., 2022 (EGITO)	75 pacientes receberam vitamina D	12 semanas	Uma vez por dia	5.000 UI	-	Os pacientes do GI tiveram diferença significativa em relação ao GC nos níveis séricos de LDH, IL-6 e cTnT (P < 0,001).
Going et al., 2018 (EUA)	15 pacientes receberam vitamina D	6 semanas	Uma vez ao dia	10.000 UI	Vitamina D3	Pacientes que receberam altas doses de vitamina D apresentaram diminuição dos níveis séricos de 27HC. No entanto, não houve diferença significativa em comparação com o grupo de doses baixas.

Legendas: hs- CRP, Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade; GI: Grupo de Intervenção; GC: Grupo Controle; TAC: Capacidade Antioxidante Total; LDH: Lactato Desidrogenase; cTnT: Troponina T Cardíaca; IL-6: Interleucina 6; 27HC: 27-Hidroxicolessterol.

A suplementação de ômega-3 e vitamina D apresenta uma ação adjuvante emergente no manuseio do câncer de mama (CM), com proveitos bem fundamentadas em áreas úteis, como imunomodulação, capacidade antioxidante e controle metabólico, considerando uma implicação direto tanto na progressão tumoral como na qualidade de vida das pacientes. Esses nutrientes provam eficácias sinérgicas nos processos biológicos relacionados ao câncer de mama, como a modulação de citocinas inflamatórias, otimização da resposta imunológica antitumoral e regulação de vias metabólicas constantemente desreguladas em estados oncológicos, incluindo o eixo inflamação-resistência à insulina.

Embora de evidências progressiva de sua segurança e eficácia, principalmente em pacientes com tumores ER+ e em estados metastáticos que não recebem terapia hormonal, a heterogeneidade dos resultados em estudos clínicos aponta para a necessidade de desenhos experimentais mais robustos, apropriados de controlar variáveis como a dosagem ideal, estado nutricional basal das pacientes e interações com terapias convencionais. Além disso, a exploração mais detalhada dos mecanismos moleculares subjacentes, como a influência na expressão gênica correlacionada ao microambiente tumoral e ao metabolismo de lipídios evitam a D, poderia desenvolver a aplicabilidade clínica.

Portanto, ao incluir o ômega-3 e a vitamina D como coadjuvantes no tratamento do câncer de mama, o enfoque deve ser baseado em protocolos baseados em evidências que considerem fatores individuais das pacientes e priorizem uma abordagem multidisciplinar. Essa estratégia não apenas otimiza os desfechos clínicos, mas também fortalece as bases para intervenções terapêuticas mais personalizadas e eficientes, com efeitos positivo nos índices de sobrevida, controle da doença e na qualidade de vida, semelhantemente, contribuir para o desenvolvimento de novos procedimentos clínicos de alto rigor científico.

REFERÊNCIAS

IARC. Estimated number of deaths in 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 24 jul. 2023.

ACS. Dietary Supplements, 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/complementaryand-integrative-medicine/dietary-supplements.html>. Acesso em: 25 jul. 2023.

CARLBERG, C.; MUÑOZ, A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Seminars in Cancer Biólogo*, v. 79, p. 217-230, 2022. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.05.018.

CARLBERG, Carsten; VELLEUER, Eunike. Vitamin D and the risk for cancer: a molecular analysis. *Biochemical Pharmacology*, [S.L.], v. 196, p. 114735, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114735>.

SAINI, R.K. et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Emerging Plant and Microbial Sources, Oxidative Stability, Bioavailability, and Health Benefits - **A Review. Antioxidants (Basel)**, v. 10, p. 1627-1636, 2021. DOI: 10.3390/antiox10101627.

PUGA, A.M. et al. Intake, Determinants and Dietary Sources of Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Spanish Population: Study Results ANIBES. *Nutrientes*, v. 15, p. 562-571, 2023. DOI: 10.3390/nu15030562.

VEGA, Owen M.; ABKENARI, Shaheen; TONG, Zhen; TEDMAN, Austin; HUERTA-YEPEZ, Sara. Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids and Lung Cancer: nutrition or pharmacology? **Nutrition And Cancer**, [S.L.], v. 73, n. 4, p. 541-561, 12 maio 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1761408>.

FABIAN, C.J.; KIMLER, B.F.; HURSTING, S.D. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research*, v. 17, p. 62-73, 2015. DOI: 10.1186/s13058-015-0571-6.

Pizato, N.; Luzete, B. C.; Kiffer, L. F. M. V.; et al. Omega-3 docosaheaxenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells. *Scientific Reports*, v. 8, p. 1952-1964, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-20422-0.

Benedik, E. Sources of vitamin D for humans. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, v. 92, p. 118-125, 2022. DOI: 10.1024/0300-9831/a000733.

WANG, Weijie *et al.* Vitamin D and Lung Cancer; Association, Prevention, and Treatment. *Nutrition And Cancer*, [S.L.], v. 73, n. 11-12, p. 2188-2200, 23 nov. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1844245>.

MARTIN-GORGOJO, Alejandro; GILABERTE, Yolanda; NAGORE, Eduardo. Vitamin D and Skin Cancer: an epidemiological, patient-centered update and review. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 12, p. 4292, 28 nov. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13124292>.

VANHEVEL, Justine *et al.* The role of vitamin D in breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer*, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 33-55, 1 fev. 2022. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/erc-21-0182>

Lee, K. H.; Seong, H. J.; Kim, G.; et al. Consumption of Fish and ω -3 Fatty Acids and Cancer Risk: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Advances in Nutrition*, v. 11, p. 1134-1149, 2020. DOI: 10.1093/advances/nmaa055.

PAIXÃO, E.M.D.S.; OLIVEIRA, A.C.M.; PIZATO, N.; et al. The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutrition Journal*, v. 16, p. 71-82, 2017. DOI: 10.1186/s12937-017-0295-9.

DE LA ROSA OLIVA, F.; MENESES GARCÍA, A.; RUIZ CALZADA, H.; et al. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on neoadjuvant chemotherapy-induced toxicity in patients with locally advanced breast cancer: a randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *Nutricion Hospitalaria*, v. 36, p. 769-776, 2019. DOI: 10.20960/nh.2338.

DARWITO, Darwito *et al.* Effects of Omega-3 Supplementation on Ki-67 and VEGF

Expression Levels and Clinical Outcomes of Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant CAF Chemotherapy: a randomized controlled trial report. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 911-916, 1 mar. 2019. EpiSmart Science Vector Ltd. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.3.911>

PEPPONE, L.J. et al. Multicenter randomized controlled trial of omega-3 fatty acids versus omega-6 fatty acids for the control of cancer-related fatigue among breast cancer survivors. **JNCI Cancer Spectrum**, v. 3, p. pkz005, 2019. DOI: 10.1093/jncics/pkz005.

MOHSENI, H. et al. Genetic variations in VDR could modulate the efficacy of Vitamin D3 supplementation on inflammatory markers and total antioxidant capacity among breast cancer women: a randomized double-blind controlled trial. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 20, p. 2065-2072, 2019. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2065.

GOING et al. Vitamin D supplementation decreases serum 27-hydroxycholesterol and expression of CYP27A1 in tumors of breast cancer patients. *Cancer Research*, v. 77, p. 5635, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2017-5635>.

EL-BASSIOUNY, N.A. et al. The cardioprotective effect of vitamin D in breast cancer patients receiving adjuvant doxorubicin-based chemotherapy. **Clinical Breast Cancer**, v. 22, p. 359-366, 2022. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.01.008.

D'Angelo, S., Motti, M. L., & Meccariello, R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. **Nutrients**, v. 12, p. 2751-2767, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12092751>. Acesso em: [data de acesso].

PODPESKAR, A. et al. Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Pediatric Cancer. **Nutrients**, v. 13, p. 1800-1813, 2021. DOI: 10.3390/nu13061800.

AREDES, M.A. et al. Efficacy of ω -3 supplementation on nutritional status, skeletal muscle, and chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients: A randomized, triple-blind, clinical trial conducted in a middle-income country. **Nutrition**, v. 67, p. 110528, 2019. DOI: 10.1016/j.nut.2019.06.009.

LEE, Keum Hwa *et al.* Consumption of Fish and ω -3 Fatty Acids and Cancer Risk: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. **Advances In Nutrition**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 1134-1149, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmaa055>.

DE ABREU LEITE, J. T.; LOBO, L. C.; DE AND RADE, L. G. Ômega-3 no tratamento paliativo do câncer. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, p. 1547-1561, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2680>. Acesso em: [13/072024].

GOMES, Amanda Lauwilsa Miranda *et al.* Efeitos da suplementação de arginina, glutamina e ômega-3 sobre a resposta inflamatória e estado nutricional de pacientes oncológicos. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 193953285, 5 abr. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3285>.

HUTCHINS-WIESE, Heather L. *et al.* High-Dose Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Supplementation Reduces Bone Resorption in Postmenopausal Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors: a pilot study. **Nutrition And Cancer**, [S.L.], v.66, n. 1, p. 68-76, 25 nov. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2014.847964>

LAUDISIO, D. *et al.* Mediterranean diet and breast cancer risk: a narrative review. *Minerva Endocrinol (Torino)*, v. 46, p. 441-452, 2021. DOI: 10.23736/s2724-6507.20.03266-6.

SHEN, S. *et al.* Omega-3 fatty acid use for obese breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia (SWOG S0927). **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 172, p. 603-610, 2018. DOI: 10.1007/s10549-018-4946-0.

HERSHMAN, D.L. *et al.* Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: **SWOG S0927**. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, p. 1910-1917, 2015. DOI: 10.1200/jco.2014.59.5595.

LUSTBERG, Maryam B. *et al.* Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. **Breast Cancer Research And Treatment**, [S.L.], v. 167, n. 3, p. 709-718, 3 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4559-z>.

HUTCHINS-WIESE, Heather L. *et al.* High-Dose Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Supplementation Reduces Bone Resorption in Postmenopausal Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors: a pilot study. **Nutrition And Cancer**, [S.L.], v. 66, n.1, p.68-76, 25 nov. 2013. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2014.847964>.

SILVA, L.O. et al. Perfil nutricional e consumo alimentar de pacientes com câncer de mama: uma revisão integrativa. *RBONE*, v. 17, p. 185-191, 2023.

TURATI, F. et al. Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients*, v.10, p.326339, 2018. DOI: 10.3390/nu10030326.

VAN DEN BRANDT, P.A.; SCHULPEN, M. Mediterranean diet adherence and risk of post menopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, v. 140, p. 2220-2231, 2017. DOI: 10.1002/ijc.30654.

BUTLER, Lesley M *et al.* A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v.91, n.4, p.1013-1019, abr. 2010. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.28572>

ROSSO, C. et al. Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients According to Tumor Sub-Types. *Journal of Dietary Supplements*, v. 14, p. 1-13, 2022. DOI:10.1080/19390211.2022.2144582.

BAKHSHAIESH, T.O. et al. Vitamin D and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis in Iranian patients. *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*, v. 80, p. 104162, 2022. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104162.

FERNANDES, E.M.A.; LINHARES, J.J. Papel dos níveis séricos de vitamina D e da síndrome metabólica e o risco de câncer de mama. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 50, p. 257-270, 2021.

ISBILEN, E. et al. Better survival associated with successful vitamin D supplementation in non-metastatic breast cancer survivors. *Turkish Journal of Biochemistry*, v. 46, p. 509-516, 2021. DOI: 10.1515/tjb-2021-0137.

ZHANG, X. et al. Influence of vitamin D signaling on hormone receptor status and HER2 expression in breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 143, p. 1107-1122, 2017. DOI: 10.1007/s00432-016-2325-y.

D SUPPLEMENTATION on risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, 2021. DOI: 10.3389/fnut.2021.655727.

HUSS, L. et al. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Research*, v. 21, p. 84, 2019. DOI: 10.1186/s13058-019-1169-1

CUI, X.; PERTILE, R.; EYLES, D.W. The vitamin D receptor (VDR) binds to the nuclear matrix via its hinge domain: a potential mechanism for the reduction in VDR-mediated transcription in mitotic cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 472, p. 18-25, 2018. DOI: 10.1016/j.mce.2017.11.015.

TRIVEDI, Trupti *et al.* The vitamin D receptor is involved in the regulation of human breast cancer cell growth via a ligand-independent function in cytoplasm. **Oncotarget**, [S.L.], v. 8, n. 16, p. 26687-26701, 1 mar. 2017. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15803>.

LI, Z. et al. Effect of Vitamin D supplementation on risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, p. 655727, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.655727>. Acesso em: 20 dez. 2024.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo Patologia Geral**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2019.

MOKBEL, K.; MOKBEL, K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo*, v. 33, n. 4, p. 983-997, jul./ago. 2019. DOI: 10.21873/in vivo.11568. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689356/>. Acesso em: 30 jun. 2024

Karkeni, E., Morin, S. O., Bou Tayeh, B., Goubard, A., Josselin, E., Castellano, R., Fauriat, C., Guittard, G., Olive, D., Nunès, J. A. Vitamin D Controls Tumor Growth and CD8 + T Cell Infiltration in Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, v. 10, artigo 1307, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01307. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01307/full>. Acesso em: 30 jun. 2024.

GARIBOLDI, Marzia Bruna *et al.* Anti-Cancer Potential of Edible/Medicinal Mushrooms in

Breast Cancer. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 12, p. 10120, 14 jun. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241210120>.

WEYLANDT, Karsten H. *et al.* Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: the way forward in times of mixed evidence. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2015, p. 1-24, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/143109>

MARTINI, Ligia A.; PETERS, Bárbara Santarosa Emo. Cálcio e vitamina D: fisiologia, nutrição e doenças associadas. In: MARTINI, Ligia A.; PETERS, Bárbara Santarosa Emo (org.). **Cálcio e vitamina D: fisiologia, nutrição e doenças associadas**. São Paulo: Editora Manole, 2017. p. 1-313.

TSOUPRAS, Alexandros *et al.* Cardio-Protective Properties and Health Benefits of Fish Lipid Bioactives; The Effects of Thermal Processing. **Marine Drugs**, [S.L.], v. 20,n. 3, p. 187, 2 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md20030187>

KIM, Young S. *et al.* Impact of dietary components on NK and Treg cell function for cancer prevention. **Molecular Carcinogenesis**, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 669-678, 1 abr.2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mc.22301>

PECORA, Francesco *et al.* The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 3198, 20 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12103198>

SEGOVIA-MENDOZA, Mariana *et al.* Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: an update. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 23, p. 12741, 25 nov. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222312741>.

CREW, Katherine D. *et al.* Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Biomarker Modulation Study of Vitamin D Supplementation in Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer (SWOG S0812). **Cancer Prevention Research**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 481-490, 1 Jul. 2019. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.capr-18-0444>.

LOPES, C. M.; DOURADO, A.; OLIVEIRA, R. Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2017, p. 1-42, 2017. Hindawi

Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7207983>.

AMYLES, Ian. Febre do fast food: revisando os impactos da dieta ocidental na imunidade.

Nutrição J, Room 2W10A, Bethesda, Md, 20892, Maryland, v. 61, n. 13, p. 2-17, 04 abr.2014.

MANNI, Andrea *et al.* Combination of Antiestrogens and Omega-3 Fatty Acids for Breast Cancer Prevention. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2015, p. 1-10, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/638645>.

EL-SHARKAWY, Ahmed; MALKI, Ahmed. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications. **Molecules**, [S.L.], v. 25, n. 14, p. 3219, 15 jul. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25143219>

HENN, Matthias *et al.* Vitamin D in Cancer Prevention: gaps in current knowledge and room for hope. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 21, p. 4512, 27 out. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14214512>

NEGRI, Mariarosaria *et al.* Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 6, p.1798, 17 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061798>.

HOU, Jiajie *et al.* Visando a inflamação que promove o câncer – as terapias antiinflamatórias atingiram a maioria? **Nat Rev Clin Oncol**, Universidade da Califórnia, La Jolla, Ca, Eua, v. 5, n. 18, p. 261-279, 04 abr. 2022

MUKHERJEE, Mitali S. et al. Validation of a Short Food Frequency Questionnaire to Measure Dietary Intake of a Selection of Micronutrients in Oncology Patients Undergoing *Systemic Therapy*. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 12, p. 4557, 20 dez. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13124557>.

YAN, Dong *et al.* Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: from mechanism to treatment. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 14, p. 1-21, 5 out. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1286667>.

SÎRBE, Claudia *et al.* An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 17, p. 9784, 29 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23179784>.

MANSON, J. E.; BASSUK, S. S.; BURING, J. E.; VITAL RESEARCH GROUP. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, [S.L.], v. 198, p.105522, abr. 2020. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105522. Epub 2019 Nov 13. PMID:31733345; PMCID: PMC7089819.

LIMONTE, Christine P. *et al.* Effects of Vitamin D3 Supplementation on Cardiovascular and Cancer Outcomes by eGFR in VITAL. **Kidney360**, [S.L.], v. 3, n. 12, p. 2095-2105, dez. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.34067/kid.0006472022>

POLES, J. *et al.* *The effects of twenty-four nutrients and phytonutrients on immune system function and inflammation: A narrative review.* *Journal of Clinical and Translational Research*, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 333-376, 27 maio 2021. PMID: 34239993; PMCID: PMC8259612

MONTECILLO-AGUADO, Mayra; TIRADO-RODRIGUEZ, Belen; HUERTA-YEPEZ, Sara. The Involvement of Polyunsaturated Fatty Acids in Apoptosis Mechanisms and Their Implications in Cancer. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 14, p. 11691, 20 jul. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241411691>

OSOULI-TABRIZI, Shirin *et al.* The effectiveness of omega-3 fatty acids on health outcomes in women with breast cancer: a systematic review. **Food Science & Nutrition**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 4355-4371, 22 maio 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/fsn3.3409>

POWERS-JAMES, Catherine *et al.* Integrative Oncology Approaches to Reduce Recurrence of Disease and Improve Survival. **Current Oncology Reports**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 147-163, 5 jan. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-023-01467-5>.

LIU, Jiajie; MA, David. The Role of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Breast Cancer. **Nutrients**, [S.L.], v. 6, n. 11, p. 5184-5223, 18 nov. 2014. MDPI

AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu6115184>.

ZHANG, Fang Fang *et al.* Diet quality of cancer survivors and noncancer individuals: results from a national survey. **Cancer**, [S.L.], v. 121, n. 23, p. 4212-4221, 13 out. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29488>

NABAVI, Seyed Fazel *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. **Cancer And Metastasis Reviews**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 359-380, 31 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-015-9572-2>

FABIAN, Carol J; KIMLER, Bruce F; HURSTING, Stephen D. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. **Breast Cancer Research**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 2-11, 4 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-015-0571-6>.

DIELI-CONWRIGHT, Christina M.; LEE, Kyuwan; KIWATA, Jacqueline L.. Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an evaluation of the effects and mechanisms of diet and exercise. **Current Breast Cancer Reports**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 139-150, 27 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12609-016-0218-3>.

MA, Yingjie *et al.* The Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementations on anti-Tumor Drugs in Triple Negative Breast Cancer. **Nutrition And Cancer**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 196-205, 30 mar. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1743873>.

BAZZAN, Anthony J. *et al.* Diet and Nutrition in Cancer Survivorship and Palliative Care. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2013, p. 1-12, 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/917647>.

NEGRI, Mariarosaria *et al.* Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1798, 17 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061798>

VANHEVEL, Justine *et al.* The role of vitamin D in breast cancer risk and progression.

Endocrine-Related Cancer, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 33-55, 1 fev. 2022. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/erc-21-0182>.

TAGLIABUE, Elena; RAIMONDI, Sara; GANDINI, Sara. Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *Advances In Food And Nutrition Research*, [S.L.], p. 1-52, 2015. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2015.06.003>.

HEATH, Alicia K *et al.* Vitamin D Status and Mortality: a systematic review of observational studies. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 383, 29 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16030383>.

BERNHARDT, Sarah M.; BORGES, Virginia F.; SCHEDIN, Pepper. Vitamin D as a Potential Preventive Agent For Young Women's Breast Cancer. **Cancer Prevention Research**, [S.L.], v. 14, n. 9, p. 825-838, 9 jul. 2021. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.capr-21-0114>.

KHAZAEI, Yasaman *et al.* The effects of synbiotics supplementation on reducing chemotherapy-induced side effects in women with breast cancer: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. **Bmc Complementary Medicine And Therapies**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 339-339, 26 set. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-023-04165-8>.

POTENTAS, Elżbieta; WITKOWSKA, Anna Maria; ZUJKO, Małgorzata Elżbieta. Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women. **Menopausal Review**, [S.L.], v. 4, p. 247-253, 2015. Termedia Sp. z.o.o. <http://dx.doi.org/10.5114/pm.2015.56381>.

CUENCA-MICÓ, O.; ACEVES, C. Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 3613, 2020. DOI: 10.3390/nu12123613. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12123613>. Acesso em: 12 dez. 2024.

PINEDA, Mario Javier; SINGH, Diljeet K. What is Integrative Oncology and Can It Help My Patients? **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 285-312, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2012.03.001>.

VALDÉS-RAMOS, Roxana; BENÍTEZ-ARCINIEGA, Alejandra D.. Nutrition and immunity in cancer. **British Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 127-132, out. 2007. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114507833009>.

KHALIFA, Amr; GUIJARRO, Ana; NENCIONI, Alessio. Advances in Diet and Physical Activity in Breast Cancer Prevention and Treatment. **Nutrients**, [S.L.], v. 16, n. 14, p. 2262, 13 jul. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu16142262>.

TAGLIABUE, Elena; RAIMONDI, Sara; GANDINI, Sara. Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. **Advances In Food And Nutrition Research**, [S.L.], p. 1-52, 2015. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2015.06.003>.

SALAS, Sébastien *et al.* Nutritional Factors during and after Cancer: impacts on survival and quality of life. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 14, p. 2958, 19 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14142958>

Tabela 1. Estratégia de busca completa nas bases de dados eletrônicas, 2023

Assunto 1		Assunto 2		Assunto 3
"Breast Neoplasm" OR "Breast Tumor" OR "Breast Cancer" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Mammary Neoplasms,Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Mammary Carcinoma, Human"	AND	"N-3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "n3 Oils" OR "n-3 PUFA"	AND	"Vitamins" OR "Cholecalciferol" OR "Hydroxycholecalciferols" OR "Ergocalciferols" OR "25- Hydroxyvitamin D 2" OR "Dihydrotachysterol"

Anexo 1

Journal of Food, Nutrition and Diet Science
https://ojs.luminescence.cn/FNDS

 LUMINESCENCE
https://luminescence.cn/

Systematic Review

Effects of omega-3 and vitamin D supplementation in patients with breast cancer: a systematic review

Subtitle: Supplementation and breast cancer patients

Lailton Oliveira da Silva¹ , Victor Da Silva² , Anderson Weiny Barbalho Silva³ , José Juvenal Linhares⁴ 

¹ Nutritionist. Master's degree in Health Sciences, in the Postgraduate Program in Health Sciences (PPGCS-UFC). Sobral, Ceará – Brazil. lailtonutri@hotmail.com

² Doctor. Master's degree in Health Sciences, in the Postgraduate Program in Health Sciences (PPGCS-UFC). Sobral, Ceará – Brazil. dasilva.vitor2022@gmail.com

³ Biologist. Federal University of Ceará (UFC), Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Biotechnology, Sobral (CE), Brazil. andersonweiny@sobral.ufc.br

⁴ Doctor. Federal University of Ceará (UFC), Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Health Sciences, Sobral (CE), Brazil. juvenallinhares@gmail.com

* Correspondence to: Lailton Oliveira da Silva. Federal University of Ceará, Campus Sobral, Master's Course in Health Sciences - Sobral. Av. Cmte. Maurocêlio Rocha Pontes, 100. (85) 99607-420. lailtonsilvaoliveira@hotmail.com

Abstract: Breast cancer (BC) is the leading cause of death among women with cancer worldwide. Nevertheless, key challenges must be addressed, as new therapies can be employed to support the main treatment and enable a better quality of life, survival and prognosis. In this paper, we described the role of omega-3 and vitamin D supplementation in patients during the main treatment. This is a systematic review of the literature from randomized clinical trials, following the PRISMA and PICOS guidelines for elaborating the guiding question and constructing the results. Our findings in this review reveal and support that omega-3 and vitamin D supplementation can help women with metastatic disease who are not receiving hormone therapy during BC treatment for HR+ (hormone receptor positive). They improve immunity and antioxidant capacity and decrease cardiometabolic effects. This intervention is safe and can be employed as an adjuvant to the other main treatments.

Keywords: Breast neoplasms, Omega-3, Vitamin D, Supplementation

Received: Jan. 31, 2024; Revised: Mar. 21, 2024; Accepted: May 8, 2024; Published: May 11, 2024

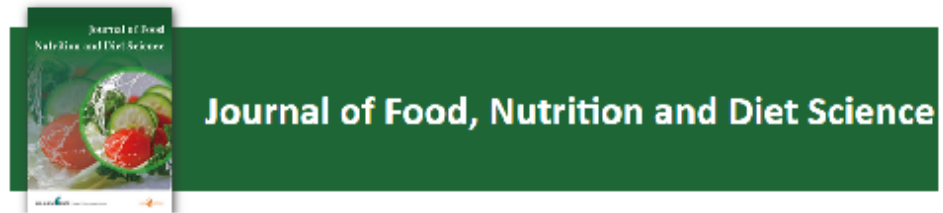
Copyright ©2024 Lailton Oliveira da Silva, et al.

DOI: <https://doi.org/10.55976/fnds.22024124666-75>

This is an open-access article distributed under a CC BY license (Creative Commons Attribution 4.0 International License)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Anexo 2



Submission guidelines

1. Submission Instructions

1.1 Submission Checklist

1.2 Submission Policies

1.3 Article Processing Charge

1.4 How to Submit

2. Publication Ethics and Malpractice Statement

3. Ethics Guidelines for Authors

3.1 Authorship

3.2 Plagiarism

3.3 Conflict of Interest

3.4 Citation Policy

3.5 Ethics Approval

4. Manuscripts Preparation

4.1 Manuscript Types