

TÍTULO: NUTRIÇÃO DO PACIENTE ONCOLÓGICO: ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS ÔMEGA 3 E 6; SÃO IMPORTANTES?

RESUMO

Atualmente as neoplasias são grandes desafios para medicina veterinária. Apesar das evoluções significativas nos métodos de diagnóstico, tratamento e entendimento do processo, ainda existem áreas específicas que merecem atenção, como o suporte nutricional. Muito se discute quanto ao protocolo nutricional do paciente oncológico, principalmente em relação aos ácidos graxos ômega (Ω) 3 e 6. Sendo assim, busca-se compreender se tais ácidos são benéficos, se possuem algum efeito indesejado, e se realmente são necessários para o paciente oncológico.

PALAVRAS CHAVE: Oncologia, suporte nutricional, ácido eicosapentaenóico, ácido docosa-hexanoico.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem-se percebido evolução significativa na oncologia veterinária, atribuindo seu crescimento a longevidade dos animais de companhia, que por sua vez pode ser decorrente de diversas causas. Dentre elas citam-se os maiores cuidados do tutor, diversidade e qualidade terapêutica atribuída ao médico veterinário, progresso nas técnicas de diagnóstico e pesquisas, dentre outros fatores (ROSSETTO et al., 2009). Vê-se que a cada ano cães e gatos conquistam qualidade e longevidade de vida e infelizmente a senilidade está estreitamente correlacionada com as neoplasias (WITHROW; VAIL, 2013).

Por ser um país com consideráveis extensões, somado a falta de notificações sobre os casos de neoplasias, é difícil ter dados epidemiológicos confiáveis (KIMURA; TEIXEIRA, et al. 2015).

Sabe-se que alguns componentes alimentares podem induzir o desenvolvimento de neoplasias, por outro lado existem certos constituintes inibitórios que vem sendo estudados e seus efeitos no que tange a inibição do crescimento e gênese tumoral são bem interessantes (DAGLI et al., 2015).

Assim como um paciente nefropata, cardiopata, diabético, entre outras enfermidades, o paciente oncológico necessita de cuidados específicos relacionados ao manejo nutricional. Atualmente na medicina veterinária não existem muitos estudos relacionados a este tema, por isso é um assunto importante a ser explorado. Existem diversas variáveis a serem consideradas na instituição da terapia nutricional, dentre elas é possível citar o tipo de neoplasia, a terapia quimioterápica, o estado metabólico do paciente, o nível de comprometimento do tutor, entre outras variáveis (BRUNETTO; CARCIOFI, 2015).

A principal forma de “nutrição” tumoral é por meio da glicólise anaeróbica, tendo como produto desse metabolismo, o lactato. Com isso o tumor adquire a energia de seu hospedeiro e conseqüentemente propende a crescer. Contudo, mostra-se incompetente em obter energia através de oxidação de lipídeos e glicólise aeróbica (INUI, 2002).

Considerando o metabolismo supracitado deve-se adequar o aporte calórico, reduzindo carboidratos e aumentando os níveis de lipídeos e proteínas. E propriamente é a estratégia alimentar que vem sendo utilizada para o paciente

oncológico, baseada em uma dieta com teores reduzidos de carboidratos, substituindo essa fonte energética por maior aporte de gorduras e proteínas. Além disso, usualmente utilizam-se alguns tipos de suplementos alimentares, no intuito de auxiliar o paciente oncológico destacando-se os ácidos graxos poli-insaturados $\Omega 6$ e $\Omega 3$ (BRUNETTO; CARCIOFI, 2015).

Além de serem fonte de energia e fornecerem menor contribuição energética ao tumor, eles são precursores dos eicosanoides, que por sua vez estão associados aos processos imunes e inflamatórios. Todavia, existem discussões quanto à proporção dos ácidos, sua função, efeitos positivos e negativos (SABINO, 2014). A seguir serão abordadas considerações no que tange a utilização dos ácidos graxos como auxílio na dieta.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 CAQUEXIA

A caquexia é caracterizada por perda de peso, catabolismo muscular e gorduroso. As alterações metabólicas iniciam-se antes mesmo das manifestações clínicas. A caquexia pode provir de um processo crônico de hiporexia ou anorexia e é observada com frequência no paciente oncológico. Pode estar associada à síndrome paraneoplásica, e comumente marca um prognóstico desfavorável. (ARGILÉS, et al. 2006).

Conforme a localização do tumor pode-se existir variadas consequências relacionadas ao processo de anorexia, além disso, devem-se considerar os efeitos sistêmicos. Ademais, deve-se levar em consideração se o paciente está passando por um processo de quimioterapia, podendo suprimir ainda mais o apetite (BRUNETTO; CARCIOFI, 2015).

À medida que o tumor aumenta, o organismo percebe a necessidade de recorrer a fontes alternativas de energia, pois, os estoques de glicose são usados de antemão e se findam; Nesse caso, a opção é utilizar os estoques de gordura e aminoácidos obtidos da musculatura esquelética, e esse é um dos motivos que contribuem para a caquexia (INUI, 2002).

Como já dito o processo que favorece a anorexia e conseqüentemente a caquexia é multifatorial. Deve-se dar destaque a algumas citocinas, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-1(IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon- γ (IFN- γ), que surgem a partir de macrófagos e linfócitos respondendo ao processo tumoral (ARGILÉS, et al. 2006). No hipotálamo existe a área reguladora de ingestão alimentar e nessa região existem receptores de citocinas, o que faz com que afete a ingestão alimentar (INUI, 2002)

2.2 ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

Os ácidos graxos são designados como ácidos carboxílicos com um grupo metila em uma extremidade e um carboxila em outra. Dentro da família dos ácidos graxos têm-se aqueles que são poli-insaturados, ou seja, possuem várias ligações duplas. Ainda categorizando, quando esse ácido graxo possui ligações duplas entre o carbono 3 e o carbono 4, eles são chamados de ácidos graxos ômega 3 (Ω 3) ao passo que os ácidos que possuem dupla ligação entre o carbono 6 e carbono 7, são designados ácidos graxos ômega 6 (Ω 6) (NELSON; COX, 2014).

Na biossíntese de ácidos graxos de cadeia longa, como resultado vê-se a formação de ácido araquidônico (originário do Ω 6), ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) (produtos do Ω 3). Os ácidos graxos possuem diversas funções no organismo, dentre elas destaca-se a participação como

elemento fundamental da membrana celular, precursor de eicosanoides, fonte energética (CARCIOFI, et al. 2002). Os eicosanoides são componentes valiosos para o organismo, em que se incluem as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (NELSON; COX, 2014). Eles possuem papel indispensável no metabolismo inflamatório, imunológico, regulação, secreção de hormônios da pituitária e do hipotálamo. O ácido linoléico $\Omega 6$ e o ácido alfa-linolênico $\Omega 3$ são essenciais; Dessa forma é de extrema importância que eles façam parte da dieta, pois, o organismo não é capaz de sintetizá-los (CARCIOFI, et al. 2002). Além dos citados, os felinos devem ser suplementados com ácidos araquidônicos, pois possuem deficiência da enzima $\Delta 6$ -desaturase que converte o ácido linoléico em araquidônico (TREVIZAN; KESSLER, 2009).

2.3 EFEITOS DOS ÁCIDOS GRAXOS $\Omega 6$ E $\Omega 3$ NAS NEOPLASIAS

Atualmente existem trabalhos que correlacionam a ingestão de ácidos graxos $\Omega 3$, mais especificamente EPA e DHA, com a inibição, prevenção, e regressão do crescimento tumoral, além de acrescentar em tempo de sobrevivência (BERQUIN et al. 2008)

Um dos mecanismos de ação dos ácidos graxos nas neoplasias é a supressão da síntese de ácido araquidônico pelo EPA, por um mecanismo de competição por vias enzimáticas, conseqüentemente tem-se diminuição de fatores pró-tumorigênicos e pró-inflamatórios, como a prostaglandina E2. Além do mais parece haver uma troca parcial de ácido araquidônico por ácidos graxos poli-insaturados $\Omega 3$ na membrana celular. Com isso ocorreria modulação da resposta inflamatória, como citado anteriormente, alteração na apoptose, metástase e

angiogênese. O maior estímulo da via Cox-2 advinda do metabolismo do ácido araquidônico, tem um potencial de inibição apoptótica; Com supressão do metabolismo do ácido araquidônico, presumivelmente as células cancerígenas voltariam a sofrer a morte programada (MUND, 2004).

Ademais, parece haver correlação entre a persistência tumoral e ativação de fator nuclear k-B. Esse fator induz expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6. Com a inibição do fator k-B, que julga ser uma das ações dos ácidos graxos poli-insaturados Ω 3, não só reduziria a produção dos eicosanoides, bem como suspenderia o crescimento tumoral pela supressão das citocinas mencionadas (SANTIS, 2012).

A proteína quinase C, tem a capacidade de indução mitótica e coincidentemente o ácido linoléico Ω 6 e o ácido araquidônico conseguem ativar essa proteína, ao passo que o EPA e DHA, têm a capacidade de reverter a ação da proteína quinase C, favorecendo supressão tumoral (SANTIS, 2012).

Acredita-se que o aumento de radicais livres no organismo pode induzir a apoptose das células cancerígenas (LIOU, 2010). Consta que os ácidos graxos Ω 3 geram espécies reativas de oxigênio e radicais livres, pois facilmente sofrem peroxidação, assim auxiliando a morte celular tumoral. Nessa situação o paciente deve ser suplementado com antioxidantes, a fim de evitar consequências em células saudáveis (COCKBAIN et al., 2012).

Alguns estudos *in vitro*, testaram a influência dos ácidos graxos Ω 3 e Ω 6 na inibição da enzima ácido graxo sintase e tiveram resultados positivos, principalmente os ácidos α -linolênico e o DHA (OLIVEIRA, 2013).

O ácido linoleico conjugado pode regular algumas proteínas do ciclo celular, por exemplo, a p53, pRb, Ras, Bcl-2, NF K β . Cada proteína tem uma

função, podendo induzir morte, parada no ciclo ou proliferação celular; conseqüentemente, esse processo pode gerar inibição ou diminuição do crescimento tumoral (ANAZETTI; MELO, 2007; COOPER, 2007).

2.4 DISCUSSÕES ACERCA DO $\Omega 3$ E $\Omega 6$

Mund (2004) trabalhou com ratos, dividiu em três grupos, forneceu por 61 dias para cada grupo um tipo de tratamento, sendo eles: Grupo não tratado, grupo suplementado com óleo de peixe ($\Omega 3$) (1g/cápsula na proporção de 0,192 g de EPA e 0,124g de DHA) e a um grupo foi fornecido óleo de coco. No 49º dia foram inoculadas células de tumor de walker 256 nos ratos. Ao final do trabalho, quando comparados a taxa de crescimento tumoral, o grupo que consumiu óleo de peixe apresentou redução. Além disso, observou-se que no grupo óleo de peixe a taxa de proliferação celular foi 2 vezes menor, a taxa de apoptose em células tumorais foi 6 vezes maior, a taxa de peroxidação lipídica aumentou 3 vezes, diminuiu-se a expressão da Cox-2 e prostaglandina em 2,2 vezes. O óleo de coco aumentou a expressão de Cox-2 em 1,3 vezes. Em todas as comparações o óleo de peixe apresentou diferenças estatisticamente significativas.

Estudo realizado com ratas pré-púberes revelou que dietas com baixos teores de gordura que continham ácidos graxos poli-insaturados $\Omega 3$, favoreceu a redução da proliferação de células tumorais mamárias, aumentou a taxa de apoptose e reduziu o risco de desenvolvimento de tumores, semelhante ao trabalho supracitado. Ao passo que dietas com altos teores de $\Omega 6$ causaram efeitos opostos (OLIVO-MARSTON, et al., 2008).

Há necessidade de mais pesquisas para chegar-se ao consenso quanto à utilização do $\Omega 3$ em pacientes oncológicos. Estudos sobre a associação da

concentração de lipídeos e o risco de desenvolvimento de neoplasias, relataram diminuição das chances à medida que se aumentasse a ingestão de $\Omega 3$ (CAYGILL, 1996; MUND, 2004). Todavia, outros estudos sugerem o efeito contrário, entretanto não comprovados estatisticamente (MAILLARD, 2002; KELAVKAR et al. , 2006) . Ainda outras pesquisas não conseguiram correlacionar na prática os efeitos do $\Omega 3$ já citados anteriormente (LARSSON et al., 2004; OLIVEIRA, 2013).

Quando se pensa em suplementação com ácidos graxos poli-insaturados $\Omega 3$ ou $\Omega 6$ a fim de auxiliar em alguma condição patológica, deve-se tomar cuidado quanto à fonte e às proporções utilizadas, segundo Hall et al. (2006) e Mendes (2008) talvez seja mais importante garantir a suplementação de EPA e DHA como fontes prontas, do que a proporção de ômega 3 e 6 total de um alimento, contudo, a fonte e a concentração de EPA e DHA também devem ser adequadas.

No estudo de Oliveira, (2013) a dieta suplementada com óleo de peixe em humanos não alterou a expressão da enzima ácido graxo sintase. Esse dado vai contra a literatura, todavia deve-se levar em consideração a dose, tempo de tratamento e diferenças metabólicas entre os organismos. O estadiamento da doença pode ser um fator que influencie na expressão da ácido graxo sintase, fato que não foi possível levar em consideração no estudo citado.

Silva (2018), avaliando isômeros de ácido linoleico conjugado sobre a expressão de genes envolvidos no ciclo celular e apoptose de células neoplásicas percebeu que o ácido linoleico conjugado (CLA) *trans*-10, *cis*-12, atua de forma negativa, pelo fato de estimular o ciclo celular em células tumorais. Esse CLA aumentou o gene codificador de quinase dependente de ciclina CDK1, a

consequência é a estimulação de mitose celular, favorecendo o crescimento tumoral. Contudo, quando o mesmo autor avaliou o CLA trans-11, cis-9, comparando com o controle, observou aumento de 110% na expressão do gene codificador da proteína pró-apoptótica BAX, reduzindo a proliferação celular em carcinoma mamário túbulo papilar.

Consta-se que o consumo de gorduras pode estar atribuído ao aumento no risco de desenvolvimento tumoral, principalmente câncer de próstata, atribuindo tal efeito ao ácido graxo $\Omega 6$ (KELAVKAR et al., 2006). Como citado os ácidos graxos $\Omega 6$ e derivados, por estimular o aumento do ácido araquidônico e por sua vez estimular a produção de eicosanoides pró-inflamatórios, conseqüentemente pode gerar efeitos pró-tumorigênicos (ESCRICH et al., 2001; COMBA et al., 2010). Logicamente, todo esse mecanismo pode variar de acordo com o tipo e quantidade de lipídeos consumida (ESCRICH et al., 2001).

Em estudo, Rossini et al. (2013) alimentou um grupo de camundongos com dieta sem nenhum tipo de ácido graxo, e outro com dieta padrão. Quando o autor comparou os grupos, não houve diferenças no crescimento tumoral. Entretanto acredita-se que a redução de ácidos graxos da dieta, teria benefício somente antes do aparecimento tumoral, ou seja, exercendo efeito profilático. Não obstante, há maior importância em garantir as concentrações de EPA e DHA do que generalizar o consumo de ácidos graxos, uma vez que, o ácido graxo $\Omega 6$ parece não ter apresentado efeitos tão benéficos.

À medida que os animais se aproximam do homem, o mesmo tenta humanizá-los, a dieta do animal tende a aproximar-se da dieta humana, e por vezes, o tutor alimenta seu animal com petiscos e restos de alimentos (MOULTON, 1990). Em trabalho conduzido por Sabino (2014), viu-se que a

concentração de ácido graxo cis-linoleico em cadelas era extremamente alta, ao passo que ácido graxo alfa-linolênico era baixa. Isso nos mostra novamente que se deve preocupar com o tipo do alimento ingerido.

O $\Omega 6$ está presente na maioria das dietas atualmente, vários tipos de óleos e gorduras animais comumente utilizadas (BERQUIN, 2008). É sabido que o $\Omega 6$ pode vir a favorecer o desenvolvimento de neoplasias, por isso, deve-se atentar as proporções de $\Omega 3$ e $\Omega 6$ ingeridas. Hoje em dia, observa-se um desequilíbrio nessas proporções (BERQUIN, 2008). A relação de $\Omega 6/\Omega 3$ nas dietas, estão por volta de 10:1 a 20:1, chegando em casos de 50:1 (MASTERS, 1996; MARTIN et al., 2006; SIMOPOULOS, 2008).

Estudos dizem que a alta razão de $\Omega 6/\Omega 3$ pode favorecer o câncer. Além de o fornecimento estar incorreto, parece que as altas concentrações de $\Omega 6$ podem interferir na conversão de $\Omega 3$ para EPA e DHA, por um mecanismo de competição enzimática (MASTERS, 1996; MARTIN et al., 2006; SIMOPOULOS, 2008).

Avaliando a produção de eicosanoides derivados do EPA, Vaughn et al. (1994), observaram melhores produções com proporções de $\Omega 6/\Omega 3$ entre 5:1 e 10:1, ou seja, dietas nessas proporções podem apresentar efeitos anti-inflamatórios. Outros autores recomendam proporções de $\Omega 6/\Omega 3$ na faixa de 2:1 a 10:1 (MASTERS, 1996; MARTIN et al., 2006; SIMOPOULOS, 2008).

Além disso, é possível correlacionar as proporções de $\Omega 6/\Omega 3$ presentes no organismo, Sabino (2014) verificou que um grupo de cadelas que apresentavam neoplasia mamária tinham proporções de $\Omega 6/\Omega 3$ de 23:1, já o grupo que não apresentava neoplasias tinha uma relação de 21:1. Apesar da pequena diferença,

pode-se relacionar a maior proporção do primeiro grupo com maiores riscos da ação carcinogênica em detrimento do excesso de $\Omega 6$.

Apesar de existirem trabalhos que destacam a utilização benéfica do $\Omega 3$, alguns autores alertam sobre os possíveis efeitos colaterais do seu uso (MUND, 2004; OLIVO-MARSTON et al., 2008; COMBA et al., 2010). Como citado, o $\Omega 3$ tem propensão à peroxidação, isso até é teorizado sobre a ação direta na supressão do tumor, entretanto, esse processo pode liberar radicais livres, que por sua vez podem afetar células saudáveis (COCKBAIN et al., 2012). Devido a esse processo, é recomendável que se utilizem antioxidantes na dieta, cerca de 5 a 10UI de vitamina E (acima da necessidade mínima) para cada grama de óleo de peixe (HENDRIKS et al., 2002).

Além da liberação de radicais livres, sugerem-se outros efeitos colaterais, como: alterações plaquetária, devido a potencial produção de tromboxano A₃ pelo EPA e DHA, que por sua vez é ativador de plaquetas (SAKER et al. 1998); Diarreia secretória, devido ao maior aporte de gordura, que não é todo digerido e então bactérias usam como substrato, gerando assim diarreia; também pelo maior teor de gordura ingerido pode-se gerar pancreatites, entretanto não há relatos na veterinária (LAFLAMME et al, 2011); pelos efeitos anti-inflamatórios do $\Omega 3$, pode-se ter atraso na cicatrização, pois, toda cicatrização necessita de algum grau de inflamação; Algumas células do sistema imunológico necessitam de fatores advindos da cascata de inflamação, como o EPA e DHA podem diminuir tais fatores, pode-se ver supressão do sistema imunológico (LENOX; BAUER, 2013).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de existirem trabalhos que comprovem a real eficácia do ácido graxo poli-insaturado $\Omega 3$, deve-se avaliar com cautela cada situação, verificar a fonte alimentar, as proporções de $\Omega 6/\Omega 3$ e se a fonte alimentar possui concentrações de EPA e DHA adequadas.

Embora possivelmente existam alguns efeitos negativos decorrentes do uso do $\Omega 3$, deve-se avaliar e comparar todos os efeitos positivos que ele pode trazer. Portanto, acredita-se que concentrações adequadas de EPA e DHA podem gerar supressão do crescimento tumoral, aumento da taxa de apoptose de células neoplásicas, efeito profilático em relação a algumas neoplasias e atenuação da caquexia em pacientes com síndrome paraneoplásica.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAZETTI, M. C.; MELO, P. S. Morte Celular por Apoptose: uma visão bioquímica e molecular. Campinas – São Paulo. 2007. **MetroCamp. Pesquisa.** v. 1, n. 1, p. 37-58.

ARGILÉS, J. M.; BUSQUETS, S.; SORIANO, F. J. L.; FIGUERAS, M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. Barcelona. Spain. 2006. **Nutrición Hospitalaria.** v. 21, ed. 3, p. 4-9.

BERQUIN, I.M.; EDWARDS, I.J.; CHEN, Y.Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. Winston-Salem - North Carolina. 2008. **Cancer Letters.** v. 269, p.363-377.

BRUNETTO, M. A.; CARCIOFI, A. C. **Manejo nutricional do paciente com câncer.** IN: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1. ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015.

CARCIOFI, A. C.; BAZOLLI, R. S.; PRADA, F. Ácidos graxos poli-insaturados $\Omega 6$ e $\Omega 3$ na alimentação de cães e gatos. São Paulo – SP. **Rev. educó contin. CRMV-SP.** 2002. v. 5, n. 3. p. 268 - 277.

CAYGILL, C. P.; CHARLETT, A.; HILL, M. J. Fat, fish, fish oil and cancer. **Br J Cancer.** 1996. v. 74, p. 159-164.

COCKBAIN, A. J.; TOOGOOD, G. J.; HULL, M. A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. Leeds – UK. 2012. **Gut**. v. 61, p. 135-149.

COMBA, A.; MAESTRI, D.M.; BERRA, M.A.; GARCIA, C.P.; DAS, U.N.; EYNARD, A.R.; PASQUALINI, M.E. Effect of omega-3 and omega-9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. Córdoba – Argentina. 2010. **Health and Disease**, v.9, p.112-123.

COOPER, G. M. **A célula: uma abordagem molecular**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

DAGLI, M. L. Z. **Introdução à oncologia veterinária**. IN: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1. ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015.

ESCRICH E.; SOLANAS, M.; SOLER, M.; DE VILLA, M.C.R.; SÁNCHEZ, J.A.; SEGURA, R. Dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. Barcelona - Spain. 2001. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.12, p. 536–549.

HALL, J.A.; PICTON, R.A.; SKINNER, M.M.; JEWELL, D.E.; WANDER, R.C. The (n-3) fatty acid dose, independent of the (n-6) to (n-3) fatty acid ratio, affects the plasma fatty acid profile of normal dogs. Topeka – KS. 2006. **The Journal of nutrition**, v.134, n.9, p.2338-2344.

HENDRIKS W. H. et al. Vitamin E Requirement of Adult Cats Increases Slightly with High Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids. Palmerston North, New Zealand. 2002. **The Journal of nutrition**. v. 132, n. 6. p. 1613-1615.

INUI A. Cancer-cachexia syndrome: current issues in research and management. **CA Cancer J Clin**. 2002 Mar-Apr;52(2):72-91.

KELAVKAR et al. Prostate Tumor Growth and Recurrence Can Be Modulated by the N-6:N-3 Ratio in Diet: Athymic Mouse Xenograft Model Simulating Radical Prostatectomy. Pittsburgo, PA. 2006. **Neoplasia**, v. 8, n. 2. p. 112-124.

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

KIMURA, K. C.; TEIXEIRA, T. F. IN: **Epidemiologia dos tumores**. JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1. ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015.

LAFLAMME, D. P.; XU, H.; LONG, G. M. Effect of diets differing in fat content on chronic diarrhea in cats. St. Louis-Missouri. 2011. **J Vet Intern Med**. v. 25, p. 230–235.

LARSSON, S.C.; KUMLIN, M.; ILGEMAN-SUNDBERG, M.; WOLK, A. Dietary long-chain n-3 acids for the prevention of câncer: a review of potential mechanisms. *American Journal Clinical Nutrition*, v.79, p.935-945, 2004.

LENOX, C. E.; BAUER, J. E. Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. Houston – Texas. 2013. *J Vet Intern Med*. v. 27, p. 217-226.

LIU, G. Y.; STORZ, P. Reactive oxygen species in cancer. Jacksonville – Florida. 2010. *Free Radical Research*. v. 44, ed. 5, p. 479-496.

MAILLARD, V. et al. n 3 And n 6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. Tours-France. 2002. *Int J Cancer*. v.98, n. 1, p. 78–83.

MARTIN, C.A.; ALMEIDA, V.V.; RUIZ, M.R.; VISENTAINER, J.E.L.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N.E.; VISENTAINER, J.V. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. Maringá – Paraná. 2006. *Revista de Nutrição*, v.19, n.6, p.761-770.

MASTERS, C. Omega-3 fatty acids and the peroxisome. Brisbane – Queensland. 1996. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v.165, n.2, p.83-93.

MENDES, M.C.S. **Perfil de ácidos graxos da dieta e do tecido adiposo mamário e o risco de desenvolvimento de câncer de mama: um estudo caso-controle**. 2008. 174.f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, 2008.

MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: **Tumors in domestic animals**. 3.ed. Los Angeles: University of California Press, p.518-552. 1990.

MUND, R. C. **Suplementação crônica com óleo de peixe reduz a taxa de crescimento do tumor de walker 256: Identificação dos mediadores participantes neste processo**. 2004. 52 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, 2004.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

OLIVEIRA, A.C.M. **Avaliação da ácido graxo sintase no sangue periférico de pacientes portadoras de câncer de mama suplementadas com óleo de peixe rico em ácido graxo n-3**. 2013. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade De Brasília, 2013

OLIVO-MARSTON, S.E.; ZHU, Y.; LEE, R.Y.; CABANES, A.; KHAN, G.; ZWART, A.; WANG, Y.; CLARKE, R.; HILAKIVI-CLARKE, L. Gene signaling pathways mediating the opposite effects of prepubertal low and high fat n-3 polyunsaturated fatty acid diets on mammary cancer risk. Washington. 2008. *Cancer Prevention Research*, v.1, n.7, p.532-545.

ROSSETTO, V. J. V., MORENO, K., GROTTI, C. B., REIS, A. C. F. & BRACARENSE, A. P. F. R. L. Frequência de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. Londrina. 2009. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 30, 189-200.

ROSSINI, A.; ZANOBBIO, L.; SFONDRINI, L.; CAVALLERI, A.; SECRETO, G.; MORELLI, D.; PALAZZO, M.; SOMMARIVA, M.; TAGLIABUE, E.; RUMIO, C.; BALSARI, A. Influence of fatty acid-free diet on mammary tumor development and growth rate in HER-2/neu transgenic mice. Milan – Italy. 2013. *of Cellular Physiology*, v. 228, p. 242–249.

SABINO, F. A. **Perfil lipídico sérico e de ácidos graxos do tecido adiposo em cadelas com tumores mamários: um estudo caso-controle**. 2014. 86 f. Dissertação (Mestrado) -Universidade Estadual Paulista, 2014.

SAKER K. E.; EDDY A. L.; THATCHER C. D.; et al. Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. Blacksburg-Virgean. 1998. **J Nutr.** v. 128, p. 2645–2647.

SANTIS, C. W. **Aspectos nutricionais de cães e gatos com neoplasias e o papel dos ácidos graxos ômega 3 e ômega 6**. 2012. 42 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2012.

SILVA, E. D. **Expressão de genes reguladores do ciclo celular e apoptose em explantes de tumores mamários de fêmeas caninas tratados com diferentes isômeros de ácido linoleico conjugado**. 2018. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado de Santa Catarina, 2018.

SIMOPOULOS, A.P. The importance of the ômega-6/ômega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Washington – EUA. 2008. **Experimental Biology and Medicine**,v.233, p.674-688.

VAUGHN, D. M.; REINHART, G. A.; SWAIM, S. F.; LAUTEN, S. D.; GARNER, C.A.; BOUDREAUX, M. K.; SPANO, J. S.; HOFFMAN, C. E.; CONNER, B. Evaluation of effects of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene b synthesis in dog skin and neutrophils. Lewisburg – Ohio. 1994. **Veterinary Dermatology**. v.5, p.163–173.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow e MacEwen's small animal clinical oncology**. 5 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2013. 750 p.