

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

LUCIANA BICALHO CEVOLANI PIRES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NO ESTADO NUTRICIONAL DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS**

VITÓRIA
2023

LUCIANA BICALHO CEVOLANI PIRES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NO ESTADO NUTRICIONAL DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção do título de mestre em Nutrição e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior

Coorientadora: Profa Dra Luciane Bresciani Salaroli

VITÓRIA

2023

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

P667e Pires, Luciana Bicalho Cevolani, -
 Efeito da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de
 pacientes com câncer de pâncreas: uma revisão sistemática de
 ensaios clínicos : Ômega-3 e estado nutricional de pacientes com
 câncer de pâncreas / Luciana Bicalho Cevolani Pires. - 2023.
 128 f.

 Orientador: Prof. Dr. Luís Carlos Lopes-Júnior.
 Coorientadora: Prof.^a Dr^a Luciane Bresciani Salaroli.
 Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) - Universidade
 Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

 1. Ácidos Graxos Ômega-3. 2. Câncer de pâncreas. 3. Estado
 nutricional. 4. Revisão sistemática. I. Lopes-Júnior, Prof. Dr.
 Luís Carlos. II. Salaroli, Prof.^a Dr^a Luciane Bresciani. III.
 Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
 Saúde. IV. Título.

CDU: 612.3

LUCIANA BICALHO CEVOLANI PIRES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NO ESTADO NUTRICIONAL DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS**

Avaliada em 16/06/2023

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof.^a Dr.^a Luciane Bresciani Salaroli
Universidade Federal do Espírito Santo
Coorientador

Prof.^a Dr.^a Karolini Zuqui Nunes
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Interno

Prof.^a Dr.^a Olívia Perim Galvão de Podesta
Faculdade Brasileira UNIVIX/MULTIVIX
Membro externo

Prof.^a Dr.^a Andressa Bolsoni Lopes
Universidade Federal do Espírito Santo
Suplente interno

Prof.^a Dr.^a Caroline Amélia Gonçalves
Universidade CEUMA
Suplente externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pelo dom da vida, sabedoria, força e otimismo que tenho, como também pela oportunidade de vencer mais uma etapa da minha vida;

Agradeço à imensa compreensão da minha família: esposo Helinho e filhos Arthur e Anthony, que abriram mão do conforto, carinho e atenção para que eu pudesse estar onde estou, e pela compreensão das minhas ausências;

Aos meus pais, Moisés e Maria Augusta, que me possibilitaram estudar e que sempre me deram força e apoio quando precisei, especialmente, por nunca medirem esforços para cuidar dos meus filhos para que eu pudesse me dedicar aos estudos, abrindo mão do lazer mesmo aos finais de semana;

Aos meus irmãos, Messias e Poliana, pela presença nessa etapa e por acreditarem na minha capacidade;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior, por fornecer orientações e oportunidades necessárias para viabilizar minha dissertação diante das dificuldades da gravidez;

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Luciane Bresciani Salaroli, que se faz presente desde a época da graduação, por sempre manter um ambiente agradável para se fazer ciência, por sempre me receber com muita alegria e por me orientar na direção certa quando precisei. Minha gratidão é eterna;

Agradeço às mulheres mais inspiradoras que encontrei no mundo da ciência: Professora Luciane, Camila Bruneli e Giselly Storch que com muita competência tornaram minha jornada mais tranquila com encontros divertidos;

Gostaria de agradecer aos grupos de pesquisas, GEMNUT e GEPONC, por suas contribuições consistentes de excelentes recomendações de leitura, bem como por suas interações amigáveis, compartilhamento de conhecimento e conversas motivadoras;

Agradeço à Universidade Federal do Espírito Santo e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde pela oportunidade e por possibilitar a realização de mais um sonho;

Enfim, a todos os professores, colegas de classe, alunos da graduação e demais pessoas que tive o prazer em compartilhar o conhecimento ao longo do mestrado.

“Unir-se é um bom começo, manter a união é um progresso e trabalhar em conjunto
é a vitória”
Henry Ford

RESUMO

Introdução: a neoplasia pancreática é a sétima causa de morte por câncer no mundo. A maioria desses pacientes com neoplasia pancreática desenvolve desnutrição que pode evoluir para caquexia. Embora a suplementação de ômega-3 seja usada na prática clínica, no entanto, até o momento, as evidências sobre a suplementação de ácidos graxos ômega-3 no estado nutricional em pacientes com câncer pancreático ainda não foram sumarizadas por nenhuma revisão sistemática. **Objetivo:** sintetizar e avaliar as evidências sobre os efeitos da suplementação de ômega-3 sobre o estado nutricional de pacientes com câncer pancreático. **Métodos:** uma revisão sistemática de ensaios clínicos foi realizada com alta conformidade com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA Statement 2020). MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus e Web of Science foram pesquisadas, sem restrição de data de publicação e idioma. A validade interna e o risco de viés de ensaios clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta da Risk-Of-Bias revisada (RoB 2) para ensaios clínicos randomizados, enquanto o risco de viés em estudos de intervenção não randomizados foi avaliado pela ferramenta ferramenta Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). **Resultados:** oito estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram analisados. Cinco estudos eram ensaios clínicos randomizados e a maioria deles (n = 4) foi classificada como baixo risco de viés, e os três quase-experimentos foram classificados como moderado risco de viés. Dentre os estudos que investigaram o desfecho aumento/manutenção do peso corporal, seis apresentaram resultados positivos e estatisticamente significantes ($p < 0.05$). **Conclusão:** em conclusão, as evidências apresentadas indicam que a suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer de pâncreas é segura, bem tolerada e benéfica devido à estabilização ou aumento do peso corporal, queda na produção de IL-6, queda na razão cortisol/insulina e estabilização do PCR, e essas mudanças ocorreram em associação com melhora do apetite e redução do nível de biomarcadores de inflamatórios. Registro na PROSPERO: CRD42022332619.

Palavras-chave: Ácidos Graxos Ômega-3. Câncer de pâncreas. Estado nutricional. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: pancreatic neoplasm is the seventh leading cause of cancer death worldwide. Most of these patients with pancreatic neoplasm develop malnutrition that can progress to cachexia. Although omega-3 supplementation is used in clinical practice, however, so far, evidence on omega-3 fatty acid supplementation on nutritional status in patients with pancreatic cancer has not been summarized by any systematic review yet. **Objective:** to synthesize and evaluating the evidence on the effects of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer. **Methods:** a systematic review of clinical trials was performed with high compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement 2020). MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus, and Web of Science were searched, with no restrictions on publication date and language. The internal validity and risk of bias of randomized controlled trials were assessed using the revised Risk-Of-Bias (RoB 2) tool for randomized controlled trials, while the risk of bias in non-randomised intervention studies was assessed using the Risk tool tool Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). **Results:** eight studies met all inclusion criteria and were analyzed. Five studies were randomized clinical trials and most of them (n = 4) were classified as low risk of bias, and the three quasi-experiments were classified as moderate risk of bias. Among the studies that investigated the outcome increase/maintenance of body weight, six presented positive and statistically significant results ($p < 0.05$). **Conclusion:** in conclusion, the evidence presented indicates that omega-3 supplementation in patients with pancreatic cancer is safe, well tolerated and beneficial, due to stabilization or increase in body weight, decrease in IL-6 production, decrease in cortisol/ insulin and CRP stabilization, and these changes occurred in association with improved appetite and reduced levels of inflammatory biomarkers. PROSPERO registration: CRD42022332619.

Keywords: Omega-3 Fatty Acids. Pancreatic neoplasms. Nutritional status. Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estruturas de ácido oleico (ácido graxo monoinsaturado ômega-9), ácido linoleico (ácido graxo poli-insaturado ômega-6) e ácido α -linolênico (ácido graxo poli-insaturado ômega-3).....	22
Figura 2 -	O metabolismo de ALA em EPA e DHA e de LN em ácido araquidônico.....	22
Figura 3 -	A complexidade das causas que contribuem para a perda de peso em câncer.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento AJCC/TNM (2017) 8ª Edição tratamento.....	20
Tabela 2 - Acrônimo PICOS para a elaboração da questão de pesquisa.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Estratégia de busca nas cinco bases de dados eletrônicas 32

Quadro 2- Formulário de extração de dados 35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AICR	<i>American Institute for Cancer Research</i>
ALA	Ácido α -linolênico
ASG	Avaliação Subjetiva Global
CA 19-9	Antígeno de Carboidratos 19-9
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde (<i>Health Sciences Descriptors</i>)
DHA	Ácido Docosahexaenóico
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Clínica
GLIM	<i>Global Leadership Initiative in Malnutrition</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LN	Ácido Linoleico
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MUST	Ferramenta de Triagem Universal de Desnutrição
NCI	National Cancer Institute
NRS-2002	Triagem de Risco Nutricional-2002
PCR	Proteína C reativa
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
ROBINS-I	<i>Risk-Of-Bias in Non-Randomized Studies of Interventions</i>
RoB 2	<i>Risk-Of-Bias 2 Cochrane Tool Revised for Randomized Controlled Trials</i>
SPHC	Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CÂNCER DE PÂNCREAS	16
2.1.1 Epidemiologia e etiologia do câncer de pâncreas.....	16
2.1.2 Diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer de pâncreas.....	18
2.2 ÔMEGA-3, NUTRIÇÃO E CÂNCER.....	21
2.3 ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM CÂNCER DE PÂNCREAS..	224
2.4 JUSTIFICATIVA.....	27
2.5 HIPÓTESE.....	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 METODOLOGIA	30
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	30
4.2 QUESTÃO NORTEADORA	30
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	31
4.4 ELEGIBILIDADE	34
4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS	34
4.6 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA.....	36
4.7 ANÁLISE DOS DADOS E SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS.....	37
4.8 ASPECTOS ÉTICOS	37
5 RESULTADOS.....	38
5.1 ARTIGO 1	38
5.2 ARTIGO 2.....	45
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
REFERÊNCIAS.....	85
APÊNDICES.....	94
ANEXOS.....	120

1 INTRODUÇÃO

Embora a incidência do câncer de pâncreas seja baixa mundialmente, é a sétima causa mais comum de morte relacionada ao câncer em ambos os sexos, sendo responsável por 466.003 óbitos e 495.773 novos casos em 2020 (SUNG et al., 2021). Até 2025 o câncer pancreático será a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer em países europeus (FERLAY; PARTENSKY; BRAY, 2016).

Os países com o maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) têm taxas mais altas de incidência e mortalidade para o câncer de pâncreas (SUNG et al., 2021). Nos Estados Unidos, o câncer de pâncreas é a terceira principal causa de morte tanto em homens quanto em mulheres (SIEGEL; MILLER; FUCHS; JEMAL, 2022). Já em países emergentes, como no caso do Brasil, o câncer de pâncreas é uma das neoplasias menos comuns, ocupando a 14ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, sendo responsável por 11.893 óbitos em 2020, equivalendo a 5,62 mortes a cada 100 mil brasileiros (INCA, 2022).

O câncer de pâncreas é uma doença altamente letal, e a principal razão para isso é o estágio tardio em que a maioria dos pacientes é diagnosticada devido à ausência de sintomas na fase inicial da doença (SIEGEL; MILLER; FUCHS; JEMAL, 2022). Além disso, a taxa de sobrevida em 5 anos em estágio avançado é de 11%, e os avanços na sobrevida dessa neoplasia maligna têm sido lentos (SIEGEL; MILLER; FUCHS; JEMAL, 2022).

Os principais fatores de risco para o câncer de pâncreas são o diabetes (BEN et al., 2011), o Índice de Massa Corporal (IMC) elevado (AUNE et al., 2012), a ingestão elevada de álcool (WANG et al., 2016) e fumantes atuais (IODICE et al., 2018). Outros fatores de risco que se correlacionam com a incidência do câncer de pâncreas incluem história familiar de câncer (BRUNE et al., 2010), pancreatite (DUELL et al., 2012) e mutações genéticas, especialmente nos genes BRCA1 e o BRCA2 - os mais comumente implicados com o câncer de pâncreas hereditário, bem como outros genes, também associados a um aumento de risco, incluindo ATM, PALB2, STK11, CDKN2A, MLH1, MSH2 e MSH6 (KLEIN, 2021; KLEIN et al., 2001; COUCH et al., 2007; SU et al., 1999).

Pacientes com câncer de pâncreas apresentam perda de peso antes mesmo do diagnóstico (FERRUCCI et al., 2011) e durante o curso da doença, com até 40% dos pacientes apresentando perda de peso superior a 10% em seis meses (OLSON et al.,

2016). Como resultado, a maioria desses pacientes desenvolve desnutrição (GILLILAND et al., 2017) que pode evoluir para caquexia (EVANS et al., 2008). Um estudo prospectivo de coorte multicêntrico constatou que 71% dos pacientes com câncer de pâncreas apresentavam caquexia no momento do diagnóstico e que o tempo médio de sobrevida global desses pacientes era de 13 meses (LATENSTEIN et al., 2020).

A caquexia é reconhecida como uma síndrome multifatorial definida pela perda de peso patológica causada pela perda contínua de massa muscular magra, com ou sem perda de tecido adiposo, como resultado da redução da ingestão alimentar, anorexia, metabolismo anormal ou uma combinação destes (FEARON et al., 2011). Entretanto, a caquexia não pode ser totalmente revertida pelo suporte nutricional convencional (FEARON et al., 2011) e por isso intervenções nutricionais são fundamentais para esses pacientes (GORJAO et al., 2019; TUCA; JIMENEZ-FONSECA; GASCÓN, 2013), preferencialmente com início precoce independente da fase da doença oncológica (FEARON et al., 2011; ARENDS et al., 2017). A suplementação com ácidos graxos ômega-3 tem sido utilizada como estratégia de prevenção e tratamento da caquexia, auxiliando na redução de citocinas pró-inflamatórias e na manutenção ou mesmo aumento do peso corporal (GORJAO et al., 2019; TUCA; JIMENEZ-FONSECA; GASCÓN, 2013).

Apesar de algumas revisões sistemáticas terem investigado o papel modulador do ômega-3 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (TAN; SATAR; MAJID, 2022), cirurgia para malignidade gastrointestinal (YU et al., 2017), câncer de próstata (AUCOIN et al., 2017) e câncer de pulmão submetidos à radioterapia e quimioterapia (TAO; ZHOU; RAO, 2022), não há evidência do seu papel no estado nutricional de pacientes com câncer pancreático.

Assim, para preencher essa lacuna na literatura científica, levantamos a hipótese de que a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e seu uso antes ou durante o tratamento do câncer de pâncreas podem auxiliar os pacientes a evitar a desnutrição e a perda de massa muscular.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER DE PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula com cerca de 20 cm de comprimento localizado na região posterior ao estômago, ao intestino e próximo ao duodeno. É dividido em cabeça, corpo e cauda. Além disso, o órgão tem funções endócrinas e exócrinas. A porção endócrina é responsável pela produção de insulina e glucagon. Já a porção exócrina tem a função de produzir enzimas para a digestão dos carboidratos (amilase), proteínas (tripsinogênio e quimotripsinogênio), lipídeos (lipase e fosfolipase) e ácidos nucleicos presentes no quimo (BRASILEIRO FILHO, 2021).

Como qualquer outro tecido do corpo humano, o pâncreas pode ser acometido por condições patológicas como o câncer que pode afetar tanto a porção endócrina como as estruturas exócrinas desse órgão (RYAN; HONG; BARDEESY, 2014). Os diferentes tipos de tumores endócrinos, denominados em conjunto PanNETs (pancreatic neuroendocrine tumors), são raros e correspondem a 1 a 2% de todos os tumores pancreáticos. Também há variedade entre os tumores exócrinos, sendo o adenocarcinoma ductal pancreático o mais comum, compreendendo 85% de todos os casos de câncer de pâncreas (RYAN; HONG; BARDEESY, 2014). O adenocarcinoma ductal pancreático é comumente referido como “câncer pancreático” na literatura devido à sua alta prevalência (WOLFGANG et al., 2013).

De fato, entre os tumores sólidos malignos, o adenocarcinoma ductal de pâncreas é um dos que apresentam a maior taxa de mortalidade no Brasil, corresponde a cerca de 2% de todos os cânceres diagnosticados e por 4% do total de mortes por neoplasias malignas (BRASIL, 2022).

2.1.1 Epidemiologia e etiologia do câncer de pâncreas

No mundo, a incidência do câncer de pâncreas é baixa e representa 2,6% do total de casos novos para todos os cânceres entre homens e mulheres (SUNG et al., 2021). Entretanto, é a sétima causa mais comum de morte relacionada ao câncer em ambos os sexos, representando 4,7% de todas as mortes causadas pela doença (SUNG et al., 2021). Com base nas estimativas GLOBOCAN 2020, o câncer de pâncreas foi responsável por 495.773 novos casos, 466.003 mortes e cursando com baixa sobrevida (SUNG et al., 2021).

Nos Estados Unidos, o câncer de pâncreas é a terceira principal causa de morte tanto em homens quanto em mulheres, com uma estimativa de 62.210 novos casos e 49.830 mortes para ambos os sexos em 2022 (SIEGEL; MILLER; FUCHS; JEMAL, 2022). De acordo com um estudo desenvolvido em 28 países europeus, o câncer de pâncreas se tornará a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer até 2025, superando o câncer de mama (FERLAY; PARTENSKY; BRAY, 2016). No Brasil, conforme o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), para a região sudeste do Brasil, estima-se, para cada ano do triênio 2023-2025, 5.210 novos casos de câncer de pâncreas com uma taxa bruta e ajustada de incidência por 100 mil habitantes de 5,73 e 3,86, respectivamente (INCA, 2022).

Os países com maiores IDH apresentam taxas de incidência e mortalidade 4 a 5 vezes maiores, e as regiões com maior incidência de câncer de pâncreas incluem Europa, América do Norte e Austrália/Nova Zelândia. Em contraste, as regiões da África Oriental e Sul e do Sudeste Asiático têm o menor risco para o câncer de pâncreas para ambos os sexos (SUNG et al., 2021).

O aumento da expectativa de vida da população global, principalmente em países com IDH alto, pode ser um dos fatores que impulsionam o aumento da incidência do câncer de pâncreas por ser uma doença cujo risco aumenta com a idade (KLEIN, 2021). Outros fatores de risco comuns nessas regiões e que estão ligados ao desenvolvimento econômico incluem o tabagismo, a obesidade, o diabetes e a ingestão de álcool (KLEIN, 2021).

Uma meta-análise concluiu que o diabetes está associado a um risco aumentado de câncer de pâncreas (RR=1,94; IC95%:1,66–2,27) (BEN et al., 2011). Outra meta-análise de 23 estudos sugere que o IMC mais alto é um fator de risco para câncer de pâncreas (RR=1,10; IC95%:1,07–1,14) (AUNE et al., 2012). Em relação à ingestão de álcool, uma meta-análise concluiu que a ingestão elevada de álcool foi associada a um risco aumentado de câncer de pâncreas (RR=1,15; IC95%:1,06–1,25) (WANG et al., 2016). Uma meta-análise encontrou a razão de chance de 1,74 (IC95%:1,61–1,87) para risco de câncer de pâncreas para fumantes atuais (IODICE et al., 2018).

Em 2018, o World Cancer Research Fund (WCRF) e o American Institute for Cancer Research (AICR) concluíram em um relatório que o consumo de carne vermelha, carne processada, alimentos contendo ácidos graxos saturados, bebidas alcoólicas e alimentos e bebidas contendo frutose pode aumentar o risco de câncer de pâncreas

(WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2018; CLINTON; GIOVANNUCCI; HURSTING, 2020).

Outros fatores de risco correlacionam-se com a incidência do câncer de pâncreas, como pancreatite (razão de chance de 21,35; IC 95%:12,03-37,86) (DUELL et al., 2012) e história familiar de câncer de pâncreas (RR=6,79; IC95%:4,54-9,75) (BRUNE et al., 2010). Mutações em genes, como BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2, MLH1, STK11 e PRSS1, aumentam o risco de desenvolvimento do câncer pancreático ao longo da vida (KLEIN, 2021; KLEIN et al., 2001; COUCH et al., 2007; SU et al., 1999). Salienta-se que, apesar de se tratar de uma doença multifatorial, estima-se que de 10% a 15% dos casos sejam causados por variantes genéticas herdadas (mutações germinativas) e que de 5% a 10% dos pacientes afetados apresentem história familiar positiva para o câncer de pâncreas (ASHTON-PROLLA, 2013; PESSANHA et al., 2022). De fato, há duas categorias de risco para o câncer de pâncreas: I) as Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) relacionadas à presença de uma variante patogênica em um gene associado ao aumento de risco para a doença; e II) o câncer de pâncreas familiar, quando o paciente tem história de dois ou mais parentes em primeiro grau acometidos, mas sem uma variante genética identificada em genes sabidamente relacionados a esse tumor (ASHTON-PROLLA, 2013; FLÓRIA-SANTOS et al., 2016).

Nesse contexto, recomenda-se que indivíduos com diagnóstico de câncer de pâncreas (exócrino ou endócrino) sejam encaminhados ao aconselhamento genético em câncer para um levantamento da história oncológica pessoal e familiar detalhada e avaliação de risco para uma possível SPHC (SILVA et al., 2013; ASHTON-PROLLA, 2013). Havendo suspeita de predisposição hereditária, o paciente recebe a indicação de realizar o teste genético para pesquisa de mutações germinativas em genes relacionados à doença. Os genes BRCA1 e o BRCA2 estão entre os mais comumente implicados com o câncer de pâncreas hereditário, bem como outros genes, também associados a um aumento de risco, incluindo ATM, PALB2, STK11, CDKN2A, MLH1, MSH2 e MSH6 (ASHTON-PROLLA, 2013; ROBSON et al., 2010).

2.1.2 Diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer de pâncreas

A falta de sintomas clínicos precoces torna desafiador, o diagnóstico para o câncer de pâncreas em estágio inicial (ZHANG et al., 2016). Em adição, a maioria dos pacientes

que apresentam sintomas atribuíveis ao câncer de pâncreas apresenta a doença em estágio avançado. Dor abdominal ou no meio das costas, icterícia obstrutiva e perda de peso representam os principais sintomas manifestados pelo paciente com câncer de pâncreas avançado (VINCENT et al., 2011). A perda de peso ocorre como resultado da anorexia, má digestão por obstrução ductal e caquexia (VINCENT et al., 2011). Em decorrência da ausência de sintomas, da detecção da doença em estágio avançado e das limitações do diagnóstico, a maioria desses pacientes apresenta um dos piores prognósticos entre os tumores sólidos, com sobrevida global de 11% em 5 anos (FERLAY; PARTENSKY; BRAY, 2016). Em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica e terapia adjuvante, a taxa de sobrevida sobe para cerca de 20% em 5 anos (AHRENDT; PITT, 2002). Para casos com diagnóstico em estágio IA, o Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) do National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos, aponta um aumento da taxa de sobrevida em 5 anos para 83,7%, atribuída à melhoria do diagnóstico e detecção precoce (BLACKFORD et al., 2020). Além disso, Takikawa et al. (2022) demonstraram que pacientes com câncer de pâncreas assintomático tiveram melhor prognóstico (tempo médio de sobrevida, 881 dias) do que pacientes com câncer de pâncreas sintomático (tempo médio de sobrevida, 342 dias) (TAKIKAWA et al., 2022). Uma vez que a maior parte dos indivíduos sintomáticos já está com doença avançada e incurável ao diagnóstico, torna-se importante a adoção de estratégias para a detecção precoce por meio do rastreamento em indivíduos portadores de uma SPCH ou com aumento de risco devido à história familiar positiva, ou seja, com a presença três ou mais parentes em primeiro ou segundo grau com a doença, do mesmo lado da família (ASHTON-PROLLA, 2013; FLÓRIA-SANTOS et al., 2016; LOPES-JÚNIOR et al., 2022 JPM; PESSANHA et al., 2022). Para esses indivíduos, recomenda-se rastreamento periódico com exames de imagem, como a ultrassonografia endoscópica e/ou a ressonância magnética, ou, ainda, a colangiopancreatografia por ressonância magnética. A idade de início do rastreio varia de acordo com a mutação identificada na família ou com o histórico familiar desse tumor (ASHTON-PROLLA, 2013; ROBSON et al., 2010).

Avanços na investigação do câncer pancreático em indivíduos com risco familiar/genético, bem como avanços na detecção precoce, são essenciais para melhorar a sobrevida desses pacientes (BLACKFORD et al., 2020; HINESTROSA et al., 2022). O antígeno de carboidratos 19-9 (CA 19-9) é um exame de sangue da

categoria dos biomarcadores tumorais útil no processo de prognóstico entre os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico (LUNDIN et al., 1994), radioterapia (KATZ et al., 1998) e quimioterapia (BOECK et al., 2006), entretanto seu potencial para detectar precocemente o câncer de pâncreas é limitado devido à baixa sensibilidade e especificidade na doença em estágio inicial (BALLEHANINNA; CHAMBERLAIN, 2012). O exame de tomografia computadorizada é utilizado para o diagnóstico inicial do câncer pancreático, bem como para a identificação do estadiamento da doença, tendo 80% de acurácia para previsão de ressecabilidade (VINCENT et al., 2011). A ressonância magnética pode ser usada para diagnosticar e estadiar o câncer de pâncreas em pacientes que não toleram contraste intravenoso para tomografia computadorizada (VINCENT et al., 2011). Se for identificada uma massa pancreática, será indicado uma ultrassonografia endoscópica ou uma aspiração por agulha fina guiada por tomografia computadorizada para o diagnóstico citológico (OH et al., 2008). A classificação do estadiamento conforme American Joint Committee on Cancer (AJCC) está descrito na Tabela 1 (SIMÕES, 2018).

Tabela 1 - Estadiamento AJCC/TNM (2017) 8ª Edição tratamento.

DEFINIÇÃO DE TAMANHO DO TUMOR PRIMÁRIO (T)	
Tx	Tumor não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência do tumor primário.
Tis	Carcinoma. Isto inclui neoplasia intraepitelial pancreática de grau (Pan In-3), neoplasia papilífera introductal mucinosa com alto grau de displasia, neoplasia tubulopapilar introductal com displasia de alto grau e neoplasia cística mucinosa com alto grau de displasia.
T1	Tumor ≤ 2 cm na sua maior dimensão.
T1A	Tumor ≤ 0,5 cm na sua maior dimensão.
T1B	Tumor > 0,5 cm e < 1 cm.
T1C	Tumor 1-2 cm.
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm.
T3	Tumor > 4 cm.
T4	Tumor envolve o tronco celíaco, artéria mesentérica superior, e/ou artéria hepática comum, independente do tamanho.
DEFINIÇÃO DE LINFONODOS REGIONAIS (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Não há metástase em linfonodos regionais.
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais.
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.
DEFINIÇÃO DE METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)	
M0	Sem metástase à distância.
M1	Com metástase à distância.

Fonte: Simões (2018).

A ressecção cirúrgica seguida de terapia adjuvante é a única opção de cura para 15 a 20% dos pacientes em estágios iniciais (I ou II) com adenocarcinomas ductais pancreáticos (AHRENDT; PITT, 2002). Após a ressecção, recomenda-se quimioterapia sistêmica adjuvante com Gencitabina®, 1000 mg/m², por 30 minutos nos dias D1, D8 e D15, associado a Capecitabina®, 1660 mg/m²/dia, em duas sessões, no D1 ao D21, a cada 4 semanas, por 24 semanas (SIMÕES, 2018).

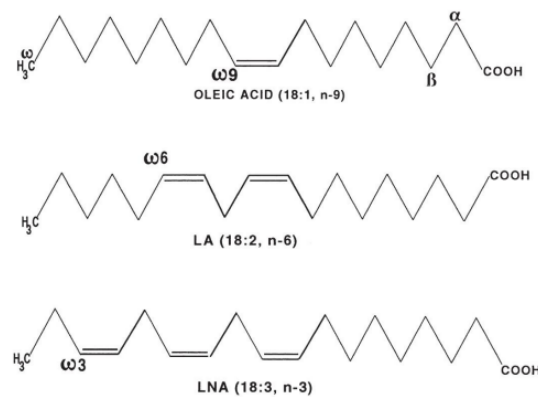
Os pacientes com câncer pancreático localmente avançados e/ou metástases (III ou IV) são a maioria (85%) (CONROY et al., 2011). Para eles, o arsenal paliativo consiste em agentes quimioterápicos convencionais, como FOLFIRINOX® a cada 2 semanas; Gencitabina® 1000 mg/m² combinada com Paclitaxel® nanoparticulado em D1, D8 e D15, a cada 4 semanas, e Irinotecano® lipossomal nanoparticulado associado com DL-Leucovorin® no D1, a cada 2 semanas (SIMÕES, 2018).

O desenvolvimento da quimioterapia combinada com Oxaliplatina® e DL-Leucovorin® (FOLFIRINOX) (CONROY et al., 2011) e a combinação de Gencitabina® e Paclitaxel® nanoparticulado contribuíram com melhores resultados quando comparados à monoterapia com Gencitabina® (VON et al., 2013; CONROY et al., 2011). O prognóstico dos pacientes com adenocarcinoma pancreático é ruim, e isso se deve à natureza agressiva do tumor, que responde mal tanto à quimioterapia quanto à radioterapia (ZENG et al., 2019).

2.2 ÔMEGA-3, NUTRIÇÃO E CÂNCER

Os ácidos graxos poli-insaturados são moléculas constituídas por 18 a 22 carbonos, com duas ou mais duplas ligações, em que a posição da primeira dupla ligação a partir do carbono metílico estabelece a numeração dos ácidos graxos ômega. O ácido graxo poli-insaturado ômega-3 apresenta sua primeira dupla ligação entre os carbonos três e quatro, e o ácido graxo poli-insaturado ômega-6 entre os carbonos seis e sete da cadeia hidrocarbônica. Na Figura 1, o ácido α -linolênico (ALA) representa os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, enquanto o ácido linoleico (LN) representa os ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 (ROSE; CONNOLLY, 1999).

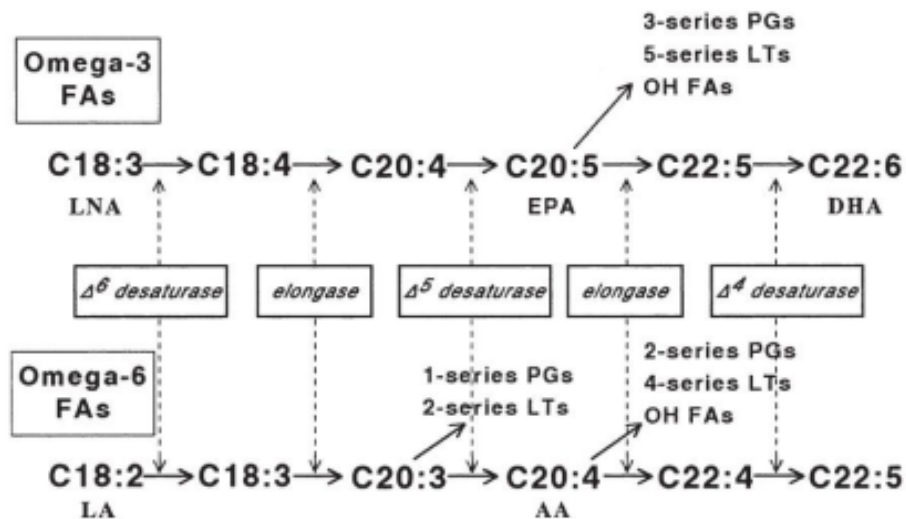
Figura 1 - Estruturas de ácido oleico (ácido graxo monoinsaturado ômega-9), ácido linoleico (ácido graxo poli-insaturado ômega-6) e ácido α -linolênico (ácido graxo poli-insaturado ômega-3).



Fonte: Rose; Connolly (1999).

Como o corpo humano não possui as enzimas dessaturase necessárias à produção de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6, eles são referidos como “ácidos graxos essenciais” (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2018). Através de processos de dessaturação e alongamento, ALA e LN dão origem a uma variedade de outros ácidos graxos de cadeia longa. De acordo com a Figura 2, o ALA é convertido em ácido eicosapentaenóico (EPA) e daí em ácido docosahexaenóico (DHA), e o LN é um precursor metabólico do ácido araquidônico (ROSE; CONNOLLY, 1999).

Figura 2 - O metabolismo de ALA em EPA e DHA e de LN em ácido araquidônico.



Fonte: Rose; Connolly (1999).

Os processos de alongamento e dessaturação que dão origem aos ácidos graxos poli-insaturados são os mesmos, o que gera competição pelas enzimas elongase e dessaturase (BUDOWSKI, 1988). No entanto, quando há alta concentração de LN na dieta, a enzima Δ -6-dessaturase metaboliza preferencialmente esse ácido graxo, o que favorece a formação de eicosanoides pró-inflamatórios que aumenta o

crescimento tumoral. O ALA, por outro lado, é um precursor de eicosanoides anti-inflamatórios que inibem o crescimento tumoral (BUDOWSKI, 1988). Por isso, a razão entre o consumo diário de ácido graxo poli-insaturado ômega-6 e ácido graxo poli-insaturado ômega-3 assume grande importância na nutrição humana e, segundo OMS/FAO, essa razão pode variar de 5:1 a 10:1 (WHO, 1995).

No câncer, as células tumorais sintetizam citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6 e TNF) e proteínas de fase aguda (por exemplo, PCR) que modulam a caquexia do câncer por desencadear a proteólise, que atua na depleção de músculo esquelético, e a lipólise, que atua na perda de massa adiposa (TAMAI et al., 2010). E o consumo de ácido graxo poli-insaturado ômega-3 é de grande interesse no tratamento do câncer por diminuir a produção de eicosanoides inflamatórios, citocinas como IL-6, IL-8 e o NFκB (CALDER, 2010), aumento da ingestão alimentar e assim ganho de peso e melhora da composição corporal de pacientes (ARENDS et al., 2017; HORIE et al., 2019; PRADO; PURCELL; LAVIANO, 2020).

Devido a esses achados, a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica (ESPEN) publicou diretrizes sobre nutrição clínica em câncer em 2021, recomendando a utilização de suplementos com ácido graxo poli-insaturado ômega-3 de cadeia longa (EPA e DHA) ou óleo de peixe em pacientes com câncer avançado em quimioterapia e com risco de perda de peso ou desnutridos (MUSCARITOLI et al., 2021). As recomendações propostas por alguns autores seriam de 2 a 4g ao dia de ácidos graxos ômega 3 (2:1 de EPA e DHA) (FREITAS; CAMPOS, 2019; PRADO; PURCELL; LAVIANO, 2020), podendo ser de 2g/dia de EPA para indivíduos com câncer avançado, em tratamento quimioterápico e sob risco de perda ponderal (ARENDS et al., 2017).

As principais fontes alimentares do ALA são semente de linhaça e nozes; óleos de linhaça, nozes, soja e canola. As fontes do EPA e DHA incluem salmão, arenque, truta, sardinha, cavala, crustáceos, moluscos e suplementos de algas marinhas. As principais fontes de LN são óleos de soja, milho, cártamo e girassol; esses óleos também são amplamente utilizados na produção de alimentos ultraprocessados (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2018).

Na literatura há diferentes ensaios clínicos com intervenções nutricionais com ácido graxo poli-insaturado ômega-3 em pacientes com câncer de pâncreas, que podem ser feitas por meio de terapia nutricional oral, enteral ou de forma especial com consultas nutricionais, sendo a oral em cápsulas, pó ou líquidos para complementar a dieta (EMANUEL et al., 2022).

Um estudo realizado por Barber et al. (1999) evidenciou que administrar 2,2 g EPA/dia a 20 pacientes com câncer de pâncreas resultou na estabilização do peso corporal (cerca de 1kg de aumento) após 3 semanas de suplementação, com melhorias em termos de apetite e status de desempenho (BARBER et al., 1999).

Embora algumas revisões sistemáticas tenham resultados controversos quanto à suplementação do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 (TAN; SATAR; MAJID, 2022; YU et al., 2017; AUCOIN et al., 2017; TAO; ZHOU; RAO, 2022), essas divergências podem ser justificadas pela heterogeneidade dos cânceres; dosagem e duração da suplementação do ácido graxo poli-insaturado ômega-3; precisão dos dados de ingestão alimentar; e/ou biodisponibilidade (AZRAD; TURGEON; DEMARK-WAHNEFRIED, 2013).

2.3 ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM CÂNCER DE PÂNCREAS

A alteração do estado nutricional em pacientes oncológicos está associada à localização, ao estágio e à sintomatologia da doença e ao tipo de tratamento antitumoral empregado (CORONHA; CAMILO; RAVASCO, 2011; SEGURA et al., 2005). O estado nutricional alterado provoca modificações na composição corporal devido à depleção muscular-esquelética e redução das reservas de tecido adiposo, consequentemente resultando em variações no peso corporal (CORONHA; CAMILO; RAVASCO, 2011; WIEGERT; ALENCASTRO, 2013; ARENDS et al., 2017).

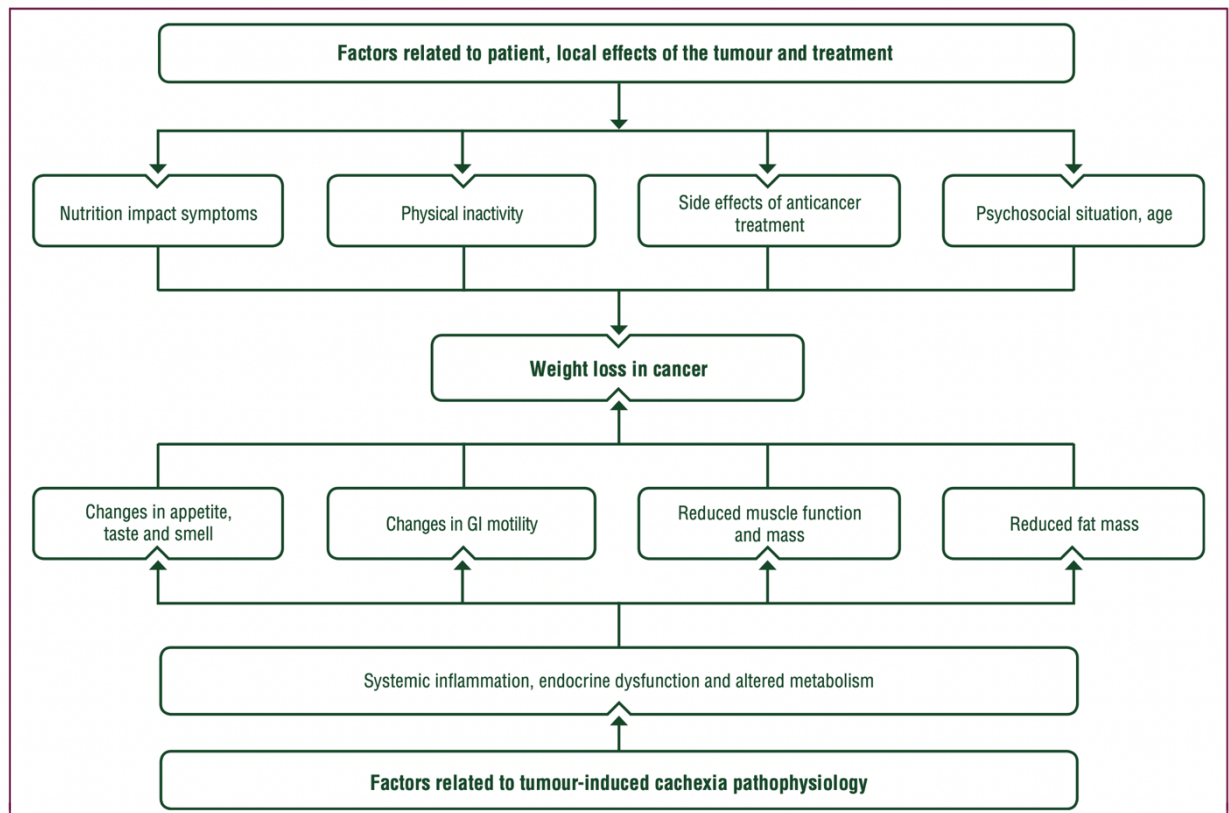
A perda de peso é comum em pacientes com câncer de pâncreas, tanto no momento do diagnóstico quanto durante o curso da doença, com até 40% dos pacientes com perda de peso superior a 10% em seis meses (OLSON et al., 2016). Alguns sintomas associados ao câncer de pâncreas contribuem para a perda de peso, incluindo dor abdominal, saciedade precoce, náuseas e vômitos (FERRUCCI et al., 2011). Como resultado, a maioria desses pacientes cursa com desnutrição (GILLILAND et al., 2017) que pode evoluir para caquexia (EVANS et al., 2008). Um estudo de coorte multicêntrico prospectivo descobriu que 71% dos pacientes com câncer de pâncreas apresentavam caquexia no momento do diagnóstico, e esses com caquexia apresentavam uma sobrevida média global de 13 meses (LATENSTEIN et al., 2020). Diferentes parâmetros são utilizados para avaliar o estado nutricional, dentre os recomendados estão: a ingestão de energia e proteína (Kcal/kg/dia), deficiências de micronutrientes ou macronutrientes (recordatório de 24 horas), composição corporal

(antropometria), mudança de peso durante os meses anteriores, inflamação sistêmica (Modified Glasgow Prognostic Score), força de preensão (dinamometria), velocidade de marcha (teste de velocidade de marcha de 4 metros), sintomas de impacto nutricional (PG-SGA) (ARENDS et al., 2021). A tomografia computadorizada tem sido usada para analisar a composição corporal e assim verificar a prevalência de sarcopenia e sua associação com o prognóstico em diferentes tipos de câncer (MOURTZAKIS et al., 2008), principalmente em combinação com sobrepeso ou obesidade (ROLLINS et al., 2016).

A prevalência de desnutrição nesses pacientes pode variar conforme o método utilizado para avaliar o estado nutricional, (CUNHA et al., 2018; SARHILL et al., 2003). A Global Leadership Initiative in Malnutrition (GLIM) publicou um consenso que abarcou as maiores Sociedades de Nutrição Clínica Globais (incluindo o Brasil), com proposição de critérios para diagnosticar e classificar a gravidade da desnutrição. Sugeriu-se como o primeiro passo na avaliação do estado nutricional o uso de ferramentas de triagem validadas, como Avaliação Subjetiva Global (ASG), Triagem de Risco Nutricional-2002 (NRS-2002), Ferramenta de Triagem Universal de Desnutrição (MUST) e outros; em seguida, para diagnosticar a desnutrição, foi recomendada a verificação de pelo menos um critério fenotípico (perda de peso, baixo índice de massa corporal e massa muscular reduzida) e um critério etiológico (ingestão ou assimilação reduzida de alimentos e inflamação ou carga de doença). Também foi determinado que a caquexia é um subtipo de desnutrição relacionado à doença, com teste positivo em critérios etiológicos para inflamação sistêmica aguda ou crônica (CEDERHOLM et al., 2019).

A caquexia é causada por vários fatores, que se reforçam ao mesmo tempo, incluindo ingestão alimentar reduzida, restrição da mobilidade e seus efeitos anabólicos associados, bem como alterações metabólicas que levam à inflamação sistêmica e ativação do catabolismo (ARENDS et al., 2021), de acordo com a Figura 3.

Figura 3 - A complexidade das causas que contribuem para a perda de peso em câncer.



Fonte: Arends et al., (2021).

A classificação da caquexia é dividida em três estágios de relevância clínica: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária (FEARON et al., 2011; ARENDS et al., 2017). Na fase inicial, chamada de pré-caquexia, o paciente apresenta perda de peso $\leq 5\%$, anorexia e alterações metabólicas; a fase posterior, chamada de caquexia, foi definida como perda de mais de 5% do peso corporal, ou um IMC inferior a 20 kg / m² e perda de peso de mais de 2%, ou sarcopenia e perda de peso $>2\%$; e, a última fase, denominada de caquexia refratária, inclui os pacientes em um catabolismo acentuado, imunodepressão acentuada e depleção importante das reservas de gordura e massa muscular (FEARON et al., 2011; ARENDS et al., 2017). Com essa evolução das definições de caquexia e sarcopenia, já é reconhecido que a sarcopenia pode ocorrer com a obesidade e em ambas as situações ocorre a diminuição de massa muscular esquelética (PRADO et al., 2016; BOUTIN et al., 2015).

É importante salientar que o reconhecimento do diagnóstico precoce da caquexia é fundamental para que as intervenções possam reduzir ou retardar seu efeito (FEARON et al., 2011; ARENDS et al., 2017). E pacientes com perda de peso relacionada ao tumor possuem resultados piores, principalmente na sobrevida, quando comparados com pacientes com peso estável (DEANS et al, 2009; HESS et al., 2007; BACHMANN et al, 2008), aumento do risco de complicações (GUERRA et al., 2016), além de reduzir a resposta aos tratamentos antineoplásicos (DEWYS et al., 1980). Nesse contexto, o estado nutricional é um dos fatores modificáveis que podem melhorar esses desfechos e, por isso, recomenda-se o monitoramento contínuo, seguido da implementação de início precoce de intervenções nutricionais independente da fase da doença oncológica (FEARON et al., 2011; ARENDS et al., 2017).

2.4 JUSTIFICATIVA

Pacientes com câncer de pâncreas cursam com prognóstico ruim e frequentemente perdem peso, tanto no momento do diagnóstico quanto durante o curso da doença oncológica, com até 40% dos pacientes apresentando perda de peso superior a 10% em seis meses (OLSON et al., 2016). Por conseguinte, a maioria desses pacientes desenvolve desnutrição (GILLILAND et al., 2017) que pode evoluir para caquexia (EVANS et al., 2008). A desnutrição se transpõe como fator de risco importante para a progressão tumoral e de mortalidade e aumenta para além dos riscos de complicações os custos nos sistemas de saúde (GUERRA et al., 2016). Destarte, o estado nutricional é um dos fatores modificáveis cruciais que pode melhorar esses desfechos.

Revisões sistemáticas prévias apresentam resultados controversos quanto à suplementação do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 em pacientes oncológicos (TAN; SATAR; MAJID, 2022; YU et al., 2017; AUCOIN et al., 2017; TAO; ZHOU; RAO, 2022). Entretanto, tais divergências podem ser justificadas em partes pela heterogeneidade dos cânceres, dosagem e duração da suplementação do ácido graxo poli-insaturado ômega-3; bem como a precisão dos dados de ingestão alimentar; e/ou biodisponibilidade (AZRAD; TURGEON; DEMARK-WAHNEFRIED, 2013).

Ademais, embora algumas revisões sistemáticas tenham investigado o papel modulador do ômega-3 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (TAN; SATAR;

MAJID, 2022), para cirurgia de malignidade gastrointestinal (YU et al., 2017), câncer de próstata (AUCOIN et al., 2017) e câncer de pulmão submetidos à radioterapia e quimioterapia (TAO; ZHOU; RAO, 2022), até o momento não há evidência de seu papel no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas. E, portanto, justifica-se a pertinência deste estudo, de modo a contribuir com o preenchimento dessa lacuna da literatura.

2.5 HIPÓTESE

A suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 durante o tratamento do câncer de pâncreas é um fator protetor à perda de peso e à perda de massa muscular.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Sintetizar e avaliar as evidências sobre os efeitos da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reportar de forma transparente o protocolo dessa revisão sistemática com alta conformidade com os Itens Preferenciais de Relatórios para Protocolos de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA-P). (Primeiro Artigo)
- Sintetizar e avaliar criticamente as evidências científicas oriundas de ensaios clínicos acerca dos efeitos da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer pancreático. (Segundo Artigo)

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos de intervenção (HIGGINS et al., 2022) que será reportada com alta conformidade com o checklist atual Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA (PAGE et al., 2021) (ANEXO 1). De modo a garantir a transparência na condução dessa revisão sistemática, e conforme recomendação da Cochrane Collaboration (HIGGINS et al., 2022), procedeu-se com a solicitação de registro do protocolo no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO/UK), obtendo aprovação sob número de registro CRD42022332619 (ANEXO 2). Após aprovação do protocolo pelo PROSPERO/UK, preparamos o artigo do protocolo dessa revisão, o qual foi elaborado com alta conformidade com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) (APÊNDICE 1), tendo sido publicado na revista científica “Medicine (Baltimore)” (PIRES; SALAROLI; LOPES-JÚNIOR, 2022).

4.2 QUESTÃO NORTEADORA

Para formular a questão de pesquisa, o acrônimo PICOS (P: population or patients; I: intervention; C: comparison; O: outcomes; S: study design) foi utilizado (METHLEY et al., 2014). Tabela 2 apresenta em detalhes o acrônimo PICOS para construção da questão norteadora.

Tabela 2. Acrônimo PICOS para a elaboração da questão de pesquisa

Acrônimo PICOS	Definição	Descrição
P	Paciente/Polulação	Pacientes adultos [> 18 anos] com diagnóstico de câncer pancreático
I	Intervenção	Suplementação de ômega-3
C	Comparação	Placebo
O	Desfechos	Desfecho primário: estado nutricional
S	Design de estudo	Ensaio Clínicos Randomizados e Ensaio Clínicos Não-Randomizados (Estudos quase-experimentais)

O PICOS orientou a estruturação da seguinte questão da revisão sistemática: "Qual o efeito da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas?"

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via *PubMed* [de 1947 a 31 de outubro de 2022], *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) [de 1991 a 31 de outubro de 2022], *Excerpta Medica database* (EMBASE) [de 1973 a 31 de outubro de 2022], *Web of Science* [de 1985 a 31 de outubro de 2022] e SCOPUS [de 2004 a 31 de outubro de 2022]. A estratégia de busca de estudos consistiu em uma combinação de descritores controlados (indexadores nas respectivas bases de dados, por exemplo, termos MeSH, termos Emtree), sinônimos e palavras-chave, conforme indicado em cada base de dados eletrônica (LOPES-JÚNIOR et al., 2022). Os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT” foram empregados para combinar os descritores (LOPES-JÚNIOR et al., 2018; LOPES-JÚNIOR et al., 2020). Nenhuma restrição quanto ao idioma ou período de publicação foi aplicada na estratégia de busca. Além das bases de dados eletrônicas citadas acima, realizamos buscas em sites de registro de ensaios clínicos, como o *ClinicalTrials.gov* (*National Institutes of Health-NIH-USA*), na *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform*, bem como pesquisas adicionais em sites de organizações e em websites, como a *The British Library*, *Google Scholar* e *preprints for Health Sciences* [medRxiv]. Além disso, examinamos as listas de referências dos artigos previamente selecionados a fim de identificar estudos adicionais relevantes (LOPES-JÚNIOR et al., 2020).

Nesta fase, o software bibliográfico *EndNote* foi usado para armazenar, organizar e gerenciar todos os estudos recuperados. A estratégia de busca foi conduzida por dois pesquisadores (LBCP e LCLJ). Primeiramente, foi identificada a existência de um índice de assuntos específicos em cada uma das cinco bases de dados eletrônicas (como termos MeSH, termos Emtree e seus sinônimos e palavras-chave). Posteriormente, os termos de busca foram combinados utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” (LOPES-JÚNIOR et al., 2022; LOPES-JÚNIOR et al., 2020a; LOPES-JÚNIOR et al., 2018; LOPES-JÚNIOR et al., 2020b) para obtenção de combinações restritivas e aditivas, respectivamente. Salienta-se que a busca foi realizada utilizando os descritores identificados com seu significado expandido e sem o uso de filtros das próprias bases de dados, de modo a preservar amostras significativas, e garantir um menor risco de perda e, conseqüentemente, driblar o viés

de publicação. A estratégia de busca completa nas respectivas bases de dados está descrita no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca nas cinco bases de dados eletrônicas,

MEDLINE/ PubMed	#1 (Adult[mesh terms] OR Adults[tiab] OR Young Adult[mesh terms] OR Adult, Young[tiab] OR Adults, Young[tiab] OR Young Adults[tiab] OR Middle Aged[mesh terms] OR Middle Age[tiab] OR "Aged"[mesh terms] OR Elderly[tiab]OR Aged, 80 and over[mesh terms] OR Oldest Old[tiab]) #2 (Pancreatic Neoplasms[mesh terms] OR Neoplasm, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Neoplasm[tiab] OR Pancreas Neoplasms[tiab] OR Neoplasm, Pancreas[tiab] OR Neoplasms, Pancreas [tiab] OR Pancreas Neoplasm[tiab] OR Neoplasms, Pancreatic[tiab] OR Cancer of Pancreas[tiab] OR Pancreas Cancers[tiab] OR Pancreas Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreas[tiab] OR Cancers, Pancreas[tiab] OR Pancreatic Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreatic[tiab] OR Cancers, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Cancers[tiab] OR Cancer of the Pancreas[tiab] OR Pancreatic cancer, adult[tiab]) #3 #1 AND #2 #4 (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms] OR Omega-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, Omega-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, Omega-3[tiab] OR Omega 3 Fatty Acid[tiab] OR Omega-3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 Oil[tiab] OR Oil, n-3[tiab] OR n 3 Oil[tiab] OR Oil, n3[tiab] OR n-3 Fatty Acids[tiab] OR n 3 Fatty Acids[tiab]OR Omega 3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 PUFA[tiab] OR PUFA, n-3[tiab] OR n 3 PUFA[tiab] OR n3 Fatty Acid[tiab] OR Fatty Acid, n3[tiab] OR n3 PUFA[tiab] OR PUFA, n3[tiab] OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n-3 Oils[tiab] OR n 3 Oils[tiab] OR N-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, N-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, N-3[tiab] OR N 3 Fatty Acid[tiab] OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[mesh terms] OR 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Eicosapentanoic Acid[tiab] OR Acid, Eicosapentanoic[tiab] OR omega-3-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR omega 3 Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Icosapent[tiab] OR 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[mesh terms] OR Acids, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexenoic Acids[tiab] OR Acids, Docosahexenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab]OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoate[tiab] OR alpha-Linolenic Acid[mesh terms] OR Linolenic Acid[tiab]) #5 #3 AND #4 #6 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) #7 #5 AND #6
CENTRAL Cohrane	#1 ("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old") #2 ("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult") #3 #1 AND #2 #4 (Fatty Acids, Omega-3 OR Omega-3 Fatty Acid OR Acid, Omega-3 Fatty OR Fatty Acid, Omega-3 OR Omega 3 Fatty Acid OR Omega-3 Fatty Acids OR n-3 Oil OR Oil, n-3 OR n 3 Oil OR Oil, n3 OR n-3 Fatty Acids OR n 3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR PUFA, n-3 OR n 3 PUFA OR n3 Fatty Acid OR Fatty Acid, n3 OR n3 PUFA OR PUFA, n3 OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n-3 Oils OR n 3 Oils OR N-3 Fatty Acid OR Acid, N-3 Fatty OR Fatty Acid, N-3 OR N 3 Fatty Acid OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid) #5 #3 AND #4

EMBASE	#1((('adult'/exp OR 'adult':ti,ab OR 'adults':ti,ab OR 'middle aged'/exp OR 'middle age':ti,ab OR 'middle aged':ti,ab OR 'young adult'/exp OR 'adult, young':ti,ab OR 'young adult':ti,ab OR 'young adults':ti,ab OR 'aged'/exp OR 'aged':ti,ab OR 'aged patient':ti,ab OR 'aged people':ti,ab OR 'aged person':ti,ab OR 'aged subject':ti,ab OR 'elderly':ti,ab OR 'elderly patient':ti,ab OR 'elderly people':ti,ab OR 'elderly person':ti,ab OR 'elderly subject':ti,ab OR 'senior citizen':ti,ab OR 'senium':ti,ab)) #2 ('pancreas tumor'/exp OR 'neoplasia of the pancreas':ti,ab OR 'neoplasm of the pancreas':ti,ab OR 'neoplastic pancreas':ti,ab OR 'neoplastic pancreatic':ti,ab OR 'pancreas neoplasia':ti,ab OR 'pancreas neoplasm':ti,ab OR 'pancreas tumor':ti,ab OR 'pancreas tumorigenesis':ti,ab OR 'pancreas tumour':ti,ab OR 'pancreatic neoplasm':ti,ab OR 'pancreatic neoplasms':ti,ab OR 'pancreatic tumor':ti,ab OR 'pancreatic tumorigenesis':ti,ab OR 'pancreatic tumour':ti,ab OR 'tumor of the pancreas':ti,ab OR 'tumour of the pancreas':ti,ab) OR 'pancreatic neoplasms':ti,ab) #3 ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega':ti,ab OR 'eicosa e':ti,ab OR 'eicosapen':ti,ab OR 'epaisdin':ti,ab OR 'epanova':ti,ab OR 'fatty acids, omega 3':ti,ab OR 'n 3 fatty acid':ti,ab OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab OR 'omega 3':ti,ab OR 'omega 3 carboxylic acid':ti,ab OR 'omega 3 carboxylic acids':ti,ab OR 'omega 3 fatty acid':ti,ab OR 'omega 3 feingold':ti,ab OR 'omega 3 plus':ti,ab OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab OR 'omega forte':ti,ab OR 'omega-3-carboxylic acids':ti,ab OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab OR 'sanhelios omega 3':ti,ab OR 'fatty acids, omega-3':ti,ab) #4 #1 AND #2 AND #3
Web of Science	#1 TS=((("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old"))) #2 TS=((("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult"))) #3 TS=((("Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega-3 Fatty Acid" OR "Acid, Omega-3 Fatty" OR "Fatty Acid, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "Oil, n-3" OR "n 3 Oil" OR "Oil, n3" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acids" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "n-3 PUFA" OR "PUFA, n-3" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acid, n3" OR "n3 PUFA" OR "PUFA, n3" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "N-3 Fatty Acid" OR "Acid, N-3 Fatty" OR "Fatty Acid, N-3" OR "N 3 Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid"))_ #4 #1 AND #2 AND #3
Scopus	#1 TITLE-ABS-KEY(("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old")) #2 TITLE-ABS-KEY(("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult")) #3 TITLE-ABS-KEY(("Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega-3 Fatty Acid" OR "Acid, Omega-3 Fatty" OR "Fatty Acid, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "Oil, n-3" OR "n 3 Oil" OR "Oil, n3" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acids" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "n-3 PUFA" OR "PUFA, n-3" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acid, n3" OR "n3 PUFA" OR "PUFA, n3" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "N-3 Fatty Acid" OR "Acid, N-3 Fatty" OR "Fatty Acid, N-3" OR "N 3 Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid")) #4 #1 AND #2 AND #3

Abreviações: MeSH, Medical Subject Headings

Fonte: Elaboração própria do autor (2022).

A definição dos termos buscados, bem como a chave de busca final em cada base de dados e nas fontes adicionais, está detalhada no APÊNDICE 2.

4.4 ELEGIBILIDADE

- Critérios de inclusão: estudos primários provenientes de ensaios clínicos randomizados e/ou ensaios clínicos não randomizados (quase-experimentos), que avaliaram o efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes adultos (> 18 anos) de ambos os sexos e de qualquer etnia com diagnóstico de câncer pancreático cujo desfecho primário seja o estado nutricional do paciente. Nenhuma restrição de data ou idioma foi aplicada durante o processo de seleção dos estudos.
- Critérios de exclusão: estudos experimentais realizados em modelos animais, *in vivo* e *ex vivo* sobre esse tema. Estudos observacionais, estudos qualitativos, revisões e literatura cinza também foram excluídos.

Os estudos foram selecionados pelos mesmos dois revisores (LBCP e LCLJ) de forma independente e às cegas. Após essa seleção, um terceiro revisor (LBS) analisou e decidiu sobre a inclusão ou exclusão daqueles artigos com decisões conflitantes (SHAMSEER et al., 2015). Nesta etapa de inclusão e exclusão dos artigos que culminaram na amostra final da revisão, utilizou-se o aplicativo Rayyan™-Qatar (OUZZANI et al., 2016) como ferramenta para auxiliar na elegibilidade e seleção dos artigos.

4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Inicialmente, a triagem dos estudos se deu com base nas informações contidas em seus títulos e resumos e foi realizada pelos mesmos dois pesquisadores de modo independente (LBCP e LCLJ), utilizando-se de formulários de extração de dados previamente publicados (CARLOS LOPES-JÚNIOR et al., 2016; LOPES-JÚNIOR et al., 2016; NUNES et al., 2018; GONÇALVES et al., 2019; LOPES-JÚNIOR et al., 2020a; DA SILVA JUNIOR et al., 2020; LOPES-JÚNIOR et al., 2021; LOPES-JÚNIOR; SIQUEIRA; MACIEL, 2021; LOPES-JÚNIOR et al., 2022; PESSANHA et al., 2022). As informações que foram extraídas estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Formulário de extração de dados.

Study number:	Methodological appraisal tool:
STUDY CHARACTERISTICS	
Authors	
Title	
Year of publication	
Country	
Conflicts of interests	
Sponsorship	
Background	
Rationale	
Hypothesis	
Objectives	
Methods	
Methodology is reported is in compliance with CONSORT (clinical trials) ☐ Yes ☐ No ☐ Partially	
Study design	
Trial Register:	
Trial arms: - Experimental Group: - Control Group	
Local:	
Sample size:	
Randomization:	
Masking:	
Inclusion criteria (definition of exposure of interest)	
Exclusion criteria	
Confounding factors/Interaction factors considered	
Ethical aspects	
Procedure for data collection:	
Instruments for data collection	
Outcomes Primary outcome	

Secondary outcome	
Intervention protocol:	
Per-protocol and modified intention-to-treat analyses: Per-protocol: Intention-to-treat: Dropouts:	
Follow-up	
Statistical analysis	
Results	
Main results	
Clinical significance	
Limitations of the study	
Strengths of the study	
Conclusions	
Main conclusions	
Implication for clinical practice and research or for decision-makers / stakeholders	

Fonte: Elaborado e adaptado a partir de estudos prévios publicados (CARLOS LOPES-JÚNIOR et al., 2016; LOPES-JÚNIOR et al., 2016; NUNES et al., 2018; GONÇALVES et al., 2019; LOPES-JÚNIOR et al., 2020a; DA SILVA JUNIOR et al., 2020; LOPES-JÚNIOR et al., 2021; LOPES-JÚNIOR; SIQUEIRA; MACIEL, 2021; LOPES-JÚNIOR et al., 2022; PESSANHA et al., 2022).

4.6 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA

Inicialmente, foi identificado o nível de evidência, e classificado de acordo com a escala desenvolvida pelo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine que se baseia no desenho do estudo e o classifica em 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4 e 5 (OXFORD CEBM, 2011). A validade interna e o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta Cochrane Risk-Of-Bias revisada para ensaios randomizados (RoB 2) (STERNE et al., 2019), que avalia o risco de viés em 5 domínios: (1) processo de randomização; (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) falta de dados de resultados; (4) medição do resultado; e (5) seleção do resultado relatado (Stern et al., 2019). A RoB 2 classifica o risco de viés da seguinte forma: 1) baixo risco de viés: baixo risco de viés para todos os domínios; 2) algumas preocupações: algumas preocupações em pelo menos 1 domínio, mas sem alto risco de viés para qualquer domínio; e 3) alto risco de viés: alto risco de viés em pelo menos

1 domínio ou algumas preocupações para vários domínios, reduzindo substancialmente a confiança no resultado (STERN et al., 2019). Para avaliar os ensaios clínicos não randomizados, o risco de viés em estudos não randomizados de intervenções (ROBINS-I) foi usado (STERN et al., 2016). O ROBINS-I compreende 7 domínios de viés organizados cronologicamente (pré-intervenção, na intervenção e pós-intervenção), e o nível do domínio e o risco geral de viés são classificados como baixo, moderado, grave ou crítico (STERN et al., 2016).

4.7 ANÁLISE DOS DADOS E SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS

Devido à heterogeneidade nos métodos, dosagem e protocolos de suplementação de ômega-3, usamos a contagem de votos descritiva e uma síntese narrativa para resumir as descobertas (MCKENZIE; BRENNAN, 2021; POPAY et al., 2006), seguindo as orientações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervenções (MCKENZIE; BRENNAN, 2021; HIGGINS et al., 2022). Para a síntese narrativa, resumimos os artigos em cada categoria de resultado principal de acordo com duas áreas principais, ou seja, suplementação de ômega-3 e estado nutricional.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de revisão sistemática analisará os estudos de pesquisa existentes e, portanto, não envolverá pacientes diretamente. Uma vez que este estudo não envolverá participantes humanos ou dados primários não publicados, a aprovação ética via Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos não é necessária.

RESULTADOS

Os resultados desta dissertação serão apresentados em formato de dois artigos. Cabe ressaltar que o artigo 1 encontra-se publicado e o artigo 2 está em fase de submissão e apresentado de acordo com as normas da revista à qual será submetido.

5.1 ARTIGO 1 - PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

O primeiro artigo desta dissertação, intitulado “ Efeito da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas: Um protocolo para revisão sistemática de ensaios clínicos”, foi publicado no dia 16 de dezembro de 2022, na revista “Medicine” (Baltimore), JCR₂₀₂₂=1.60 (QUALIS A3). Doi: 10.1097/MD.00000000000031262.

Effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer

A protocol for systematic review of clinical trials

Luciana Bicalho Cevolani Pires, MN Candidate^a, Luciane Bresciani Salaroli, PhD^a,
Luís Carlos Lopes-Júnior, RN, OCN, PhD^{a,*} 

Abstract

Background: Globally, pancreatic cancer is the seventh most common cause of cancer-related death in both sexes, accounting for 466,003 deaths and 495,773 new cases in 2020. The purpose of this study was to synthesize and evaluate evidence on the effects of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer.

Methods: This systematic review protocol will be guided by Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols. Five databases will be searched: MEDLINE/PubMed, CENTRAL Cochrane, EMBASE, Web of Science, and SCOPUS, with no restrictions on the publication date nor language. The internal validity and risk of bias of randomized controlled trials will be assessed using the revised Cochrane Risk-Of-Bias tool for randomized trials (RoB 2), whereas the risk of bias in non-randomized studies of interventions will be evaluated using the ROBINS-I. The heterogeneity among the studies will be assessed using the I^2 statistic. Based on the results of this test, we will verify whether the meta-analysis would be feasible. If feasibility would be confirmed, a random-effect model analysis will be performed. For data analysis, the calculation of the pooled effect estimates will have a 95% confidence interval, while the alpha will be set to 0.05 using the R statistical software version 4.0.4. All methodological steps of this review will be performed independently by two reviewers and will be conducted and managed in the EPPI-Reviewer Software™.

Results: This review may be of particular interest to researchers and clinicians, given the low survival and overall burden of patients with pancreatic cancer. Furthermore, the results of this systematic review may contribute to the development of new nutritional interventions in these patients.

Conclusion: To the best of our knowledge, this will be the first study to critically assess the scientific evidence and estimate the effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer. The review will perform a rigorous approach, adhering to the PRISMA Statement 2020 using a comprehensive and systematic search strategy in five databases and additional sources with no time period nor language restrictions.

Abbreviations: EPA = eicosapentaenoic acid, MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, MeSH = Medical Subject Headings, PROSPERO = International Prospective Register of Systematic Reviews, RoB 2 = Risk-Of-Bias Cochrane tool revised for randomized controlled trials, ROBINS-I = risk of bias in non-randomized studies of interventions.

Keywords: fatty acids, nutritional status, omega-3, pancreatic cancer

1. Introduction

Globally, pancreatic cancer is the seventh most common cause of cancer-related death in both sexes, accounting for 466,003 deaths and 495,773 new cases in 2020.^[1] Although pancreatic cancer is not among the most prevalent neoplasm, pancreatic

cancer has a relatively equivalent incidence and mortality rate.^[1] In addition, pancreatic cancer is projected to become the third leading cause of cancer-related death by 2025, as indicated by a study involving 28 European countries.^[2]

In the United States, pancreatic cancer is the third leading cause of death in men and women. Additionally,

This research was carried out with the support of the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo – (FAPES) via PROAPEM/FAPES – Process Number: 2022-41989.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

PROSPERO registration ID CRD42022332619.

^a Graduate Program in Nutrition and Health, Health Sciences Center at the Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, Brazil.

** Correspondence: Luís Carlos Lopes-Júnior, Graduate Program in Public Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES), Av. Marechal*

Campos, 1468 – Maruípe, Vitória, ES 29.043-900, Brazil (e-mail: lopesjr.lc@gmail.com).

Copyright © 2022 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Pires LBC, Salaroli LB, Lopes-Júnior LC. Effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: A protocol for systematic review of clinical trials. Medicine 2022;101:50(XXXX).

*Received: 16 September 2022 / Accepted: 19 September 2022
http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000031262*

mortality from pancreatic cancer has slowly increased in men, from 12.1/100,000 in the 2000s to 12.7/100,000 in 2019; however, it has remained relatively stable in women, ranging from 9.3/100,000 to 9.6/100,000 over the same period.^[3]

Pancreatic cancer (PC) is a highly lethal disease. In emerging countries, such as Brazil, tumors account for 2% of all neoplasms and represent 4% of deaths.^[4] Surgical resection is the only potentially curative treatment option; however, since these tumors present late, only 20% of pancreatic cancer patients are candidates for surgery. In addition, the prognosis is poor, even in patients with a resectable tumor.^[5]

The 5-year survival rate is approximately 25% to 30%.^[6] Advances in survival for pancreatic cancer have been slow. The most important factor is the late stage at which most individuals are diagnosed. Additionally, the late stage 5-year survival rate is 11%.^[3] Moreover, the tumor biology is aggressive, and the involvement of other organ systems is likely due to the function and anatomical location of the pancreas.^[7] At the same time, most people with pancreatic cancer are asymptomatic until the disease progresses to an advanced stage.^[8]

Pancreatic cancer has a higher incidence in adults and the elderly. In particular, it is more common after 60 years of age. Approximately 10% of pancreatic cancer cases result from hereditary risk factors; hence, a positive family history of pancreatic cancer substantially increases an individual's risk of developing the disease.^[8] In 2018, the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research concluded that there was strong evidence that being overweight or obese increased the risk of pancreatic cancer.^[9] In addition, there is evidence that consumption of red meat, processed meat, foods containing saturated fatty acids, alcoholic beverages, and fructose-containing foods and beverages may increase the risk of pancreatic cancer. Tobacco use is another established cause of pancreatic cancer.^[9,10]

Weight loss among pancreatic cancer patients is very common, both at the time of diagnosis and during the course of the disease, with up to 40% of patients having a weight loss greater than 10% within 6 months.^[11] Several studies showed that malnutrition was associated with the loss of skeletal muscle mass and fat degradation, increased length of hospital stay, increased risk of morbidity and mortality, and reduced treatment response and quality of life.^[7,12,13]

Cachexia is characterized by pathological weight loss due to loss of skeletal muscle mass and adipose tissue as a result of reduced food intake or anorexia, abnormal metabolism, or a combination of both. Therefore, nutritional interventions play a key role in the successful management of these patients.^[14]

For the prevention and treatment of cachexia, supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids, including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid, has been a strategy in patients with cancer because of the omega-3 polyunsaturated fatty acids' anti-inflammatory properties. Inflammatory disorders have been managed with EPA and docosahexaenoic acid, which have contributed to the reduction in pro-inflammatory cytokines and maintenance and/or increase in body weight.^[15,16]

Barber et al^[17] provided 20 patients with pancreatic cancer omega-3 polyunsaturated fatty acids (2.2 g EPA/d total). As a result, the patients had stabilized body weight (about 1 kg increase) after 3 weeks of supplementation, along with improvements in terms of appetite and performance status.

Although some systematic reviews explored the modulatory role of omega-3 in patients with head and neck cancer,^[18] surgery for gastrointestinal malignancy,^[19] prostate cancer,^[20] and lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy,^[21] there had been no evidence of its role in the nutritional status of patients with pancreatic cancer.

Thus, to fill this gap in the scientific literature, we hypothesized whether supplementation with omega-3 polyunsaturated

fatty acids, applied before or during the treatment of pancreatic cancer, could help prevent malnutrition and muscle wasting in patients with pancreatic cancer. Hence, the aim of this study was to synthesize and evaluate evidence on the effects of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer.

2. Methods

2.1. Study design

This systematic review protocol is in high compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols.^[22] Furthermore, registration was performed using the PROSPERO/UK under registration, CRD42022332619.

2.2. Research question

To formulate the research question, the PICOS (P: population or patients; I: intervention; C: comparison; O: outcomes; S: study design) strategy was used.^[23] Table 1 shows the acronym, PICOS, used in this protocol for a systematic review.

The PICOS guided the structuring of the research question. The research question is as follows: "What is the effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer?"

2.3. Search strategy

The search strategy will be carried out in five electronic databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed [from 1947 to October 31, 2022], Cochrane Central Register of Controlled Trials (from 1991 to October 31, 2022), Excerpta Medica database (from 1973 to October 31, 2022), Web of Science (from 1985 to October 31, 2022), and SCOPUS (from 2004 to October 31, 2022). The strategy for seeking studies will consist of a combination of controlled descriptors (indexers in the respective databases, e.g., Medical Subject Headings [MeSH] terms, Emtree terms), synonyms, and keywords, as indicated in each electronic database.^[24] The Boolean operators "AND," "OR," and "NOT" will be employed to combine the descriptors.^[25,26] No restrictions regarding language nor period of publication will be applied in the search strategy. In addition to the electronic databases cited above, searches will be conducted on clinical trial registry sites, such as ClinicalTrials.gov (National Institutes of Health, NIH, USA), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, and additional searches in sites of organizations and website searches, such as the British Library, Google Scholar, and preprints for Health Sciences [medRxiv]. In addition, we will scrutinize the reference lists of articles to search for additional studies.^[27]

Table 1
Research question elaborated based on PICOS strategy.

PICOS Acronym	Definition	Description
P	Patient/population	Patients >18 yr old with pancreatic cancer diagnosis
I	Intervention	Omega-3 supplementation
C	Comparison	Placebo
O	Outcomes	Primary outcome: nutritional status
S	Study design	Randomized Controlled Trials (RCTs) and Non-Randomized Controlled Trials (Quasi-experimental studies)

In this phase, the EndNote bibliographic software will be used to store, organize, and manage all retrieved studies. The search strategy will be conducted independently by two researchers (LCLJ and LBCP). First, the existence of an index of specific subject headings in each database (such as MeSH terms, Emtree terms, and their synonyms and keywords) will be identified. Subsequently, the search terms will be combined using the Boolean operators “AND” and “OR”^[24–27] to obtain restrictive and additive combinations, respectively. In addition, the search will be performed using the identified descriptors with their expanded meaning but without the use of database filters to preserve significant samples and to ensure a lower risk of loss. The search strategy combining the MeSH controlled descriptors and keywords used in MEDLINE will be adjusted to other electronic databases, as described in Table 2.

Table 2**Preliminary search strategy in the MEDLINE via PubMed.**

Database	Items searched
MEDLINE/ PubMed	#1 (Adult[mesh terms] OR Adults[tiab] OR Young Adult[mesh terms] OR Adult, Young[tiab] OR Adults, Young[tiab] OR Young Adults[tiab] OR Middle Aged[mesh terms] OR Middle Age[tiab] OR “Aged”[mesh terms] OR Elderly[tiab] OR Aged, 80 and over[mesh terms] OR Oldest Old[tiab]) #2 (Pancreatic Neoplasms[mesh terms] OR Neoplasm, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Neoplasm[tiab] OR Pancreas Neoplasms[tiab] OR Neoplasm, Pancreas[tiab] OR Neoplasms, Pancreas [tiab] OR Pancreas Neoplasm[tiab] OR Neoplasms, Pancreatic[tiab] OR Cancer of Pancreas[tiab] OR Pancreas Cancers[tiab] OR Pancreas Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreas[tiab] OR Cancers, Pancreas[tiab] OR Pancreatic Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreatic[tiab] OR Cancers, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Cancers[tiab] OR Cancer of the Pancreas[tiab] OR Pancreatic cancer, adult[tiab]) #3 #1 AND #2 #4 (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms] OR Omega-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, Omega-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, Omega-3[tiab] OR Omega 3 Fatty Acid[tiab] OR Omega-3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 Oil[tiab] OR Oil, n-3[tiab] OR n 3 Oil[tiab] OR Oil, n3[tiab] OR n-3 Fatty Acids[tiab] OR n 3 Fatty Acids[tiab] OR Omega 3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 PUFA[tiab] OR PUFA, n-3[tiab] OR n 3 PUFA[tiab] OR n3 Fatty Acid[tiab] OR Fatty Acid, n3[tiab] OR n3 PUFA[tiab] OR PUFA, n3[tiab] OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n-3 Oils[tiab] OR n 3 Oils[tiab] OR N-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, N-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, N-3[tiab] OR N 3 Fatty Acid[tiab] OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[mesh terms] OR 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Acid, Eicosapentaenoic[tiab] OR omega-3-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR omega 3 Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Icosapent[tiab] OR 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[mesh terms] OR Acids, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[tiab] OR Acids, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoate[tiab] OR alpha-Linolenic Acid[mesh terms] OR Linolenic Acid[tiab]) #5 #3 AND #4 #6 (Nutritional Status[mesh terms] OR Status, Nutritional[tiab] OR Nutrition Status[tiab] OR Status, Nutrition[tiab]) #7 #5 AND #6 #8 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) #9 #7 AND #8

MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

2.4. Eligibility

Inclusion criteria: All primary studies from randomized clinical trials and non-R randomized clinical trials, which assessed the effect of omega-3 supplementation in adult patients (>18 years old) of both sexes and of any ethnicity with a diagnosis of pancreatic cancer. This will include clinical trials with the nutritional status as an outcome. Notably, no date or language restrictions will be applied during study selection.

- **Exclusion criteria:** Experimental studies conducted in animal models, in vivo, and ex vivo on this topic will be excluded. Observational studies, qualitative studies, reviews, and gray literature will also be excluded.

Studies will be selected by the same two reviewers independently and blindly. After this selection, a third reviewer will be responsible for analyzing and deciding on the inclusion or exclusion of each article, especially those containing conflicting decisions.^[22] In this step of inclusion and exclusion of articles that will compose the final sample, the Rayyan™-Qatar CRI^[28] will be used as a tool to assist in the eligibility and selection of articles.

Table 3**The data extraction form was elaborated based on previous publications.^[27,29–37]**

Item	Data to be extracted
Study characteristics	Authors Title Year of publication Country Conflicts of interests Sponsorship Background Rationale Hypothesis Objectives Methodology is reported in compliance with CONSORT (clinical trials) () Yes () No () Partially Study design Trial Register: Trial arms: • Experimental Group • Control Group Local: Sample size: Randomization: Masking: Inclusion criteria (definition of exposure of interest) Exclusion criteria
Methods	Confounding factors/Interaction factors considered Ethical aspects Procedure for data collection: Instruments for data collection Outcomes Primary outcome Secondary outcome Intervention protocol: Per-protocol and modified intention-to-treat analyses: -Per-protocol: -Intention-to-treat: -Dropouts: - Follow-up Statistical analysis Main results
Results	Clinical significance Limitations of the study Strengths of the study Main conclusions
Conclusions	Implication for clinical practice and research or for decision-makers/stakeholders

2.5. Data extraction

First, the screening of the studies will be based on the information contained in their titles and abstracts and will be performed by the same two researchers (LCLJ and LBCP) using previously published data extraction forms.^[27,29–37] If the reviewers disagree, the article will be evaluated. If disagreement will persist, a third reviewer will make the final decision.

The information to be extracted^[32] is detailed in Table 3.

2.6. Methodological appraisal

The internal validity and risk of bias of randomized controlled trials will be assessed using the revised Cochrane Risk-Of-Bias tool for randomized trials (RoB 2).^[38] This tool will be used to assess the risk of bias in five domains: randomization process, deviations from the intended interventions, missing outcome data, outcome measurement, and selection of the reported result. The RoB 2 will be used to classify the risk of bias as follows: low risk of bias: low risk of bias for all domains; some concerns: some concerns in at least one domain, but no high risk of bias for any domain; and high risk of bias: high risk of bias in at least one domain or some concerns for multiple domains, substantially reducing confidence in the results. To assess non-R randomized controlled trials, the risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I)^[39] will be used. ROBINS-I will comprise of seven chronologically arranged bias domains (pre-intervention, at intervention, and post-intervention). The domain level and overall risk of bias will be classified as low, moderate, serious, or critical. For both tools, the same two reviewers will independently assess the risk of bias for each included study. Discrepancies will be resolved through discussion at each stage until the achievement of a consensus.

2.7. Data analysis and evidence synthesis

Heterogeneity among studies will be measured using the I^2 statistic to estimate the percentage of variation among studies, where

$I^2 = 0\text{--}40\%$ will indicate low heterogeneity; $I^2 = 30\text{--}60\%$ will indicate moderate heterogeneity; $I^2 = 50\text{--}90\%$ will indicate substantial heterogeneity; and $I^2 = 75\text{--}100\%$ will indicate high heterogeneity.^[40,41] Based on the I^2 statistic, we will determine whether the meta-analysis would be feasible. In this case, we will check the statistical model to be used to gather the study-specific estimates, which will be in the form of fixed-effects model or random-effects model analysis.^[32–34,42–44] For the data analysis, the calculation of the pooled effect estimates will consider a confidence interval (CI) of 95% and an $\alpha = 0.05$ using the EPPI-Reviewer™ Software (UK). We will also assess the publication bias if sufficient studies would be identified per endpoint analyzed.^[45] To explore the heterogeneity across studies, a subgroup analysis will be performed using a mixed effects model according to age (young people versus adults versus aged versus added patients) and cancer staging. For the data analysis, the calculation of the pooled effect estimates will consider a 95% CI, while α alpha will be set at 0.05 using the Statistical Package for Social Sciences version 28.0 (SPSS® Inc., Chicago, IL).

The study results will be presented in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020^[46] flow-chart (Fig. 1), tables, or graphs in the same way the summaries would be reported.^[24]

2.8. Patient and public involvement

This protocol for systematic review will analyze the existing research studies and therefore will not involve patients nor members of the public.

2.9. Ethics and dissemination

This study will not involve human participants or unpublished primary data. As such, ethical approval from the Human Research Ethics Committee will not be required. Plans for the dissemination of this study will include peer-reviewed publications and conference presentations to be shared with experts in this field, stakeholders and clinicians.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources

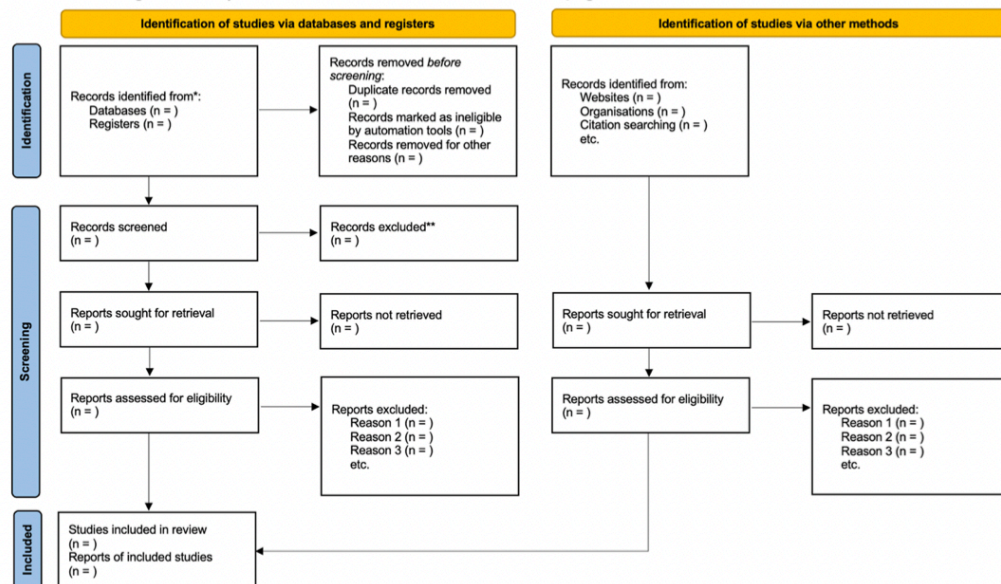


Figure 1. PRISMA flow diagram. PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols. *Consider, to reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers). **If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

3. Discussion

This systematic review will help in the elucidation of the current state of knowledge and will identify gaps in the literature on nutritional status and omega-3 interventions in patients with pancreatic cancer. In addition, this review may be of particular interest to researchers and clinicians, given the low survival and overall burden of patients with pancreatic cancer. Moreover, the results of this systematic review may contribute to the development of new nutritional interventions in these patients.

To the best of our knowledge, this systematic review will be the first to critically assess scientific evidence and to estimate the effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer. Thus, we will provide better insights into omega-3 supplementation in patients with pancreatic cancer, a disease with a high fatality and mortality rate in both sexes. Finally, this may provide consistent evidence that will assist decision makers and stakeholders.

Author contributions

LCLJ and LBCP conceived the idea and planned and designed the study protocol. LCLJ and LBCP wrote the first draft. LCLJ planned the data extraction and statistical analysis. LCLJ, LBCP and LBS provided critical insights. LCLJ and LBCP critically reviewed and modified the manuscript. All authors have reviewed and approved the manuscript. LCLJ is responsible for the overall content as guarantor.

Conceptualization: Luciana Bicalho Cevolani Pires, and Luís Carlos Lopes-Júnior.

Data curation: Luciana Bicalho Cevolani Pires, Luciane Bresciani Salaroli, Luís Carlos Lopes-Júnior.

Formal analysis: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Funding acquisition: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Investigation: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Methodology: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Project administration: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Resources: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Software: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Supervision: Luís Carlos Lopes-Júnior.

Validation: Luciane Bresciani Salaroli, Luís Carlos Lopes-Júnior.

Visualization: Luciana Bicalho Cevolani Pires, Luciane Bresciani Salaroli, Luís Carlos Lopes-Júnior.

Writing – original draft: Luciana Bicalho Cevolani Pires, Luciane Bresciani Salaroli, Luís Carlos Lopes-Júnior.

Writing – review & editing: Luciana Bicalho Cevolani Pires, Luís Carlos Lopes-Júnior.

References

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
- [2] Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol*. 2017;55:1158–60.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7–33.
- [4] Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. 2019. [cited 2022 Sep 13]; Available at: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> [access data July 31, 2022].
- [5] Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017;265:185–91.
- [6] Steen W, Blom R, Busch O, et al. Prognostic value of occult tumor cells obtained by peritoneal lavage in patients with resectable pancreatic cancer and no ascites: a systematic review. *J Surg Oncol*. 2016;114:743–51.
- [7] Fearon KC, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB*. 2010;12:323–4.
- [8] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2016;388:73–85.
- [9] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report. 2018. Available at: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf> [access date August 2, 2022].
- [10] Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. *J Nutr*. 2020;150:663–71.
- [11] Olson SH, Xu Y, Herzog K, et al. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016;45:986–91.
- [12] Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1193–201.
- [13] Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, et al. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutr*. 2005;24:133–42.
- [14] Fearon KCH. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 2008;44:1124–32.
- [15] Gorjao R, Santos CMM, Serdan TDA, et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther*. 2019;196:117–34.
- [16] Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:625–36.
- [17] Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;81:80–6.
- [18] Tan SE, Satar NFA, Majid HA. Effects of immunonutrition in head and neck cancer patients undergoing cancer treatment – a systematic review. *Front Nutr*. 2022;9:821924.
- [19] Yu J, Liu L, Zhang Y, et al. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17:1–9.
- [20] Aucoin M, Cooley K, Knee C, et al. Fish-derived omega-3 fatty acids and prostate cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2017;16:32–62.
- [21] Tao X, Zhou Q, Rao Z. Efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:6564466.
- [22] Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647.
- [23] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:1–10.
- [24] Lopes-Júnior LC, Pessanha RM, Bomfim E, et al. Cost-effectiveness of Home Care Services versus hospital care for pediatric patients worldwide: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e30993.
- [25] Lopes-Júnior LC, Rosa GS, Pessanha RM, et al. Efficacy of the complementary therapies in the management of cancer pain in palliative care: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:e3377.
- [26] Lopes-Júnior LC, Rosa MADRP, Lima RAG. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission: a systematic review of Cohort Studies. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19:e58–67.
- [27] Lopes-Júnior LC, Bomfim E, Olson K, et al. Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. *BMJ*. 2020;371:m4290.
- [28] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:1–10.
- [29] Carlos LL, Cruz LA, Leopoldo VC, et al. Effectiveness of traditional Chinese acupuncture versus sham acupuncture: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2762.
- [30] Lopes-Júnior LC, Bomfim EO, Nascimento LC, et al. Non-pharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: an integrative review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;25:921–35.
- [31] Nunes MDR, Bomfim E, Olson K, et al. Interventions minimizing fatigue in children/adolescents with cancer: an integrative review. *J Child Health Care*. 2018;22:186–204.
- [32] Lopes-Júnior LC, Ferrarini T, Pires LBC, et al. Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS One*. 2022;17:e0273411.

- [33] Gonçalves CA, Lopes-Júnior LC, Nampo FK, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e026975.
- [34] Silva Junior FJGD, Sales JCES, Monteiro CFS, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health of young people and adults: a systematic review protocol of observational studies. *BMJ Open*. 2020;10:e039426.
- [35] Lopes-Júnior LC, Urbano IR, Schuab SIPC, et al. Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in palliative care in pediatric oncology: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:03709.
- [36] Lopes-Júnior LC, Siqueira PC, Maciel ELN. School reopening and risks accelerating the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS One*. 2021;16:e0260189.
- [37] Pessanha RM, Schuab SIPC, Nunes KZ, et al. Use of family history taking for hereditary neoplastic syndromes screening in primary health care: a systematic review protocol. *PLoS One*. 2022;17:e0271286.
- [38] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- [39] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- [40] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–58.
- [41] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
- [42] Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:l6890.
- [43] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–34.
- [44] Lopes-Júnior LC, Bomfim E, Silveira DSCD, et al. Effectiveness of mass testing for control of COVID-19: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2020;10:e040413.
- [45] Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56:455–63.
- [46] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:1–11.

5.2 SEGUNDO ARTIGO

O segundo artigo desta dissertação, intitulado “Efeito da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas: Uma Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos”, teve como objetivo sintetizar e avaliar as evidências sobre os efeitos da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas e será submetido à revista *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.

Suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com neoplasia pancreática: uma revisão sistemática de ensaios clínicos¹

Artigo em fase de submissão: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* – [QUALIS A1; JCR₂₀₂₂ = 10.20)

Autores e afiliações

Luciana Bicalho Cevolani Pires^a; Luciane Bresciani Salaroli^a; Fabiano Kenji Haraguchi^a; Luis Carlos Lopes Júnior^{a*}

^a *Graduate Program in Nutrition and Health, Health Sciences Center at the Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, Brazil;*

***Corresponding author:** Luis Carlos Lopes Junior. Graduate Program in Collective Health and Graduate Program in Nursing, Health Sciences Center, Federal University of Espírito Santo (UFES), Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Zip Code: 29.043-900, Vitória, Espírito Santo, Brazil. E-mail: [lopesjr.lc@gmail.com]. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2424-6510>.

Resumo

A neoplasia pancreática é a sétima causa de morte por câncer no mundo. A maioria desses pacientes com neoplasia pancreática desenvolve desnutrição que pode evoluir para caquexia. Embora a suplementação de ômega-3 seja usada na prática clínica, no entanto, até o momento, as evidências sobre a suplementação de ácidos graxos ômega-3 no estado nutricional em pacientes com câncer pancreático ainda não foram sumarizadas por nenhuma revisão sistemática. Assim, o objetivo deste estudo foi sintetizar e avaliar as evidências sobre os efeitos da suplementação de ômega-3 sobre o estado nutricional de pacientes com câncer pancreático. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos foi realizada com alta conformidade com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement 2020). MEDLINE/PubMed, EMBASE, CENTRAL Cochrane, Scopus e Web of Science foram pesquisadas, sem restrição de data de publicação e idioma. A validade interna e o risco de viés de ensaios clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta da Cochrane Risk-Of-Bias revisada para ensaios randomizados (RoB 2), enquanto o risco de viés em estudos de intervenção não randomizados foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I. Oito estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram analisados. Cinco estudos eram ECR e a maioria deles (n = 4) foi classificada como baixo risco de viés, e os 3 quase-experimentos foram classificados como moderado risco de viés. Dentre os estudos que investigaram o desfecho aumento/manutenção do peso corporal, seis apresentaram resultados positivos e estatisticamente significantes (p<0.05). Em conclusão, as evidências apresentadas indicam que a suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer de pâncreas é segura, bem tolerada e benéfica devido à estabilização ou aumento do peso corporal, queda na produção de IL-6, queda na razão cortisol/insulina e estabilização do PCR, e essas mudanças ocorreram em associação com melhora do apetite e redução do nível de biomarcadores de inflamatórios. Registro na PROSPERO: CRD42022332619

Palavras-chave: Ácidos Graxos Ômega-3. Neoplasia pancreática. Estado nutricional. Revisão sistemática.

Background

O câncer de pâncreas representa quase 2,6% do total de casos novos para todos os cânceres entre homens e mulheres (Sung et al. 2021; Siegel et al. 2023). No entanto, é a sétima principal causa de morte por câncer em ambos os sexos, representando 4,7% de todos os óbitos por câncer (Sung et al. 2021), ou seja, mais de 466.003 mortes em todo o mundo (Sung et al. 2021).

Entre os fatores de risco para o câncer de pâncreas, destacam-se: o diabetes (Ben et al. 2011), o Índice de Massa Corporal (IMC) elevado (Aune et al. 2012), a ingestão elevada de álcool (Wang et al. 2016) e consumo de tabaco (Iodice et al. 2008). Outros fatores de risco que se correlacionam com a incidência do câncer de pâncreas incluem história familiar de câncer (Brune et al. 2010), pancreatite (Duell et al. 2012) e mutações genéticas, especialmente nos genes BRCA1 e o BRCA2 (Klein, 2021; Klein et al. 2001; Couch et al. 2007; Su et al. 1999).

Os pacientes com câncer de pâncreas geralmente perdem mais de 10% do peso corporal em seis meses (Olson et al. 2016). Como resultado, a maioria desses pacientes desenvolvem desnutrição (Gilliland et al. 2017) que pode evoluir para caquexia (Evans et al. 2008), e a gravidade dessas consequências são fatores de risco significativo para a progressão da doença e baixa sobrevida global (Muscaritoli et al. 2011; Muscaritoli, Arends, and Aapro 2019; Ravasco 2019). Esta perda de peso da caquexia do câncer é devido à diminuição da massa muscular que pode vir acompanhada ou não por perda de massa gorda, que afeta mais da metade dos pacientes oncológicos (Muscaritoli et al. 2011; Ravasco 2019; Prado, Purcell, and Laviano 2020), porém, não pode ser totalmente revertida pela terapia nutricional convencional, levando à deterioração progressiva do organismo (Fearon et al. 2011; Arends et al. 2021).

Considerando as orientações estabelecidas pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica (ESPEN), com a publicação das diretrizes sobre nutrição clínica em câncer, a avaliação completa do estado nutricional deve ser realizada logo após o diagnóstico (Muscaritoli et al. 2021), e recomenda-se o monitoramento contínuo, seguido da implementação de intervenções nutricionais independente da fase da doença oncológica (Arends et al. 2017; Muscaritoli et al. 2021). Para essa avaliação do estado nutricional, os seguintes métodos são sugeridos pela European Society for Medical Oncology (ESMO): composição corporal, IMC, ingestão alimentar, proteína C reativa,

albumina, inflamação sistêmica, avaliação subjetiva global (ASG) e avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP) (Pereira et al. 2021).

No câncer, as células tumorais sintetizam citocinas pró-inflamatória (por exemplo, IL-1, IL-6 e TNF) e proteínas de fase aguda (por exemplo, PCR) que modulam a caquexia do câncer por desencadear a proteólise, que atua na depleção de músculo esquelético, e a lipólise, que atua na perda de massa adiposa (Tamai et al. 2010). E a suplementação com ácidos graxos ômega-3, incluindo ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), tem sido utilizada como estratégia de prevenção e tratamento da caquexia por diminuir a produção de eicosanóides inflamatórios, citocinas como IL-6, IL-8 e o NFkB (Calder 2010), aumento da ingestão alimentar e assim ganho de peso e melhora da composição corporal de pacientes (Arends et al. 2017; Braspen 2019; Prado, Purcell, and Laviano 2020).

Embora há revisões sistemáticas que investigaram a suplementação de ácidos graxos ômega-3 e a melhora do estado nutricional em diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de cabeça e pescoço (Tan, Abdul Satar, and Majid 2022), cirurgia para malignidade gastrointestinal (Yu et al. 2017), câncer de próstata (Aucoin et al. 2017) e câncer de pulmão submetidos a radioterapia e quimioterapia (Tao, Zhou, and Rao 2022), ainda não foram sumarizadas evidências do papel do ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer pancreático.

É importante destacar que o pâncreas é um órgão do trato gastrointestinal que produz enzimas digestivas (Mahan, Escott-Stump, and Raymond 2018). Como resultado, os pacientes com câncer de pâncreas terão o metabolismo de nutrientes comprometido, o que acarreta extrema perda de peso e influencia significativamente o estado nutricional (Davidson et al. 2004). Além disso, o tratamento desses pacientes implicará em demandas metabólicas que agravará quaisquer desequilíbrios nutricionais existentes (Gupta and Ihmaidat 2003). Portanto, o objetivo deste estudo foi sintetizar e avaliar as evidências sobre os efeitos da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer pancreático.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e registro do protocolo de revisão sistemática

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos de intervenção (Higgins et al. 2022) com alta aderência ao Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

Analyses (PRISMA), que foi realizada para investigar o efeito da suplementação do ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas. De modo a garantir a transparência na condução dessa revisão sistemática, e conforme recomendação da Cochrane Collaboration (Higgins et al. 2022) procedeu-se com o registro do protocolo junto ao International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO/UK) (Registration ID: CRD42022332619), e posterior publicação do study protocol em outro lugar (Pires, Salaroli, and Lopes-Júnior 2022).

Estratégia de busca

A busca foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed [de 1947 a 31 de outubro de 2022], Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [de 1991 a 31 de outubro de 2022], Excerpta Medica database (EMBASE) [de 1973 a 31 de outubro de 2022], Web of Science [de 1985 a 31 de outubro de 2022] e SCOPUS [de 2004 a 31 de outubro de 2022].

As buscas foram atualizadas em 31 de dezembro de 2022. A estratégia de busca de estudos consistiu em uma combinação de descritores controlados (indexadores nas respectivas bases de dados, por exemplo, termos MeSH, termos Emtree), sinônimos e palavras-chave, conforme indicado em cada base de dados eletrônica (Lopes-Júnior et al. 2022). Os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT” foram empregados para combinar os descritores (Lopes-Junior, Rosa, and Lima, 2018; Lopes-Júnior et al. 2020a). Nenhuma restrição quanto ao idioma ou período de publicação foi aplicada na estratégia de busca. Além das bases de dados eletrônicas citados acima, realizamos buscas em sites de registro de ensaios clínicos, como o ClinicalTrials.gov (National Institutes of Health, NIH, USA), na World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform, bem como pesquisas adicionais em sites de organizações e em websites, como a The British Library, Google Scholar e preprints for Health Sciences [medRxiv]. Além disso, examinamos as listas de referências dos artigos previamente selecionados a fim de identificar estudos adicionais relevantes (Lopes-Júnior et al. 2020b).

Na etapa de estratégia de busca, o software bibliográfico EndNote foi usado para armazenar, organizar e gerenciar todos os estudos recuperados. Primeiramente, foi identificado a existência de um índice de assuntos específicos em cada uma das cinco bases de dados eletrônicas (como termos MeSH, termos Emtree e seus sinônimos e

palavras-chave) (Lopes-Júnior et al. 2020b). Posteriormente, os termos de busca foram combinados utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” para obtenção de combinações restritivas e aditivas, respectivamente (Higgins et al. 2022; Lopes-Júnior et al. 2022; Lopes-Júnior et al. 2020b). A estratégia de busca completa em cada base de dados e fontes adicionais estão detalhadas no [Material Suplementar 1].

Elegibilidade

Os estudos selecionados seguiram os critérios de inclusão baseados na estratégia PICOS (Methley et al. 2014), que foram: estudos primários provenientes de ensaios clínicos randomizados e/ou ensaios clínicos não randomizados (quase-experimentos), que avaliaram o efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes adultos (> 18 anos) de ambos os sexos e de qualquer etnia com diagnóstico de câncer pancreático, e cujo desfecho primário fosse o estado nutricional do paciente. Os estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: estudos experimentais realizados em modelos animais, *in vivo* e *ex vivo* sobre esse tema. Estudos observacionais, estudos qualitativos, revisões e literatura cinzenta também foram excluídos.

Os estudos foram selecionados pelos mesmos dois revisores (LBCP e LCLJ) de forma independente e às cegas. Após essa seleção, um terceiro revisor analisou e decidiu sobre a inclusão ou exclusão daqueles artigos com decisões conflitantes (Shamseer et al. 2015). Nesta etapa de inclusão e exclusão dos artigos que culminaram na amostra final da revisão, utilizou-se o aplicativo Rayyan™-Qatar (Ouzzani et al. 2016) como ferramenta para auxiliar na elegibilidade e seleção dos artigos.

Extração dos dados

Inicialmente, a triagem dos estudos se deu com base nas informações contidas em seus títulos e resumos e foi realizada pelos mesmos dois pesquisadores de modo independente (LBCP e LCLJ), utilizando-se de formulários de extração de dados previamente publicados (Carlos Lopes-Júnior et al. 2016; Lopes-Júnior et al. 2016; Nunes et al. 2018; Gonçalves et al. 2019; Lopes-Júnior et al. 2020a; Da Silva Junior et al. 2020; Lopes-Júnior et al. 2021; Lopes-Júnior; Siqueira; and Maciel, 2021; Lopes-Júnior et al. 2022; Pessanha et al. 2022). Os detalhes da ficha de extração são apresentados no Material Suplementar 2.

Avaliação metodológica dos estudos

Inicialmente, foi identificado o nível de evidência e classificado de acordo com a escala desenvolvida pelo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine que se baseia no desenho do estudo e os classifica em 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4 e 5 (Oxford CEBM, 2011).

A validade interna e o risco de viés do ECR foram avaliados usando a ferramenta da Cochrane Risk-Of-Bias revisada (RoB 2) para ensaios randomizados (Sterne et al. 2019), que avalia o risco de viés em 5 domínios: (1) processo de randomização; (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) dados faltantes de resultados; (4) mensuração de desfechos e (5) relato seletivo de desfecho (Stern et al., 2019). A RoB 2 classifica o risco de viés da seguinte forma: 1) baixo risco de viés: baixo risco de viés para todos os domínios; 2) algumas preocupações: algumas preocupações em pelo menos 1 domínio, mas sem alto risco de viés para qualquer domínio; e 3) alto risco de viés: alto risco de viés em pelo menos 1 domínio ou algumas preocupações para vários domínios, reduzindo substancialmente a confiança no resultado (Stern et al., 2019). Para avaliar os estudos quase-experimentais, a ferramenta ROBINBS I - Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions foi utilizada - (Stern et al. 2016). O ROBINS-I compreende 7 domínios de viés organizados cronologicamente (pré-intervenção, na intervenção e pós-intervenção), e tanto o nível do domínio quanto o risco geral de viés são classificados como baixo, moderado, grave ou crítico (Stern et al. 2016).

Síntese dos dados

Devido à heterogeneidade nos métodos, dosagem e protocolos de suplementação de ômega-3, usamos a contagem de votos descritiva juntamente com uma síntese narrativa para resumir os resultados (Mckenzie et al. 2021; Popay et al. 2006), seguindo orientação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Mckenzie et al. 2021; Higgins et al. 2022). Para a síntese narrativa, resumimos os artigos em cada categoria de resultado principal de acordo com duas áreas principais, ou seja, suplementação de ômega-3 e estado nutricional.

Resultados

Seleção dos estudos

A busca na literatura através das cinco bases de dados eletrônicas selecionadas, bem como a busca adicional em outras fontes, identificou 164 estudos. Destes, 83 estudos estavam duplicados nas bases de dados e foram removidos no gerenciador de referências EndNote™. Prosseguiram para a fase de seleção 81 estudos para o processo de screening por título e resumo. Nessa etapa, realizada no Rayyan™ App, 55 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. A exclusão por título e resumo resultou na pré-seleção de 26 estudos que seguiram para leitura exhaustiva na íntegra. Após essa etapa, 21 foram excluídos, pois, não atenderam completamente aos critérios de inclusão e portanto, não respondiam de fato a pergunta norteadora da revisão [Material Suplementar 3]. As buscas adicionais também foram realizadas, 19 artigos foram identificados e desses 16 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Portanto, um total de 8 estudos foram incluídos para síntese qualitativa e foram analisados, conforme mostrado na Figura 1.

<Figura 1>

Caracterização dos estudos

Os oito artigos selecionados forneceram dados sobre 588 pacientes, cujas idades variaram de 50 a 78 anos de idade. Dos 8 estudos selecionados, 5 eram ECR (Ashida et al. 2019; Akita et al. 2019; Werner et al. 2017; Bauer et al., 2005; Fearon et al., 2003) e 3 eram quase- experimentos (Barber et al. 2001; Wigmore et al. 2000; Barber et al. 1999). A data de publicação variou entre 1999 e 2019, todos foram publicados no idioma inglês e em quatro países diferentes (Japão, Alemanha, Austrália, Escócia).

<Tabela 1>

Suplementação de ômega-3 e estado nutricional

No que concerne ao estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas suplementados com ômega-3, os desfechos mais utilizados para avaliação do estado nutricional evidenciados na presente revisão sistemática, estão: peso, composição corporal, albumina sérica, pré-albumina, transferrina, relação EPA/AA, massa muscular esquelética, % de gordura, interleucina-6, IMC, área do músculo psoas maior (PMA), linfócito, colesterol total, triglicerídeos, proteína c reativa, HbA1c (%), cortisol, insulina, dobra cutânea do braço, das costas e da crista ilíaca.

Quanto a forma de suplementação de ômega 3 avaliada, dentre os oito estudos incluídos, dois (Werner et al. 2017; Wigmore et al. 2000) utilizaram cápsula, e os outros seis (Ashida et al. 2019; Akita et al. 2019; Bauer et al. 2005; Fearon et al. 2003; Barber et al. 1999; Barber et al. 2001) consumiram suplemento nutricional líquido cuja

quantidade de EPA variou entre 300 mg (Werner et al. 2017) a 6g (Wigmore et al. 2000) ingeridos por dia durante a intervenção nutricional.

Salienta-se que o estudo de Akita et al. (2019) foi o único que além da intervenção com EPA, contemplava três consultas nutricionais. E ainda reportou que muitos pacientes não conseguiram consumir a quantidade preconizada para o estudo do suplemento enriquecido com EPA devido ao sabor (Akita et al. 2019). Já no estudo de Ashida et al. (2019), o suplemento utilizado continha 2,0 g de EPA e foi o único estudo dentre os oito que além do suplemento ofertaram 1200 kcal de alimentação regular durante sete dias antes da operação.

Um estudo prospectivo de 200 pacientes recebendo tratamento para câncer gastrointestinal e hepatobiliar investigou o subdiagnóstico de desnutrição, reforça a necessidade do encaminhamento ao nutricionista oncológico, após avaliação do risco nutricional por ferramentas de triagem, profissional que é fundamental no tratamento da desnutrição e na escolha da intervenção nutricional para o paciente (Lorton et al. 2020).

Qualidade dos estudos

Com relação ao nível de evidência baseado na Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, notamos que mais da metade da amostra de artigos foi classificada como de alto nível de evidência com base apenas no desenho do estudo, uma vez que, a maioria dos estudos eram ECR (n=5; 62.5%) (Ashida et al. 2019; Akita et al. 2019; Werner et al. 2017; Bauer et al. 2005; Fearon et al. 2003) e foram classificados em evidência 1B; seguidos pelo delineamento quase-experimento (n=3; 37,5%) (Barber et al. 2001; Wigmore et al. 2000; Barber et al. 1999) classificados no nível 2B.

A avaliação do risco de viés foi apresentada de acordo com o desenho do estudo e está representada na Figura 2. A maioria dos ECR (n=4; 80%) (Ashida et al. 2019; Werner et al. 2017; Bauer et al. 2005; Fearon et al. 2003) foram classificados como baixo risco geral de viés, ou seja, todos os domínios classificados como “baixo risco de viés”. Apenas um ECR se enquadrava na classificação alto risco geral de viés (Akita et al. 2019), devido à apresentação em três dos domínios (D1; D2 e D4) como “algumas preocupações”. As Figuras 2A e 2B mostram o risco de avaliação de viés dos ECR. Deve-se notar que viés devido à falta de dados ou devido à relato seletivo de desfecho não foram encontrados em nenhum dos ECR (n = 5; 100%), portanto,

para ambos os domínios (D3 e D5) todos os ECR foram classificados como baixos risco de viés de acordo com RoB-2.

<Figura 2>

A análise de risco de viés em estudos de intervenção não randomizados usando a ROBINS-I tool (Figura 3) indicou que todos os estudos (n=3; 100%) (Barber et al. 2001; Wigmore et al. 2000; Barber et al. 1999) apresentaram moderado risco de viés. Os estudos foram classificados como tal, principalmente devido ao viés de seleção dos participantes, bem como ao viés de aferição dos resultados. Em todos os estudos quase-experimentais, os domínios “classificação de viés de intervenção”, “viés devido a desvios de intervenção” e “viés de relato de resultado seletivo” foram bem relatados e classificados em baixo risco de viés.

<Figura 3>

Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo sintetizar e avaliar as evidências científicas oriundas de ensaios clínicos acerca dos efeitos da suplementação de ômega-3 no estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas.

Suplementação de ômega-3

Um corpo crescente de revisões sistemáticas tem abordado o impacto protetor do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 em pacientes com câncer, modulando positivamente o estado nutricional em diferentes tipos de neoplasias malignas, como gastrointestinal (Yu et al. 2017), cabeça e pescoço (Tan, Abdul Satar, and Majid 2022) e pulmão (Tao, Zhou, and Rao 2022). Os efeitos benéficos do consumo do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 provavelmente estão relacionados aos mecanismos de ação: 1) produção de mediadores lipídicos pró-resolução como resolvinas e protectinas, importantes moduladores da inflamação (Serhan, Yacoubian, and Yang. 2008); 2) ativação dos receptores de ácidos graxos livres acoplados à proteína G, chamados Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1) e Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4), que leva à diminuição dos desfechos relacionados à caquexia (Freitas and Campos 2021); 3) inibição do fator nuclear kappa B (NF-κB) e diminuição da produção de citocinas como IL-6 e IL-8 (Calder 2010).

Tais achados estão em linha com a recente publicação das diretrizes sobre nutrição clínica em câncer da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica (ESPEN) de 2021,

recomendendo a utilização de suplementos com ácido graxo poli-insaturado ômega-3 de cadeia longa (EPA e DHA) ou óleo de peixe em pacientes com câncer avançado em quimioterapia e com risco de perda de peso ou desnutridos (Muscaritoli et al. 2021). As recomendações propostas por alguns autores seriam de 2 a 4g ao dia de ácidos graxos ômega 3 (2:1 de EPA e DHA) (Freitas and Campos. 2019; Prado, Purcell, and Laviano 2020) podendo ser de 2g/dia de EPA para indivíduos com câncer avançado, em tratamento quimioterápico e sob risco de perda ponderal (Arends et al. 2017).

Conduzimos essa revisão sistemática com base em oito ensaios clínicos, sendo 5 ECR e 3 quase-experimentos. Avaliando os ensaios clínicos encontrados na presente revisão, observamos que não há consenso sobre a dosagem, à forma e ao tempo de administração das intervenções realizadas. As doses ofertadas de ômega-3 variaram de 0,3g – 6g/dia de EPA e 3 estudos também suplementaram o DHA em doses entre 0,92-0,96g/dia. Quanto a forma de intervenção com ômega-3, dois estudos utilizaram cápsula e seis estudos ofertaram um suplemento para ser consumido na forma líquida, com duração entre 1 a 12 semanas em pacientes com câncer pancreático ressecável ou irressecável. Apesar da heterogeneidade, nenhum dos estudos relatou um resultado de piora nos outcomes para os grupos de pacientes em uso do suplemento. Uma recente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (Tao et al. 2022) que investigou a eficácia do ômega-3 em pacientes com câncer de pulmão submetidos a radioterapia e quimioterapia também encontrou heterogeneidade nos resultados. Esta revisão encontrou 7 artigos em que a variação da dose do ômega-3 foi de 0,51g – 2,2g/ dia de EPA e, desses estudos, 4 também suplementaram DHA com a dose variando entre 0,2-0,92g/dia com duração entre 5 a 12 semanas, e concluíram que o ômega-3 pode melhorar o estado nutricional e regular os indicadores de inflamação desses pacientes.

Em relação a suplementação nutricional, Werner et al. (2017) utilizaram as cápsulas de ômega-3 contendo 300 mg de DHA e EPA sendo de fosfolipídios marinho (MPL) ou óleo de peixe (FO), durante 6 semanas, em pacientes com câncer pancreático que estavam em tratamento. Já Wigmore et al. (2020) utilizaram cápsula contendo 500 mg de EPA (95% puro), o tempo de administração foi de 1g/dia na 1ª semana, com aumento de 1 g de EPA a cada semana, até chegar a quantidade de 6 g/dia durante 12 semanas e os pacientes também estavam em tratamento. Os dois estudos relataram sobre a adesão a suplementação nutricional por cápsula onde os pacientes

que tomaram as cápsulas de MPL tiveram adesão mais alta do que o grupo que utilizou FO. Já os pacientes que suplementaram com EPA 95% puro, relataram que as cápsulas eram desagradáveis de tomar devido a problemas com vazamentos ocasionais do conteúdo, resultando em um sabor químico desagradável.

Intervenção com alta dose de EPA, oferecido para pacientes com câncer, na forma de cápsula, parece não ser muito eficaz (Fearon et al. 2006). Esses achados foram demonstrados por Fearon et al. (2006) no estudo que teve como objetivo examinar os efeitos de duas doses de EPA 95% puro (2 g por dia e 4 g por dia) comparando com placebo durante um período de 8 semanas no processo de caquexia em um ensaio clínico randomizado duplo cego com 518 pacientes com câncer gastrointestinal e pulmonar. O ensaio traz como explicação para aparente falta de eficácia de 4g de EPA/dia, aos possíveis efeitos adversos não observados e assim os pacientes tomaram menos cápsulas quando comparados aos pacientes com dose de 2g (Fearon et al. 2006). Vale ressaltar que a identificação de estratégias de aconselhamento nutricional eficaz contribui para o que o nutricionista escolha a opção mais efetiva para o tratamento dietético (Barkmeijer et al. 2022).

A suplementação nutricional oral líquida mais utilizada foi um suplemento dietético com proteína, energia e enriquecido com ácidos graxos ômega-3 (Bauer et al. 2005; Fearon et al. 2003; Barber et al. 2001; Barber et al. 1999). As intervenções em questão visaram fornecer cerca de 610-698 kcal, 32–36 g de proteína e 1,6–2,2 g de EPA por dia, com duração entre 3- 8 semanas. Além do EPA nos 2 estudos de Barber et al. houveram adição de aproximadamente 0,96g de DHA. Para Fearon et al. (2003) e Barber et al. (2001) os pacientes toleraram bem o suplemento.

Uma outra revisão sistemática de De Van Der Schueren et al. (2018) encontrou 11 ECR, sendo 5 ensaios conduzidos com suplementos nutricionais orais com alto teor de proteína, alta energia e enriquecido com ácidos graxos ômega-3 para pacientes com câncer durante tratamento antineoplásico. Esta pesquisa encontrou resultados semelhantes aos nossos, tanto na intervenção quanto na adesão. As intervenções em questão visaram fornecer cerca de 590-600 kcal, 32–33 g de proteína e 2–2,2 g de EPA por dia, com duração entre 5-12 semanas. A boa adesão foi descrita em 3 ECR, dos quais 2 ensaios relataram adesão entre 70% e 80% e em 1 descreveu que 80% consumiram a dose prescrita (De Van Der Schueren et al. 2018).

Estado nutricional

Pacientes com câncer geralmente apresentam redução do consumo alimentar habitual devido à anorexia, podendo ocorrer de forma primária, ou devido a causas secundárias (Arends et al. 2017), e aproximadamente 71% dos pacientes com câncer de pâncreas apresentam caquexia no momento do diagnóstico (Latenstein et al. 2020). A caquexia é reconhecida como uma síndrome multifatorial definida pela perda de peso patológica causada pela perda contínua de massa muscular magra, com ou sem perda de tecido adiposo, como resultado da redução da ingestão alimentar, anorexia, metabolismo anormal ou uma combinação destes (Fearon et al. 2011).

A baixa e/ou falta de ingestão de alimentos necessários para suprir as demandas metabólicas e fisiológicas, pode levar o paciente a um estado patológico de desnutrição devido a um intenso catabolismo dos tecidos muscular e adiposo com perda involuntária e contínua do peso (Souza et al. 2021).

O efeito colateral do tratamento, como quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia, também contribui para a desnutrição (Braspen 2019). A identificação da desnutrição ou do risco de desnutrição é indicativo para avaliação do estado nutricional do paciente, e assim verificar possíveis distúrbios nutricionais, possibilitando uma intervenção precoce (Pereira et al. 2021).

Dentre os oito estudos que investigaram o desfecho de aumento/manutenção de peso corporal, seis demonstraram resultados positivos (Werner et al. 2017; Bauer et al. 2005; Fearon et al. 2003; Barber et al. 1999; Wigmore et al. 2000; Barber et al. 2001). E desses, 4 estudos utilizaram suplemento dietético com proteína e energia e enriquecido com ácidos graxos ômega-3 – que pode explicar em partes o ganho de peso (Bauer et al. 2005; Fearon et al. 2003; Barber et al. 1999; Barber et al. 2001). No ECR de Barber et al. (1999), que além do EPA, continha 0,92g de DHA, e encontraram diferença significativa no padrão de perda de peso entre os dois grupos ($p = 0,0001$), com grupo exposição ganhando em média 1 kg, enquanto o grupo controle perdia em média 2,8 kg. O estudo de Barber et al. (2001), que também utilizou suplemento de EPA, porém com 0,96 de DHA, os pacientes tiveram queda significativa na produção de IL-6 ($p = 0,015$), aumento na concentração sérica de insulina ($p = 0,0064$), queda na razão cortisol/insulina ($p = 0,0084$) e essas mudanças ocorreram em associação com o ganho de peso (mediana 1 kg, $p = 0,024$). Evidências clínicas que demonstrem os efeitos do DHA isoladamente no estado nutricional de pacientes com câncer ainda são escassas (Freitas and Campos. 2019).

Tais achados positivos refletem a capacidade que o ômega-3 tem em modular biomarcadores inflamatórios circulantes, como IL-1, IL-6 e TNF- α , enfatizando o efeito inibitório sobre parâmetros inflamatórios relacionados à atrofia muscular e lipólise (Solís-Martínez et al. 2018). Além disso o ômega-3 se associa à produção de mediadores pró- resolução como resolvinas e protectinas, os quais diminuem a infiltração leucocitária, levando à cessação do processo inflamatório (Serhan et al. 2015), gerando um equilíbrio positivo entre o anabolismo e o catabolismo muscular, favorecendo, assim, o ganho/manutenção do peso corpóreo (Freitas and Campos. 2019).

Em uma revisão sistemática de ECR de ômega-3 no tratamento adjuvante do câncer de pulmão encontraram resultados semelhantes ao demonstrar que seis, dos sete estudos, relataram alterações no peso corporal, e o teste de heterogeneidade mostrou $I^2=87,3\%$, $p<0,001$ (Tao, Zhou, and Rao 2022).

A avaliação do estado nutricional de pacientes com câncer de pâncreas pode ser realizada por diversos métodos, entretanto os métodos de baixo custo e fáceis são peso corporal e massa corporal magra (Pereira et al. 2021). A baixa massa muscular tem sido relacionada a um aumento da incidência da toxicidade diminuindo a ação da quimioterapia nos pacientes (Pereira et al. 2021), a piora na pontuação da Escala de Desempenho de Karnofsky (Fearon et al. 2006) e a um impacto negativo na qualidade de vida de pacientes com câncer (Pereira et al. 2021). No entanto, a presente revisão sistemática identificou apenas um estudo que relatou diferença significativa nos pacientes que consumiram 50% do suplemento enriquecido com EPA e apresentaram proporções de massa muscular esquelética significativamente mais altas do que os pacientes do grupo GC ($p=0,042$) (Akita et al. 2019).

Os dois estudos que utilizaram cápsula para suplementar o ômega-3 tiveram resultados semelhantes com estabilização significativa do peso (Werner et al. 2017; Wigmore et al. 2000). Entretanto, um estudo investigou, em ambos os grupos, a perda de peso após 6 semanas de tratamento em comparação a perda de peso no baseline (GI: $p = 0,001$, GC: $p = 0,003$) (Werner et al. 2017). E o outro estudo foi um quase-experimento com duração de até 12 semanas e os pacientes tiveram um ganho de peso mediano de 0,5 kg em comparação a taxa de perda de peso no início do estudo ($p = 0,0009$) (Wigmore et al. 2000).

Esses achados do ganho peso corroboram com o resultado de um ECR, triplo- cego com a suplementação de ômega-3 em cápsula, que incluiu 40 mulheres com

diagnóstico de câncer cervical, que demonstrou manutenção do estado nutricional e na qualidade do músculo esquelético dos pacientes, evidenciando, assim, o potente papel anti-inflamatório exercido pelo ômega-3 (Aredes et al. 2019).

Quando avaliados os desfechos, apenas o estudo de Ashida et al. (2019) não obteve melhora no estado nutricional após 7 dias de ingestão do ômega-3, por não ter demonstrado diferença significativa nas taxas de hipercitocinemia pós-operatória ($p = 0,68$) entre os grupos. Além disso, foi o único estudo que a intervenção foi realizada no período de 7 dias antes da cirurgia. Apesar de não terem encontrado impacto marcante com a suplementação, Ashida et al. (2019) reportaram ter encontrado valores médios de IL-6 entre 174,0 e 148,2 pg/mL no grupo de tratamento e no grupo de controle, respectivamente, no primeiro dia pós-operatório e em estudos anteriores esses valores variaram entre 162 a 431 pg/mL (Sakamoto et al. 1994; Wortel et al. 1993).

Neste estudo, alguns pontos fortes podem ser destacados, como sua abordagem sistemática com alta conformidade com a lista de verificação PRISMA 2020, a alta transparência metodológica especialmente na estratégia de busca avançada, publicação prévia do protocolo do estudo em jornal líder e revisado por pares e avaliação do risco de viés por meio das ferramentas atuais e revisadas da Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2022). No entanto, não foi possível realizar uma meta-análise dos dados devido à heterogeneidade dos estudos. A qualidade moderada dos estudos quase-experimentais também é um fator limitante, embora 80% dos ECRs incluídos tenham baixo risco de viés e tenham sido muito bem relatados. No entanto, esta revisão acrescenta novas informações à literatura, pois resume as evidências disponíveis especificamente deste suplemento para pacientes com neoplasias pancreáticas.

Em conclusão, as evidências apresentadas indicam que a suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer de pâncreas é segura, bem tolerada e benéfica, devido à estabilização ou aumento do peso corporal, queda na produção de IL-6, queda na razão cortisol/insulina e estabilização do PCR e essas mudanças ocorreram em associação com melhora do apetite e redução do nível de biomarcadores de inflamatórios.

No entanto, ECR mais bem desenhados com baixo risco de viés ainda são necessários para confirmar os resultados e estabelecer uma dosagem eficaz desta suplementação em pacientes com câncer pancreático, bem como elucidar também o

impacto no ganho de massa magra e avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo.

Conflito de Interesse

The authors declare no conflict of interest.

Contribuições dos Autores

Conceptualization: LBCP LBS and LCLJ. Data curation: LBCP, and LCLJ. Formal analysis: LBCP and LCLJ. Investigation: LBCP, LBS, FKH and LCLJ. Methodology: LCLJ. Project administration: LCLJ. Supervision: LBS and LCLJ. Validation: LBCP, LBS, FKH and LCLJ. Visualization: LBCP, LBS, FKH and LCLJ. Writing (original), draft preparation: LBCP and LCLJ. Writing—review and editing: LBCP, LBS, FKH and LCLJ. All authors have read and approved the final submitted manuscript.

REFERÊNCIAS

1. Akita, H., H. Takahashi, K. Asukai, A. Tomokuni, H. Wada, S. Marukawa, T. Yamasaki, Y. Yanagimoto, Y. Takahashi, K. Sugimura, et al. 2019. The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study. *Clinical Nutrition ESPEN* 33:148-153. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.06.003.

2. Aredes, M. A., A. O. da Camara, N. S. de Paula, K. Y. D. Fraga, M. D. G. do Carmo and G. V. Chaves. 2019. 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* 67:110528. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.009.

3. Arends, J., F. Strasser, S. Gonella, T. S. Solheim, C. Madeddu, P. Ravasco, L. Buonaccorso, M. A. E. de van der Schueren, C. Baldwin, M. Chasen, et al. 2021. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO open* 6 (3). doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.

4. Arends, J., P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, K. Fearon, E. Hütterer, E. Isenring, S. Kaasa, et al. 2017. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition* 36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

5. Ashida, R., Y. Okamura, K. Wakabayashi-Nakao, T. Mizuno, S. Aoki, and K. Uesaka. 2019. The impact of preoperative enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid on postoperative hypercytokinemia after pancreatoduodenectomy: the results of a double-blinded randomized controlled trial. *Digestive Surgery* 36(4):348-356. doi: 10.1159/000490110.

6. Aucoin, M., K. Cooley, C. Knee, H. Fritz, L. G. Balneaves, R. Breau, D. Fergusson, B. Skidmore, R. Wong, and D. Seely. 2017. Fish-derived omega-3 fatty acids and

prostate cancer: a systematic review. *Integrative cancer therapies* 16(1):32-62. doi: 10.1177/1534735416656052

7. Aune, D., D. C. Greenwood, D. S. M. Chan, R. Vieira, A. R. Vieira, D. N. Rosenblatt, J. E. Cade, V. J. Burley, and T. Norat. 2012. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose–response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology* 23(4):843-852. doi: 10.1093/annonc/mdr398.

8. Barber, M. D., J. A. Ross, T. Preston, A. Shenkin, and K. C. Fearon. 1999. Fish oil–enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *The Journal of nutrition* 129(6):1120-1125. doi: 10.1093/jn/129.6.1120.

9. Barber, M. D., K. C. Fearon, M. J. Tisdale, D. C. McMillan, and J. A. Ross. 2001. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutrition and cancer* 40(2):118-124. doi: 1207/S15327914NC402_7.

10. Barkmeijer, A., H. Te Molder, M. Janssen, and H. Jager-Wittenaar. 2022. Towards effective dietary counseling: a scoping review. *Patient Education and Counseling*, 105(7), 1801-1817. doi: 10.1016/j.pec.2021.12.011.

11. Bauer, J., S. Capra, D. Battistutta, W. Davidson, S. Ash, and Cancer Cachexia Study Group. 2005. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clinical Nutrition* 24(6):998-1004. doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.002.

12. Ben, Q., M. Xu, X. Ning, J. Liu, S. Hong, W. Huang, H. Zhang, and Z. Li. 2011. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer* 47(13):1928-1937. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003.

13. BRASPEN. 2019. Diretriz Braspen De Terapia Nutricional No Paciente Com Câncer. *Braspen Journal* 34(3):2–32.

14. Brune, K. A., B. Lau, E. Palmisano, M. Canto, M. G. Goggins, R. H. Hruban, and A. P. Klein. 2010. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *Journal of the National Cancer Institute* 102(2):119-126. doi: 10.1093/jnci/djp466.

15. Calder, P. C. 2010. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2(3):355- 374. doi: 10.3390/nu2030355.

16. Carlos Lopes-Júnior, L., L. A. P. D. Cruz, V. C. Leopoldo, F. R. D. Campos, A. M. D. Almeida, and R. C. D. C. P. Silveira. 2016. Effectiveness of traditional Chinese acupuncture versus sham acupuncture: a systematic review. *Revista latino-americana de enfermagem* 24. doi: 10.1590/1518-8345.0647.2762.

17. Couch, F. J., M. R. Johnson, K. G. Rabe, K. Brune, M. De Andrade, M. Goggins, H. Rothenmund, S. Gallinger, A. Klein, G. M. Petersen, et al. 2007. The prevalence BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16(2):342-346. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0783.

18. Da Silva Junior, F. J. G., C. F. de Souza Monteiro, A. P. C. Costa, L. R. B. Campos, P. I.G. Miranda, T. A. de Souza Monteiro, R. A. G. Lima, and L. C. Lopes-Junior. 2020. Impact of COVID-19 pandemic on mental health of young people and adults: a systematic review protocol of observational studies. *BMJ open* 10(7):e039426. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039426.

19. Davidson, W., S. Ash, S. Capra, J. Bauer, and Cancer Cachexia Study Group. 2004. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clinical nutrition*, 23(2), 239-247. doi: 10.1016/j.clnu.2003.07.001.

20. De van der Schueren, M. A., A. Laviano, H. Blanchard, M. Jourdan, J. Arends, and V. E. Baracos. 2018. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo (radio) therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Annals of Oncology* 29(5):1141-1153. doi: 10.1093/annonc/mdy114.

21. Duell, E. J., E. Lucenteforte, S. H. Olson, P. M. Bracci, D. Li, H. A. Risch, D. T. Silverman, B.T. Ji, S. Gallinger, E. A. Holly, E. H. Fontham, et al. 2012. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology*, 23(11), 2964-2970. doi: 10.1093/annonc/mds140.

22. Evans, W. J., J. E. Morley, J. Argilés, C. Bales, V. Baracos, D. Guttridge, A. Jatoi, K. Kalantar-Zadeh, H. Lochs, G. Mantovani, et al. 2008. Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition* 27(6):793-799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.

23. Fearon, K. C. H., M. F. Von Meyenfeldt, A. G. W. Moses, R. van Geenen, A. Roy, D. J. Gouma, A. Giacosa, A. Van Gossum, J. Bauer, M. D. Barber, et al. 2003. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 52(10):1479-1486. doi: 10.1136/gut.52.10.1479.

24. Fearon, K., F. Strasser, S. D. Anker, I. Bosaeus, E. Bruera, R. L. Fainsinger, A. Jatoi, C. Loprinzi, N. MacDonald, G. Mantovani, et al. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The lancet oncology* 12(5):489-495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

25. Fearon, K. C., M. D. Barber, A. G. Moses, S. H. Ahmedzai, G. S. Taylor, M. J. Tisdale, and G. D. Murray. 2006. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *Journal of Clinical Oncology* 24(21):3401-3407. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5724.

26. Freitas, R. D. and M. M. Campos. 2019. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients* 11(5):945. doi: 10.3390/nu11050945.

27. Freitas, R. D. and M. M. Campos. 2021. Understanding the appetite modulation pathways: The role of the FFA1 and FFA4 receptors. *Biochemical Pharmacology* 186:114503. doi: 10.1016/j.bcp.2021.11450.

28. Gilliland, T. M., N. Villafane-Ferriol, K. P. Shah, R. M. Shah, H. S. Tran Cao, N. N. Massarweh, E. J. Silberfein, E. A. Choi, C. Hsu, A. L. McElhany, et al. 2017. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. *Nutrients* 9(3):243. doi: 10.3390/nu9030243.

29. Gonçalves, C. A., L. C. Lopes-Júnior, F. K. Nampo, A. Zilly, P. C. M. Mayer, and G. Pereira-da-Silva. 2019. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. *BMJ open* 9(7): e026975. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026975.

30. Gupta, R., and H. Ihmaidat. 2003. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29(8), 634-643. doi: 10.1016/S0748-7983(03)00124-0.

31. Higgins J. P. T., J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, V. Welch (editors). 2022. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

32. Iodice, S., S. Gandini, P. Maisonneuve, and A. B. Lowenfels. 2008. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's arch surg* 393:535- 545. doi: 10.1007/s00423-007-0266-2.

33. Klein, A. P., R. H. Hruban, K. A. Brune, G. M. Petersen, and M. Goggins. 2001. Familial pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 7(4):266-273.

34. Klein, A. P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. 2021. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 18(7): 493-502.

35. Latenstein, A. E., W. P. Dijksterhuis, T. M. Mackay, S. Beijer, C. H. van Eijck, I. H. de Hingh, I. Q. Molenaar, M. GH van Oijen, H. C. van Santvoort, M. AE de van der Schueren, et al. 2020. Cachexia, dietetic consultation, and survival in patients with

pancreatic and periampullary cancer: A multicenter cohort study. *Cancer medicine*, 9(24), 9385-9395. doi: 10.1002/cam4.3556

36. Lopes-Júnior, L. C., R. M. Pessanha, E. Bomfim, and R. A. G de Lima. 2022. Cost-effectiveness of Home Care Services versus hospital care for pediatric patients worldwide: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* 101(41):e30993. doi: 10.1097/MD.00000000000030993.

37. Lopes-Júnior, L. C., G. S. Rosa, R. M. Pessanha, S. I. P. D. C. Schuab, K. Z. Nunes, and M. H. C. Amorim. 2020a. Efficacy of the complementary therapies in the management of cancer pain in palliative care: A systematic review. *Revista latino-americana de enfermagem* 28. doi: 10.1590/1518-8345.4213.3377.

38. Lopes-Junior, L. C., M. A. D. R. D. P. Rosa, and R. A. G. D. Lima. 2018. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission: a systematic review of cohort studies. *Pediatric critical care medicine* 19(1):e58-e67. doi: 10.1097/PCC.0000000000001390.

39. Lopes-Júnior, L. C., E. Bomfim, K. Olson, E. T. Neves, D. S. C. Silveira, M. D. R. Nunes, L. C. Nascimento, G. Pereira-da-Silva, and R. A. G. Lima. 2020b. Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. *Bmj* 371. doi: 10.1136/bmj.m4290.

40. Lopes-Júnior, L. C., E. D. O. Bomfim, L. C. Nascimento, M. D. R. Nunes, G. Pereira-da-Silva, and R. A. G. D. Lima. 2016. Non-pharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: an integrative review. *European Journal of Cancer Care* 25(6):921-935. doi: 10.1111/ecc.12381.

41. Lopes-Júnior, L. C., I. R. Urbano, S. I. P. D. C. Schuab, R. M. Pessanha, G. S. Rosa, and R. A. G. D. Lima. 2021. Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in palliative care in pediatric oncology: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 55. doi: 10.1590/S1980-220X2020025103709.

42. Lopes-Júnior, L. C., P. C. Siqueira, and E. L. N. Maciel. 2021. School reopening and risks accelerating the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS One* 16(11):e0260189. doi: 10.1371/journal.pone.0260189.

43. Lorton, C. M., O. Griffin, K. Higgins, F. Roulston, G. Stewart, N. Gough, E. Barnes, A. Aktas and T.D. Walsh. 2020. Late referral of cancer patients with malnutrition to dietitians: a prospective study of clinical practice. *Supportive Care in Cancer*, 28, 2351-2360. doi: 10.1007/s00520-019-05042-2.

44. Mahan, L. K., Escott-Stump, S., and J.L. Raymond. 2018. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

45. McKenzie, J. E., and S.E. Brennan. 2021. Chapter 12. Synthesizing and presenting findings using other methods. In: Higgins J, Thomas J, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2021.

46. Methley, A. M., S. Campbell, C. Chew-Graham, R. McNally, and S. Cheraghi-Sohi. 2014. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 14(1):1–10. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.

47. Muscaritoli, M., A. Molino, G. Gioia, A. Laviano, and F. Rossi Fanelli. 2011. The “parallel pathway”: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Internal and emergency medicine* 6:105-112. doi: 10.1007/s11739-010-0426-1.

48. Muscaritoli, M., J. Arends, and M. Aapro. 2019. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. *Therapeutic advances in medical oncology* 11:1758835919880084. doi:10.1177/1758835919880084.

49. Muscaritoli, M., J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, E. Hütterer, E. Isenring, S. Kaasa, et al. 2021. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition* 40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

50. Nunes, M. D. R., E. Bomfim, K. Olson, L. C. Lopes-Junior, F. M. Silva-Rodrigues, R. A. Garcia de Lima, and L. C. Nascimento. 2018. Interventions minimizing fatigue in children/adolescents with cancer: an integrative review. *Journal of Child Health Care* 22(2):186-204. doi: 10.1177/1367493517752498.
51. Olson, S. H., Y. Xu, K. Herzog, A. Saldia, E. M. DeFilippis, P. Li, P. J. Allen, E. M. O'Reilly, and R. C. Kurtz. 2016. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. *Pancreas* 45(7):986. doi: 10.1097/MPA.0000000000000590.
52. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence work- ing group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford centre for evidence-based medicine. Oxford, UK: Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM); 2011.
53. Ouzzani, M., H. Hammady, Z. Fedorowicz, and A. Elmagarmid. 2016. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews* 5(1):1-10. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
54. Pereira, A., A. Mota, C. Prado, D. L. Waitzberg, G. S. de Oliveira, G. A. Ozorio, M. F. Gai, M. T. P. de Souza, O. G. De Podestá, S. S. V. Goastico et al. 2021. GUIA DE NUTRIÇÃO PARA O ONCOLOGISTA. Link: <https://app.sboc.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Ig-Guia-Nutricional.pdf>.
55. Pessanha, R. M., S. I. P. D. C. Schuab, K. Z. Nunes, and L. C. Lopes-Júnior. 2022. Use of family history taking for hereditary neoplastic syndromes screening in primary health care: a systematic review protocol. *PloS one* 17(7):e0271286. doi: 10.1371/journal.pone.0271286.
56. Pires, L. B. C., L. B. Salaroli, and L. C. Lopes-Júnior. 2022. Effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: A protocol for systematic review of clinical trials. *Medicine* 101(50):e31262. doi: 10.1097/MD.00000000000031262.
57. Popay, J., H. Roberts, A. Sowden, M. Petticrew, L. Arai, M. Rodgers, and N. Britten.

2006. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: ESRC methods programme. Lancaster: University of Lancaster.

58. Prado, C. M., S. A. Purcell, and A. Laviano. 2020. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 11(2):366-380. doi: 10.1002/jcsm.12525.

59. Ravasco, P. 2019. Nutrition in cancer patients. *Journal of clinical medicine* 8(8):1211. doi:10.3390/jcm8081211.

60. Sakamoto, K., H. Arakawa, S. Mita, T. Ishiko, S. Ikei, H. Egami, S. Hisano, and M. Ogawa. 1994. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 6(2):181-186. doi: 10.1016/1043-4666(94)90040-X.

61. Serhan, C. N., S. Yacoubian, and R. Yang. 2008. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis* 3:279-312. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151409.

62. Serhan, C. N., N. Chiang, J. Dalli, and B. D. Levy. 2015. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7(2): a016311. doi: 10.1101/cshperspect.a016311.

63. Solís-Martínez, O., V. Plasa-Carvalho, G. Phillips-Sixtos, Y. Trujillo-Cabrera, A. Hernández-Cuellar, G. E. Queipo-García, E. Meaney-Mendiolea, G. M. Ceballos-Reyes, and V. Fuchs-Tarlovsky. 2018. Effect of eicosapentaenoic acid on body composition and inflammation markers in patients with head and neck squamous cell cancer from a public hospital in Mexico. *Nutrition and cancer* 70(4):663-670. doi: 10.1080/01635581.2018.1460678.

64. Souza, V. G., J. B. de Lima Dantas, G. B. Martins, M. C. M. C. Pereira, S. R. de Almeida Reis, and A. R. A. P. Medrado. 2021. Impacto da terapia nutricional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com desnutrição: uma revisão sistemática. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* 20(1):137-143. doi: 10.9771/cmbio.v20i1.34912.

65. Shamseer, L., D. Moher, M. Clarke, D. Gherzi, A. Liberati, M. Petticrew, P. Shekelle and L. A. Stewart. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *Bmj* 349. doi: 10.1136/bmj.g7647.
66. Siegel, R. L., K. D. Miller, N. S. Wagle, A. Jemal. 2023. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
67. Sterne, J. A. C., J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, J. C. Christopher, C. Hung-Yuan, S. C. Mark, M. E. Sandra, et al. 2019. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366: l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
68. Sterne, J. A., M. A. Hernán, B. C. Reeves, J. Savović, N. D. Berkman, M. Viswanathan, H. David, G. A. Douglas, T. A. Mohammed, B. Isabelle et al. 2016. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 355: i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
69. Su, G. H., R. H. Hruban, R. K. Bansal, G. S. Bova, D. J. Tang, M. C. Shekher, A. M. Westerman, M. M. Entius, M. Goggins, C. J. Yeo, et al. 1999. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *The American journal of pathology* 154(6):1835-1840. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65440-5.
70. Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray. 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
71. Tamai, M., T. Shimada, N. Hiramatsu, K. Hayakawa, M. Okamura, Y. Tagawa, S. Takahashi, S. Nakajima, J. Yao and M. Kitamura. 2010. Selective deletion of adipocytes, but not preadipocytes, by TNF- α through C/EBP- and PPAR γ -mediated suppression of NF- κ B. *Laboratory investigation* 90(9):1385-1395. doi: 10.1038/labinvest.2010.118.

72. Tan, S. E., N. F. Abdul Satar, and H. A. Majid. 2022. Effects of immunonutrition in head and neck cancer patients undergoing cancer treatment—a systematic review. *Frontiers in Nutrition* 9:821924. doi: 10.3389/fnut.2022.821924.
73. Tao, X., Q. Zhou, and Z. Rao. 2022. Efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice* 2022. doi: 10.1155/2022/6564466.
74. Wang, Y. T., Y. W. Gou, W. W. Jin, M. Xiao, and H. Y. Fang. 2016. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose–response meta-analysis of cohort studies. *BMC cancer* 16:1-11. doi: 10.1186/s12885-016-2241-1.
75. Werner, K., D. Küllenberg de Gaudry, L. A. Taylor, T. Keck, C. Unger, U. T. Hopt, and U. Massing. 2017. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil—a randomized controlled double-blind trial. *Lipids in health and disease* 16(1):1-12. doi: 10.1186/s12944-017-0495-5.
76. Wigmore, S. J., M. D. Barber, J. A. Ross, M. J. Tisdale, and K. C. Fearon. 2000. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutrition and cancer* 36(2):177-184. doi: 10.1207/S15327914NC3602_6.
77. Wortel, C. H., S. J. van Deventer, L. A. Aarden, N. J. Lygidakis, H. R. Büller, F. J. Hoek, J. Horikx and J. W. ten Cate. 1993. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 114(3):564-570. doi: 10.5555/uri:pii:003960609390295O.
78. Yu, J., L. Liu, Y. Zhang, J. Wei, and F. Yang. 2017. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta analysis. *BMC cancer* 17(1):1-9. doi: 10.1186/s12885-017-3248-y.

Material Suplementar 1. Estratégia de busca nas cinco bases de dados eletrônicas

MEDLINE/ PubMed	#1 (Adult[mesh terms] OR Adults[tiab] OR Young Adult[mesh terms] OR Adult, Young[tiab] OR Adults, Young[tiab] OR Young Adults[tiab] OR Middle Aged[mesh terms] OR Middle Age[tiab] OR "Aged"[mesh terms] OR Elderly[tiab]OR Aged, 80 and over[mesh terms] OR Oldest Old[tiab]) #2 (Pancreatic Neoplasms[mesh terms] OR Neoplasm, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Neoplasm[tiab] OR Pancreas Neoplasms[tiab] OR Neoplasm, Pancreas[tiab] OR Neoplasms, Pancreas [tiab] OR Pancreas Neoplasm[tiab] OR Neoplasms, Pancreatic[tiab] OR Cancer of Pancreas[tiab] OR Pancreas Cancers[tiab] OR Pancreas Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreas[tiab] OR Cancers, Pancreas[tiab] OR Pancreatic Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreatic[tiab] OR Cancers, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Cancers[tiab] OR Cancer of the Pancreas[tiab] OR Pancreatic cancer, adult[tiab]) #3 #1 AND #2 #4 (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms] OR Omega-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, Omega-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, Omega-3[tiab] OR Omega 3 Fatty Acid[tiab] OR Omega-3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 Oil[tiab] OR Oil, n-3[tiab] OR n 3 Oil[tiab] OR Oil, n3[tiab] OR n-3 Fatty Acids[tiab] OR n 3 Fatty Acids[tiab]OR Omega 3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 PUFA[tiab] OR PUFA, n-3[tiab] OR n 3 PUFA[tiab] OR n3 Fatty Acid[tiab] OR Fatty Acid, n3[tiab] OR n3 PUFA[tiab] OR PUFA, n3[tiab] OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n-3 Oils[tiab] OR n 3 Oils[tiab] OR N-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, N-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, N-3[tiab] OR N 3 Fatty Acid[tiab] OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[mesh terms] OR 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Eicosapentanoic Acid[tiab] OR Acid, Eicosapentanoic[tiab] OR omega-3-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR omega 3 Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Icosapent[tiab] OR 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[mesh terms] OR Acids, Docosahexaenoic[tiab]OR Docosahexenoic Acids[tiab] OR Acids, Docosahexenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab]OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoate[tiab] OR alpha-Linolenic Acid[mesh terms] OR Linolenic Acid[tiab]) #5 #3 AND 4 #6 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) #7 #5 AND #6
CENTRAL Cohcrane	#1 ("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old") #2 ("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult") #3 #1 AND #2 #4 (Fatty Acids, Omega-3 OR Omega-3 Fatty Acid OR Acid, Omega-3 Fatty OR Fatty Acid, Omega-3 OR Omega 3 Fatty Acid OR Omega-3 Fatty Acids OR n-3 Oil OR Oil, n-3 OR n 3 Oil OR Oil, n3 OR n-3 Fatty Acids OR n 3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR PUFA, n-3 OR n 3 PUFA OR n3 Fatty Acid OR Fatty Acid, n3 OR n3 PUFA OR PUFA, n3 OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n-3 Oils OR n 3 Oils OR N-3 Fatty Acid OR Acid, N-3 Fatty OR Fatty Acid, N-3 OR N 3 Fatty Acid OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid) #5 #3 AND #4
	#1((('adult'/exp OR 'adult':ti,ab OR 'adults':ti,ab OR 'middle aged'/exp OR 'middle age':ti,ab OR 'middle aged':ti,ab OR 'young adult'/exp OR 'adult, young':ti,ab OR 'young adult':ti,ab OR 'young adults':ti,ab

EMBASE	OR 'aged'/exp OR 'aged':ti,ab OR 'aged patient':ti,ab OR 'aged people':ti,ab OR 'aged person':ti,ab OR 'aged subject':ti,ab OR 'elderly':ti,ab OR 'elderly patient':ti,ab OR 'elderly people':ti,ab OR 'elderly person':ti,ab OR 'elderly subject':ti,ab OR 'senior citizen':ti,ab OR 'senium':ti,ab) #2 ('pancreas tumor'/exp OR 'neoplasia of the pancreas':ti,ab OR 'neoplasm of the pancreas':ti,ab OR 'neoplastic pancreas':ti,ab OR 'neoplastic pancreatic':ti,ab OR 'pancreas neoplasia':ti,ab OR 'pancreas neoplasm':ti,ab OR 'pancreas tumor':ti,ab OR 'pancreas tumorigenesis':ti,ab OR 'pancreas tumour':ti,ab OR 'pancreatic neoplasm':ti,ab OR 'pancreatic neoplasms':ti,ab OR 'pancreatic tumor':ti,ab OR 'pancreatic tumorigenesis':ti,ab OR 'pancreatic tumour':ti,ab OR 'tumor of the pancreas':ti,ab OR 'tumour of the pancreas':ti,ab) OR 'pancreatic neoplasms':ti,ab) #3 ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega':ti,ab OR 'eicosa e':ti,ab OR 'eicosapen':ti,ab OR 'epaisdin':ti,ab OR 'epanova':ti,ab OR 'fatty acids, omega 3':ti,ab OR 'n 3 fatty acid':ti,ab OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab OR 'omega 3':ti,ab OR 'omega 3 carboxylic acid':ti,ab OR 'omega 3 carboxylic acids':ti,ab OR 'omega 3 fatty acid':ti,ab OR 'omega 3 feingold':ti,ab OR 'omega 3 plus':ti,ab OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab OR 'omega forte':ti,ab OR 'omega-3-carboxylic acids':ti,ab OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid':ti,ab OR 'sanhelios omega 3':ti,ab OR 'fatty acids, omega-3':ti,ab) #4 #1 AND #2 AND #3
Web of Science	#1 TS=(("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old")) #2 TS=((("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult")) #3 TS=((("Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega-3 Fatty Acid" OR "Acid, Omega-3 Fatty" OR "Fatty Acid, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "Oil, n-3" OR "n 3 Oil" OR "Oil, n3" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acids" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "n-3 PUFA" OR "PUFA, n-3" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acid, n3" OR "n3 PUFA" OR "PUFA, n3" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "N-3 Fatty Acid" OR "Acid, N-3 Fatty" OR "Fatty Acid, N-3" OR "N 3 Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid"))_ #4 #1 AND #2 AND #3
Scopus	#1 TITLE-ABS-KEY(("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old")) #2 TITLE-ABS-KEY(("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult")) #3 TITLE-ABS-KEY(("Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega-3 Fatty Acid" OR "Acid, Omega-3 Fatty" OR "Fatty Acid, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "Oil, n-3" OR "n 3 Oil" OR "Oil, n3" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acids" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "n-3 PUFA" OR "PUFA, n-3" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acid, n3" OR "n3 PUFA" OR "PUFA, n3" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "N-3 Fatty Acid" OR "Acid, N-3 Fatty" OR "Fatty Acid, N-3" OR "N 3 Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid")) #4 #1 AND #2 AND #3

Abreviações: MeSH, Medical Subject Headings. Fonte: Elaboração própria do autor (2022).

Material Suplementar 2. Formulário de extração de dados.

Study number:	Methodological appraisal tool:
STUDY CHARACTERISTICS	
Authors	
Title	
Year of publication	
Country	
Conflicts of interests	
Sponsorship	
Background	
Rationale	
Hypothesis	
Objectives	
Methods	
Methodology is reported is in compliance with CONSORT (clinical trials) ☐ Yes ☐ No ☐ Partially	
Study design	
Trial Register:	
Trial arms: - Experimental Group: - Control Group	
Local:	
Sample size:	
Randomization:	
Masking:	
Inclusion criteria (definition of exposure of interest)	
Exclusion criteria	
Confounding factors/Interaction factors considered	
Ethical aspects	
Procedure for data collection:	

Instruments for data collection	
Outcomes Primary outcome Secondary outcome	
Intervention protocol:	
Per-protocol and modified intention-to-treat analyses: Per-protocol: Intention-to-treat: Dropouts:	
Follow-up	
Statistical analysis	
Results	
Main results	
Clinical significance	
Limitations of the study	
Strengths of the study	
Conclusions	
Main conclusions	
Implication for clinical practice and research or for decision-makers / stakeholders	

Fonte: Elaborado e adaptado a partir de estudos prévios publicados (CARLOS LOPES-JÚNIOR et al., 2016; LOPES-JÚNIOR et al., 2016; NUNES et al., 2018; GONÇALVES et al., 2019; LOPES-JÚNIOR et al., 2020a; DA SILVA JUNIOR et al., 2020; LOPES-JÚNIOR et al., 2021; LOPES-JÚNIOR; SIQUEIRA; MACIEL, 2021; LOPES-JÚNIOR et al., 2022; PESSANHA et al., 2022).

Material Suplementar 3. Artigos completos excluídos (n = 19) da revisão sistemática com as justificativas.

Citação	Razões*
ARSHAD, A. et al., 2014	3
BARBER, M. D. et al., 2004	3
DAVIDSON, W. et al., 2004	4
DI CARLO, V. et al., 1999	2
GADE, J. et al., 2016	3
GUMPPER-FEDUS, K. et al., 2022	4
HAGER, E. D. et al., 2009	3
ISHERWOOD, J. et al., 2020	3
KLEK, S. et al., 2008	1
MACÁŠEK, J. et al., 2012	4
MARTIN II, R. C. G. et al., 2017	2
MATEJCIC, M. et al., 2018	4
MORALES, E. et al., 2007	4
MOSES, A. W. G. et al., 2004	3
NAKAMURA, K. et al., 2005	1
RAMALHO, R. et al., 2017	4
SHISHAVAN, N. G. et al., 2021	4
SUZUKI, D. et al., 2010	1
TURUNEN, A. W. et al., 2014	4

*Razões para excluir artigos completos: 1) População errada; 2) Intervenção com imunonutrição; 3) Desfecho primário; 4) Desenho do estudo

ARSHAD, A. et al. Restoration of mannose-binding lectin complement activity is associated with improved outcome in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous ω -3 fish oil. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 214-219, 2014.

BARBER, M. D. et al. Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. **Clinical science**, v. 106, n. 4, p. 359-364, 2004.

DAVIDSON, W. et al. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. **Clinical nutrition**, v. 23, n. 2, p. 239-247, 2004.

DI CARLO, V. et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. **Digestive surgery**, v. 16, n. 4, p. 320-326, 1999.

GADE, J. et al. The effect of preoperative oral immunonutrition on complications and length of hospital stay after elective surgery for pancreatic cancer—a randomized controlled trial. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 2, p. 225-233, 2016.

GUMPPER-FEDUS, K. et al. Altered Plasma Fatty Acid Abundance Is Associated with Cachexia in Treatment-Naïve Pancreatic Cancer. **Cells**, v. 11, n. 5, p. 910, 2022.

HAGER, E. D. et al. Multimodale komplementäre therapie des fortgeschrittenen pankreaskarzinoms. **Deutsche Zeitschrift für Onkologie**, v. 41, n. 01, p. 16-26, 2009.

ISHERWOOD, J. et al. Myeloid derived suppressor cells are reduced and T regulatory cells stabilised in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega 3. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 5, 2020.

KLEK, S. et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery—a prospective, randomized, controlled clinical trial. **Clinical nutrition**, v. 27, n. 4, p. 504-512, 2008.

MACÁŠEK, J. et al. Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters. **Nutrition and cancer**, v. 64, n. 7, p. 946-955, 2012.

MARTIN II, R. C. G. et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 43, n. 4, p. 772-779, 2017.

MATEJCIC, M. et al. Circulating plasma phospholipid fatty acids and risk of pancreatic cancer in a large European cohort. **International journal of cancer**, v. 143, n. 10, p. 2437-2448, 2018.

MORALES, E. et al. Food and nutrient intakes and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 61, n. 7, p. 641-649, 2007.

MOSES, A. W. G. et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. **British journal of cancer**, v. 90, n. 5, p. 996-1002, 2004.

NAKAMURA, K. et al. Influence of preoperative administration of ω -3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. **Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 639-649, 2005.

RAMALHO, R. et al. Omega-3 therapeutic supplementation in a patient with metastatic adenocarcinoma of the pancreas with muscle mass depletion. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 795-797, 2017.

SHISHAVAN, N. G. et al. Circulating plasma fatty acids and risk of pancreatic cancer: Results from the Golestan Cohort Study. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 1897-1904, 2021.

SUZUKI, D. et al. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. **Surgery**, v. 148, n. 3, p. 573-581, 2010.

TURUNEN, A. W. et al. Cancer incidence in a cohort with high fish consumption. **Cancer Causes & Control**, v. 25, n. 12, p. 1595-1602, 2014.

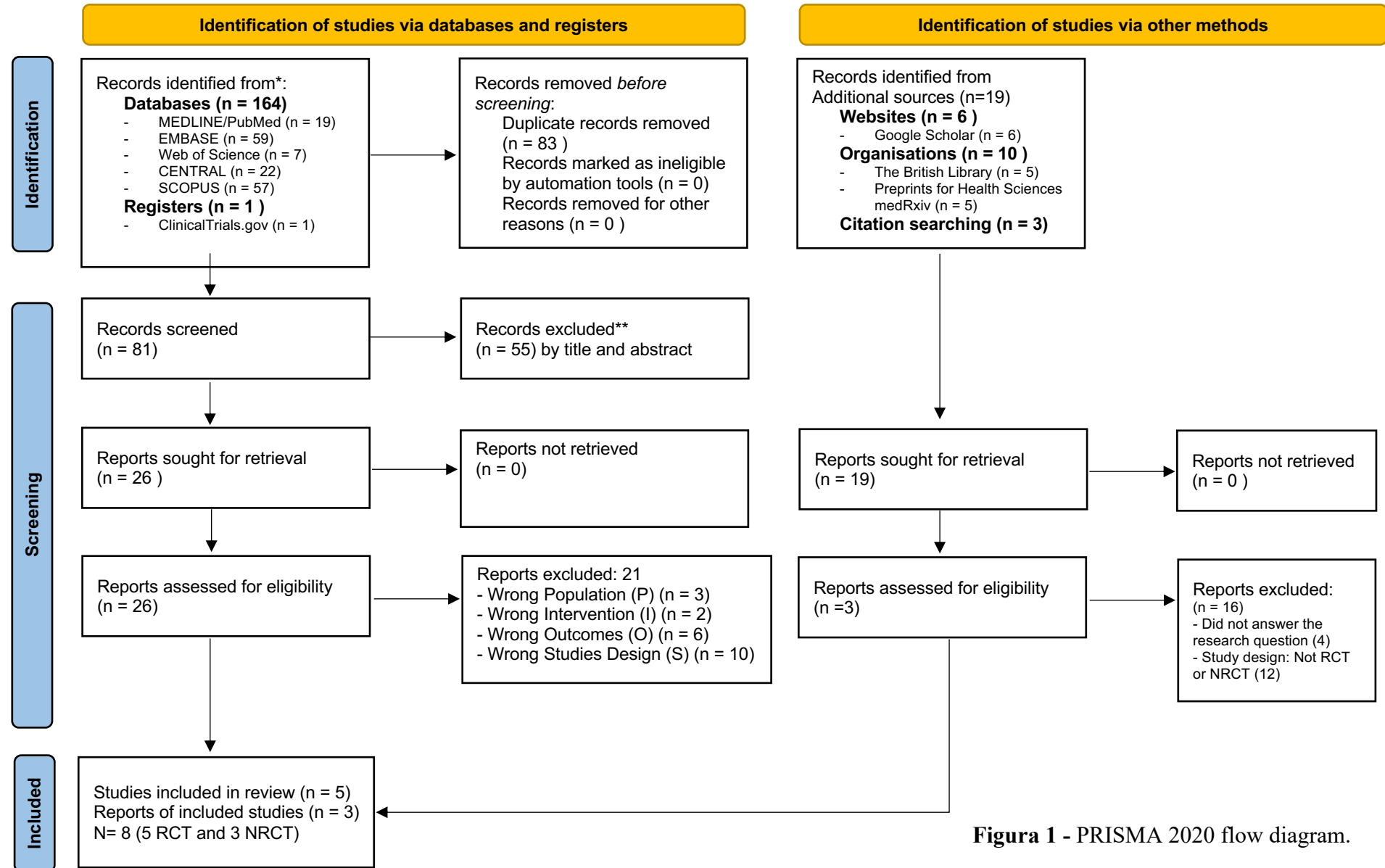


Figure 1 - PRISMA 2020 flow diagram.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Citation	Study design	Aim	Sample	type of nutritional supplement.	Protocol	Follow-up	Outcomes	Main Results	Conclusion	Evidence level*
Ashida et al. 2019 Japão	RCT	Investigar se dietas enterais pré-operatórias enriquecidas com suplemento de EPA pode reduzir a incidência de hipercitocinemia	GE: (11), média de idade = 64 (DP=11) GC: (9), média de idade = 69 (DP=6)	Líquida	GE: suplementação (600 kcal/dia) contendo 2,0 g/d de EPA + 1200 kcal de alimentação regular GC: dieta padrão isocalórica, isonitrogenada (600 kcal/d) sem EPA + 1200 kcal de alimentação regular	Suplementação por 7 dias no pré-operatório	Primários: concentração sérica de IL-6 pós-operatória Secundários: estado nutricional (albumina sérica, pré-albumina, transferrina e razão EPA/AA) pós-operatório e incidência de complicações infecciosas operatórias	Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada nos níveis sérios de IL-6 ($p = 0,68$), albumina sérica ($p = 0,56$), pré-albumina, transferrina ($p = 0,65$) e razão EPA/AA, após intervenção	A suplementação do EPA não teve impacto marcante na hipercitocinemia e no estado nutricional no pós-operatório	1B
Akita et al. 2019 Japão	RCT	Esclarecer a utilidade da suplementação enriquecida com EPA durante quimiorradioterapia neoadjuvante	GE: (31), média de idade = 67,8 (DP=10,7) GC: (31), média de idade = 66,4 (DP=9,8)	Líquida	GE: 2 frascos (440 mL) (560 kcal) com EPA (Prosure®; Abbott Japão) por dia + dieta normal + 3 consultas nutricionais (antes, 3 semanas e após a radioterapia). GC: Dieta normal + 3 consultas nutricionais (antes, 3 semanas e após a radioterapia).	Durante quimiorradioterapia neoadjuvante (cerca de 5 semanas)	Primários: razão pós/pré da massa muscular esquelética e PMA cm^2 Secundários: parâmetros nutricionais (pré-albumina sérica, albumina sérica, IMC e contagem de linfócitos)	Apenas 45,2% dos pacientes do GE consumiram mais de 50% do suplemento com EPA. Nenhuma diferença significativa nos parâmetros nutricionais e na relação pós-pré da massa muscular esquelética foi observada. Porém, os pacientes que consumiram 50% do suplemento apresentaram valores significativamente melhor do que o GC. A razão PMA pós/pré foi significativamente maior no GE.	A suplementação com EPA pode potencialmente melhorar o estado nutricional do paciente com câncer de pâncreas sob quimiorradioterapia neoadjuvante	1B
Werner et al. 2017 Alemanha	RCT	Comparar a suplementação de MPL e FO de baixa dosagem, com a mesma quantidade de ômega-3, na estabilização do peso e apetite	GE FO: (18), média de idade = 70,3 (DP=8,24) GE MPL: (15), média de idade =	Cápsula	GE FO: cápsula de 500mg 3x ao dia: 60% FO, 40% MCT (6,9 g/100 g EPA e 13,6 g/100 g DHA) GE MPL: cápsula de 500mg 3x ao dia: 35% ácidos graxos	Durante quimioterapia, radioterapia, cuidado paliativo; 6 semanas	Primário: mudança do peso e apetite Secundário: estado nutricional e qualidade de vida	Estabilização do apetite GE FO ($p=0,02$) e GE MPL ($p=0,05$). Estabilização do peso GE FO ($p=0,001$) e GE MPL ($p=0,003$). Aumento significativo de EPA nos triglicerídeos plasmáticos do GE FO	A administração de ômega-3 como FO ou MPL são altamente aceitos, resultaram em estabilização do peso e apetite, e refletiu no aumento do ômega-3 nos lipídios plasmáticos. No entanto, o MPL foi melhor	1B

			71,3 (DP=7,51)		ômega-3 fosfolipídios (principalmente fosfatidilcolina) + 65% lipídios neutros (8,5 g/100 g EPA e 12,3 g/100 g DHA); Dose final de ômega- 3 foi de 300 mg/dia em ambos os grupos			(p=0,001) e GE MPL (p=0,01)	tolerado e teve maior aceitação no grupo de estudo. Em ambos os grupos não houve mudanças significativas na qualidade de vida após 6 semanas.	
Bauer et al. 2005 (Austrália)	RCT	Avaliar o efeito da adesão à prescrição nutricional de um suplemento nutricional oral com ômega-3 e denso em proteína e energia	GE: (87), média de idade = 66,87 (DP=1,0) GC MPL: (98), média de idade = 68,37 (DP=1,1)	Líquida	GE: 2 latas/dia de um suplemento nutricional rico em proteínas e energia + ácidos graxos ômega-3 (1,1 g EPA). GC: suplemento de controle isocalórico e isonitrogenado sem ácidos graxos ômega-3. Consumir 1,5 latas/dia (465 kcal e 24 g de proteína) para os dois grupos.	Durante 8 semanas	Primário: composição corporal e ingestão alimentar Secundário: qualidade de vida	Houve diferença significativa na ingestão de energia e proteína entre os pacientes do GE em comparação ao GC (p<0.05). O GE teve aumento do peso em 0,5 kg em comparação ao GC que diminuiu 0,7 kg.	A adesão à prescrição de um suplemento oral de ômega-3 denso em proteína e energia melhorou os resultados relacionados ao estado nutricional dos pacientes com câncer de pâncreas	1B
Fearon et al. 2003 Multicêntric o (Reino Unido, Holanda, Canadá, Itália, Bélgica e Austrália)	RCT	Comparar um suplemento denso de proteína e energia enriquecido com ômega-3 com um suplemento isocalórico e isonitrogenado	GE: (95) média de idade = 67 (DP=1,0) GC: (105) média de idade = 67 (DP=1,0)	Líquida	GE: 2 latas/dia do suplemento denso de proteína e energia enriquecido com ômega-3 (480 ml, 620 kcal, 32 g de proteína e 2,2 g EPA) GC: 2 latas/dia do suplemento (480 ml, 620 kcal, 32 g de proteína) sem EPA	Durante 8 semanas	Primário: Peso, massa corporal magra e ingestão alimentar Secundário: qualidade de vida	Quando comparado com as taxas de perda no início do estudo, houve uma atenuação significativa de peso e perda de massa corporal magra em ambos os grupos de estudo em quatro e oito semanas (p<0,001 para todas as comparações de grupo).	Na dose média tomada, o enriquecimento com EPA não forneceu uma vantagem terapêutica e ambos os suplementos foram igualmente eficazes em interromper a perda de peso. A análise post hoc de dose resposta sugere que, se tomado em quantidade suficiente, apenas o suplemento rico em EPA resulta em ganho de peso e massa magra. O ganho de peso foi associado à melhora da qualidade de vida (p<0,01) apenas no GE.	1B
Barber et al. 2001	NRCT	Examinar o efeito de um suplemento nutricional enriquecido com óleo de peixe em	GE: (20) Mediana de idade = 62 (min/máx: 51-75)	Líquida	GE: 2 latas/dia suplemento enriquecido com óleo de peixe (2,2g de EPA e 0,96g de DHA)	Durante 3 semanas	Primário: peso Secundário: concentrações	Queda significativa na produção de IL-6 (p = 0,015), aumento na concentração sérica de insulina (p = 0,0064),	Vários mediadores do catabolismo na caquexia foram modulados pela administração de um	2B

Glasgow, UK		vários mediadores que se acredita desempenharem um papel na caquexia do câncer					séricas de interleucina IL-6, TNF- α , cortisol, insulina e leptina	queda na razão cortisol/insulina ($p = 0,0084$) e essas mudanças ocorreram em associação com o ganho de peso (mediana 1 kg, $p = 0,024$)	suplemento nutricional enriquecido com óleo de peixe em pacientes com câncer pancreático, o que pode explicar a reversão da perda de peso nesses pacientes	
Wigmore et al. 2000 Escócia, UK	NRCT	Avaliar a aceitabilidade e os efeitos da suplementação oral com EPA de alta pureza em pacientes com câncer pancreático avançado em perda de peso	GE: (26), Mediana de idade = 56 (min/máx: 39-75)	Cápsula	GE: cápsula contendo 500 mg de EPA	EPA a 1g/dia na 1ª semana, 2g/dia na 2ª semana, 4g/dia na 3ª semana e 6g/dia em diante	Peso e composição corporal	A suplementação foi bem tolerada. Após suplementação o peso manteve-se estável. Após 4 semanas de suplementação com EPA, os pacientes tiveram um ganho de peso mediano de 0,5 kg ($p=0,0009$ vs. taxa de perda de peso no início do estudo), e essa estabilização do peso persistiu durante o período de estudo de 12 semanas.	O EPA é bem tolerado, pode estabilizar o peso em pacientes com câncer pancreático caquético e deve ser testado como agente anticaquético em ECR	2B
Barber et al. 1999 Escócia, UK	NRCT	Determinar os efeitos da administração de um suplemento nutricional contendo óleo de peixe rico em EPA nos níveis de resposta proteica de fase aguda	GE: (18) Mediana de idade = 64 (min/máx: 56-66) GC: (18) Mediana de idade = 60 (min/máx: 54-70) GC saudáveis: (6) Mediana de idade = 54 (min/máx: 50-56)	Líquida	GE: 2 latas/dia suplemento enriquecido com óleo de peixe (2,18g de EPA e 0,92g de DHA) em um volume de 480 ml GC: suporte completo sem a suplementação do EPA e DHA	Durante 3 semanas	Primário: Proteína de fase aguda positiva e negativa Secundário: peso	Aumento da transferrina no GE ($p=0.048$). No GC houve redução na albumina, transferrina e pré-albumina ($p=0.016$). Em pacientes recebendo tratamento de suporte total houve aumento na concentração positiva de PCR ($p=00013$) e redução na concentração de albumina, pré-albumina e transferrina ($p=0,012$; $p=0,0048$ e $p= 0,038$ respectivamente). O GE ganhou em média 1 kg e o GC perdeu em média 2,8 kg de peso corporal	A PCR de fase aguda pode ser estabilizada pela administração de um suplemento nutricional enriquecido com óleo de peixe. Isso pode ter implicações na redução da atrofia nesses pacientes	1B

Abreviações: RCT: Randomised Controlled Trial; NRCT: Nonrandomised Controlled Trial; GE: grupo experimental; GC: grupo controle; DP: Desvio Padrão; IL-6: Interleucina-6; EPA: ácido eicosapentaenóico; DHA: ácido docosahexaenóico; AA: ácido araquidônico; IMC: índice de massa corpórea; PMA: cm² área do músculo psoas maior bilateral; MPL: fosfolipídios marinhos; FO: óleo de peixe; MCT: triglicerídeos de cadeia média; PCR: proteína C reativa; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; *Oxford Centre for Evidence-based Medicine levels of evidence.

(A)

Study	RISK-OF-BIAS DOMAINS*					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall Risk
Ashida et al. 2019	+	+	+	+	+	+
Akita et al. 2019	-	-	+	-	+	X
Werner et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Bauer et al. 2005	+	+	+	+	+	+
Fearon et al. 2003	+	+	+	+	+	+

*Domains: D1: Bias due to randomization; D2: Bias due to deviation from intended interventions; D3: Bias due to missing data; D4: Bias due to outcome measurement; D5: Bias due to selections of reported results.

X High
 - Some Concerns
 + Low

(B)

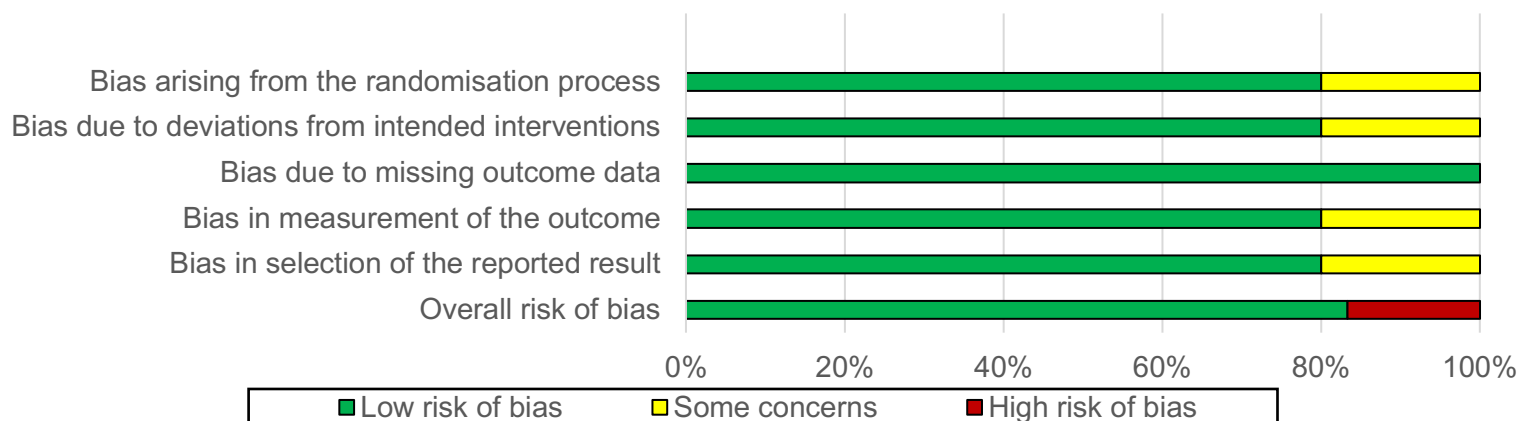


Figura 2. Summary of Risk-of-bias judgements of RCTs included according to RoB 2.

A) Internal validity and risk of bias assessment of clinical trials according to the RoB 2. B) Percentage of risk of bias among trials by domains of the RoB 2. Plus symbol (+) indicates low risk of bias; negative symbol (-) indicates some concerns; (X) indicates high risk of bias.

	*Domains ROBINS-I							Overall judgment ROBINS-I
Study	Confounding bias	Participant selection bias	Classification of intervention bias	Bias due to intervention deviations	Incomplete data bias	Outcome measurement bias	Selective outcome reporting bias	
Barber et al. 2001	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Wigmore et al. 2000	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Barber et al. 1999	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate

*Acronyms:**ROBINS-I, Risk of Bias In Non-randomized Studies.⁽⁴¹⁾ ** The global judgement of ROBINS-I is systematized and attributed as follows: a) Low risk of bias, in which the study is comparable to a well-designed randomized trial (the study is considered as low risk of bias for all domains); b) Moderate risk of bias – the study is consistent with a non-randomized study design, but cannot be considered comparable to a well-designed randomized study (in this case, the study is considered as low or moderate risk of bias for all domains); c) Serious risk of bias – the study has some important problems (the study is considered as low or moderate risk of bias for most domains, but presents serious risk of bias in at least one of the domains); d) Critical risk of bias – the study is too problematic to provide any evidence (the study is considered as critical risk of bias in at least one domain); e) No information – when no information is available to provide grounds to any judgment of risk of bias (missing information on one or more domains)⁽⁴¹⁾.

Figure 3. Evaluation by consensus of ROBINS-I between two reviewers per bias domain

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, alguns pontos fortes podem ser destacados, como sua abordagem sistemática com alta conformidade com a lista de verificação PRISMA 2020, a alta transparência metodológica especialmente na estratégia de busca avançada, publicação prévia do protocolo do estudo em jornal líder e revisado por pares e avaliação do risco de viés por meio das ferramentas atuais e revisadas da Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2022). Porém, não foi possível realizar uma meta-análise dos dados devido à heterogeneidade dos estudos. A qualidade moderada dos estudos quase-experimentais também é um fator limitante, embora 80% dos ECRs incluídos tenham baixo risco de viés e tenham sido muito bem relatados. No entanto, esta revisão acrescenta novas informações à literatura, pois resume as evidências disponíveis especificamente deste suplemento para pacientes com neoplasias pancreáticas.

Em conclusão, as evidências apresentadas indicam que a suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer de pâncreas é segura, bem tolerada e benéfica, devido à estabilização ou aumento do peso corporal, queda na produção de IL-6, queda na razão cortisol/insulina e estabilização do PCR e essas mudanças ocorreram em associação com melhora do apetite e redução do nível de biomarcadores de inflamatórios.

No entanto, ECR mais bem desenhados com baixo risco de viés ainda são necessários para confirmar os resultados e estabelecer uma dosagem eficaz desta suplementação em pacientes com câncer pancreático, bem como elucidar também o impacto no ganho de massa magra e avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS

- AHRENDT, S. A.; PITT, H. A. Surgical management of pancreatic cancer. **Oncology (Williston Park, NY)**, v. 16, n. 6, p. 725-34; discussion 734, 736, 2002.
- AKITA, H. et al. The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 33, p. 148-153, 2019.
- ARENDS, J. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. **ESMO open**, v. 6, n. 3, 2021.
- ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11-48, 2017.
- ASHIDA, R. et al. The impact of preoperative enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid on postoperative hypercytokinemia after pancreatoduodenectomy: the results of a double-blinded randomized controlled trial. **Digestive Surgery**, v. 36, n. 4, p. 348-356, 2019.
- ASHTON-PROLLA, P. Hereditary cancer syndromes: Opportunities and challenges. In: **BMC proceedings**. BioMed Central, 2013. p. 1-3.
- AUCOIN, M. et al. Fish-derived omega-3 fatty acids and prostate cancer: a systematic review. **Integrative cancer therapies**, v. 16, n. 1, p. 32-62, 2017.
- AUNE, D. et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. **Annals of oncology**, v. 23, n. 4, p. 843-852, 2012.
- AZRAD, M.; TURGEON, C.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Current evidence linking polyunsaturated fatty acids with cancer risk and progression. **Frontiers in oncology**, v. 3, p. 224, 2013.
- BACHMANN, Jeannine et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 12, p. 1193-1201, 2008.
- BALLEHANINNA, U. K.; CHAMBERLAIN, R. S. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. **Journal of gastrointestinal oncology**, v. 3, n. 2, p. 105, 2012.
- BARBER, M. D. et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. **British journal of cancer**, v. 81, n. 1, p. 80-86, 1999.
- BARBER, M. D. et al. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. **The Journal of nutrition**, v. 129, n. 6, p. 1120-1125, 1999.

BARBER, M. D. et al. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. **Nutrition and cancer**, v. 40, n. 2, p. 118-124, 2001.

BAUER, J. et al. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 6, p. 998-1004, 2005.

BEN, Q. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. **European journal of cancer**, v. 47, n. 13, p. 1928-1937, 2011.

BLACKFORD, A. L. et al. Recent trends in the incidence and survival of stage 1A pancreatic cancer: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 112, n. 11, p. 1162-1169, 2020.

BOECK, S. et al. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. **Oncology**, v. 70, n. 4, p. 255-264, 2006.

BOUTIN, R. D. et al. "Sarcopenia: current concepts and imaging implications." **American Journal of Roentgenology**, v. 205, n. 3, p. W255-W266, 2015.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

BRUNE, K. A. et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 2, p. 119-126, 2010.

BUDOWSKI, P. ω 3-Fatty acids in health and disease. **Aspects of Human Nutrition**, v. 57, p. 214-274, 1988.

CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. **Nutrients**, v. 2, n. 3, p. 355-374, 2010.

CARLOS LOPES-JÚNIOR, L. et al. Effectiveness of traditional Chinese acupuncture versus sham acupuncture: a systematic review. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 24, 2016.

CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49-64, 2017.

CEDERHOLM, T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 10, n. 1, p. 207-217, 2019.

CLINTON, S. K.; GIOVANNUCCI, E. L.; HURSTING, S. D. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. **The Journal of nutrition**, v. 150, n. 4, p. 663-671, 2020.

CONROY, T. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. **New England journal of medicine**, v. 364, n. 19, p. 1817-1825, 2011.

CORONHA, A. L.; CAMILO, M. E.; RAVASCO, P. A. IMPORTÂNCIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NO DOENTE ONCOLÓGICO. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, 2011.

CORSETTO, P. A. et al. ω -3 long chain polyunsaturated fatty acids as sensitizing agents and multidrug resistance revertants in cancer therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 12, p. 2770, 2017.

COUCH, F. J. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 16, n. 2, p. 342-346, 2007.

CUNHA, M. S. et al. Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care. **Nutrition**, v. 51, p. 98-103, 2018.

DA SILVA JUNIOR, F. J. G. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health of young people and adults: a systematic review protocol of observational studies. **BMJ open**, v. 10, n. 7, p. e039426, 2020.

DEANS, D. A. C. et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. **British journal of cancer**, v. 100, n. 1, p. 63-69, 2009.

DEWYS, William D. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. **The American journal of medicine**, v. 69, n. 4, p. 491-497, 1980.

DUELL, E. J. et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). **Annals of oncology**, v. 23, n. 11, p. 2964-2970, 2012.

EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of surgical oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471-1474, 2010.

EMANUEL, A. et al. Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review. **Cancers**, v. 14, n. 9, p. 2212, 2022.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: a new definition. **Clinical nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793-799, 2008.

FEARON, K. C. H. et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. **Gut**, v. 52, n. 10, p. 1479-1486, 2003.

FEARON, K. C. H. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The lancet oncology**, v. 12, n. 5, p. 489-495, 2011.

FEARON, K. C. H. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 21, p. 3401-3407, 2006.

FERLAY, J.; PARTENSKY, C.; BRAY, F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. **Acta oncologica**, v. 55, n. 9-10, p. 1158-1160, 2016.

FERRUCCI, L. M. et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: a pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 11, p. 1729-1734, 2011.

FLÓRIA-SANTOS, M. et al. Self-reported cancer family history is a useful tool for identification of individuals at risk of hereditary cancer predisposition syndrome at primary care centers in middle-income settings: a longitudinal study. **Genetics and molecular biology**, v. 39, p. 178-183, 2016.

FREITAS, R. D. S.; CAMPOS, M. M. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 945, 2019.

GILLILAND, T. M. et al. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 243, 2017.

GONÇALVES, C. A. et al. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. **BMJ open**, v. 9, n. 7, p. e026975, 2019.

GORJAO, R. et al. New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. **Pharmacology & therapeutics**, v. 196, p. 117-134, 2019.

GUERRA, R. S. et al. Análise comparativa do rastreamento de desnutrição e ferramentas diagnósticas como preditores de custos de internação. **J Hum Nutr Diet**, v. 29, n. 2, p. 165-173, 2016.

HESS, L. M. et al. Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic oncology**, v. 107, n. 2, p. 260-265, 2007.

HIGGINS, J. PT et al. (Ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). **Cochrane**. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

HINESTROSA, J. P. et al. Early-stage multi-cancer detection using an extracellular vesicle protein-based blood test. **Communications medicine**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2022.

HORIE, L. M. et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. **Braspen Journal**, v. 34, Supl 3, p. 2–32, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: Incidência Nacional de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 07 mar 2023.

IODICE, S. et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. **Langenbeck's archives of surgery**, v. 393, n. 4, p. 535-545, 2008.

KATZ, A. et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with carcinoma of the pancreas treated with radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 41, n. 2, p. 393-396, 1998.

KHALAF, N. et al. Burden of pancreatic cancer: from epidemiology to practice. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 876-884, 2021.

KLEEFF, J. et al. Pancreatic cancer. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-22, 2016.

KLEIN, A. P. et al. Familial pancreatic cancer. **Cancer journal (Sudbury, Mass.)**, v. 7, n. 4, p. 266-273, 2001.

KLEIN, A. P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 7, p. 493-502, 2021.

LATENSTEIN, A. E. et al. Cachexia, dietetic consultation, and survival in patients with pancreatic and periampullary cancer: A multicenter cohort study. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 24, p. 9385-9395, 2020.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Cost-effectiveness of home care services versus hospital care for pediatric patients worldwide: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 101, n. 41, p. e30993, 2022a.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Efficacy of the complementary therapies in the management of cancer pain in palliative care: A systematic review. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 28, 2020a.

LOPES-JUNIOR, L. C. et al. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission: a systematic review of cohort studies. **Pediatric critical care medicine**, v. 19, n. 1, p. e58-e67, 2018.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. **BMJ**, v. 371, 2020b.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Non-pharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: an integrative review. **European Journal of Cancer Care**, v. 25, n. 6, p. 921-935, 2016.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis protocol. **PloS one**, v. 17, n. 9, p. e0273411, 2022b.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in palliative care in pediatric oncology: a systematic review. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, 2021.

LOPES-JÚNIOR, L. C.; SIQUEIRA, P. C.; MACIEL, E. L. N. School reopening and risks accelerating the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis protocol. **PloS one**, v. 16, n. 11, p. e0260189, 2021.

LOPES-JÚNIOR, L. C. et al. Effectiveness of mass testing for control of COVID-19: a systematic review protocol. **BMJ open**, v. 10, n. 8, p. e040413, 2020c.

LOPES-JÚNIOR, L. C.; BOMFIM, E.; FLÓRIA-SANTOS, M. Genetics and Genomics Teaching in Nursing Programs in a Latin American Country. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 7, p. 1128, 2022.

LUNDIN, J. et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. **British journal of cancer**, v. 69, n. 3, p. 515-519, 1994.

MACDONALD, D. J. et al. Perception of cancer causes and risk, family history and preventive behaviors of users in oncogenetic counseling. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, p. 377-384, 2013.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2018.

MCKENZIE, J. E. and BRENNAN, S. E. Chapter 12. Synthesizing and presenting findings using other methods. In: Higgins J, Thomas J, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. **Hoboken**, NJ: Wiley-Blackwell, 2021

METHLEY, A. M. et al. PICO, PICOS e SPIDER: um estudo comparativo de especificidade e sensibilidade em três ferramentas de busca para revisões sistemáticas qualitativas. **BMC health services research**, v. 14, n. 1, pág. 1-10, 2014.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154-159, 2010.

MUSCARITOLI, M. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 2898-2913, 2021.

NI, J; ZHANG, L. Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments. **Cancer management and research**, v. 12, p. 5597, 2020.

NUNES, M. D. R. et al. Interventions minimizing fatigue in children/adolescents with cancer: an integrative review. **Journal of Child Health Care**, v. 22, n. 2, p. 186-204, 2018.

OH, H. et al. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 103, n. 1, p. 229-239, 2008.

OLSON, S. H. et al. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. **Pancreas**, v. 45, n. 7, p. 986, 2016.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016.

OXFORD CEBM LEVELS OF EVIDENCE WORKING GROUP et al. " The Oxford 2011 Levels of Evidence." **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine**. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, 2011.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2021.

PESSANHA, R.M. et al. Use of family history taking for hereditary neoplastic syndromes screening in primary health care: a systematic review protocol. **PloS one**, v. 17, n. 7, p. e0271286, 2022.

PIRES, L.B.C.; SALAROLI, L.B.; LOPES-JÚNIOR, L.C. Effect of omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: A protocol for systematic review of clinical trials. **Medicine**, v. 101, n. 50, p. e31262, 2022. doi: 10.1097/MD.00000000000031262.

POPAY, J. et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. **A product from the ESRC methods programme Version**, v. 1, n. 1, p. b92, 2006.

PRADO, C. M., et al. "Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact." **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 2, p. 188-198, 2016.

PRADO, C. M.; PURCELL, S. A.; LAVIANO, A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 11, n. 2, p. 366-380, 2020.

ROBSON, M. E. et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 5, p. 893-901, 2010.

ROSE, D. P.; CONNOLLY, J. M. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. **Pharmacology & therapeutics**, v. 83, n. 3, p. 217-244, 1999.

RYAN, D. P.; HONG, T. S.; BARDEESY, N. Pancreatic adenocarcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 11, p. 1039-1049, 2014.

SARHILL, N. et al. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. **Supportive care in cancer**, v. 11, n. 10, p. 652-659, 2003.

SEGURA, A. et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 5, p. 801-814, 2005.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, v. 349, 2015.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K.D.; FUCHS, H.E.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2022. **CA Cancer J Clin**, v. 72, p. 7-33, 2022.

SIMÕES, J. C. Câncer: estadiamento & tratamento. In: **Câncer: estadiamento & tratamento**. 2018.

STERNE, J. AC. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **bmj**, v. 366, 2019.

STERNE, J. AC. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **bmj**, v. 355, 2016.

SU, G. H. et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. **The American journal of pathology**, v. 154, n. 6, p. 1835-1840, 1999.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TAKIKAWA, T. et al. Clinical features and prognostic impact of asymptomatic pancreatic cancer. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2022.

TAMAI, M. et al. Selective deletion of adipocytes, but not preadipocytes, by TNF- α through C/EBP- and PPAR γ -mediated suppression of NF- κ B. **Laboratory investigation**, v. 90, n. 9, p. 1385-1395, 2010.

TAN, S. E.; SATAR, N. F. A.; MAJID, H. A. Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment—A Systematic Review. **Frontiers in nutrition**, v. 9, 2022.

TAO, X.; ZHOU, Q.; RAO, Z. Efficacy of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Lung Cancer Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy: A Meta-Analysis. **International Journal of Clinical Practice**, v. 2022, 2022.

TUCA, A.; JIMENEZ-FONSECA, P.; GASCÓN, P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 88, n. 3, p. 625-636, 2013.

VINCENT, A. et al. Pancreatic cancer. **The lancet**, v. 378, n. 9791, p. 607-620, 2011.

VON H., Daniel D. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 18, p. 1691-1703, 2013.

WANG, Y. et al. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2016.

WEI, L.; WU, Z.; CHEN, Y. Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids—an update. **Cancer Letters**, v. 526, p. 193-204, 2022.

WERNER, K. et al. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil—a randomized controlled double-blind trial. **Lipids in health and disease**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2017.

WIGMORE, S. J. et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. **Nutrition and cancer**, v. 36, n. 2, p. 177-184, 2000.

WOLFGANG, C. L. et al. Recent progress in pancreatic cancer. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 63, n. 5, p. 318-348, 2013.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Continuous Update Project Expert Report 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Joint Consultation: fats and oils in human nutrition. **Nutr Rev**, v. 53, n. 7, p. 202-5, 1995.

YU, J. et al. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017.

ZENG, S. et al. Chemoresistance in pancreatic cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 18, p. 4504, 2019.

ZHANG, Q. et al. Pancreatic cancer epidemiology, detection, and management. **Gastroenterology research and practice**, v. 2016, 2016.

APÊNDICE 1. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item	Reported on Page #
ADMINISTRATIVE INFORMATION			
Title:			
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review	1
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	N/A
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number	2
Authors:			
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	1
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	1
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	N/A
Support:			
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review	9
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	9
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	9
INTRODUCTION			
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	3-4
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	4
METHODS			
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	5-6
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage	5-6
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	6

Study records:			
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	6-7
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)	7
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	6-7
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	7
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	7
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	7
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised	7-8
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)	7-8
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	7-8
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	8
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)	N/A
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)	N/A

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

APÊNDICE 2. Search Strategy Protocol.

May 13, 2022

A Systematic Reviews following the PRISMA 2020 checklist (Page et al., 2021) as well as the Cochrane Handbooks for Systematic Reviews.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, v. 372, 2021.

Research: Effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: a systematic review

Authors: Luciana Bicalho Cevolani Pires - luciana.c.pires@edu.ufes.br

Profa. Dra. Luciane Bresciani

Prof. Dr. Luis Carlos Lopes Junior - corresponding author

Systematic Review of Intervention Studies

May 13th 2022

The search strategy was held on **5 databases**:

MEDLINE/PubMed (*MeSH Terms)
CENTRAL Cochrane (s/ descritores controlados)
EMBASE (Emtree terms)
Web of Science (s/ descritores controlados)
SCOPUS (não possui descritores controlados)

Register

ClinicalTrials. Gov
WHO International Clinical Trials Registry Platform

Additional sources

Organizations:

The British Library (UK)

Repositórios de pre-prints -
PREPRINTS [medRXiv]

Websites: Google Scholar

The Boolean Operators used
were:

AND

OR

In order to avoid “noise” [Title/Abstract] [ti/ab] for search strategy

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources

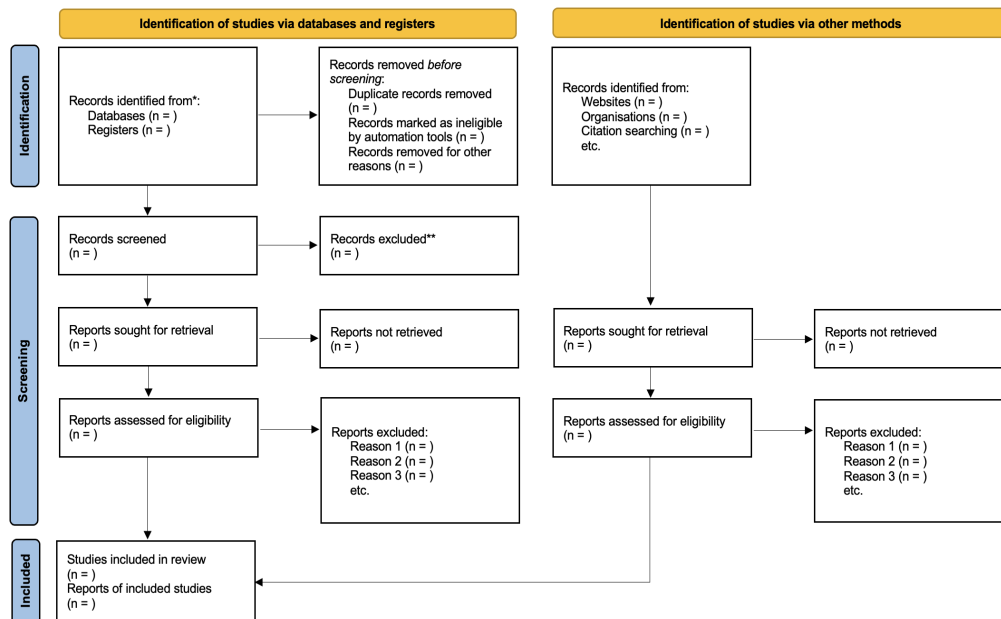


Figura 2. PRISMA Flowchat

PICOS Strategy

Acronym	Definition	Description
P	Patient/Population	Patients [> 18y.o] with pancreatic cancer diagnosis
I	Intervention	Omega-3 Supplementation
C	Control or Comparison	placebo
O	Outcomes	Primary outcomes: Nutritional status
S	Study Design	Randomized Clinical Trials (RCTs) and Non-R Randomized Clinical Trials (Quasi-experimental studies)

Table 1. Description of the PICOS strategy for the elaboration of the research question.

According to the PICOS strategy, our research **PURPOSE** or **QUESTION** is:

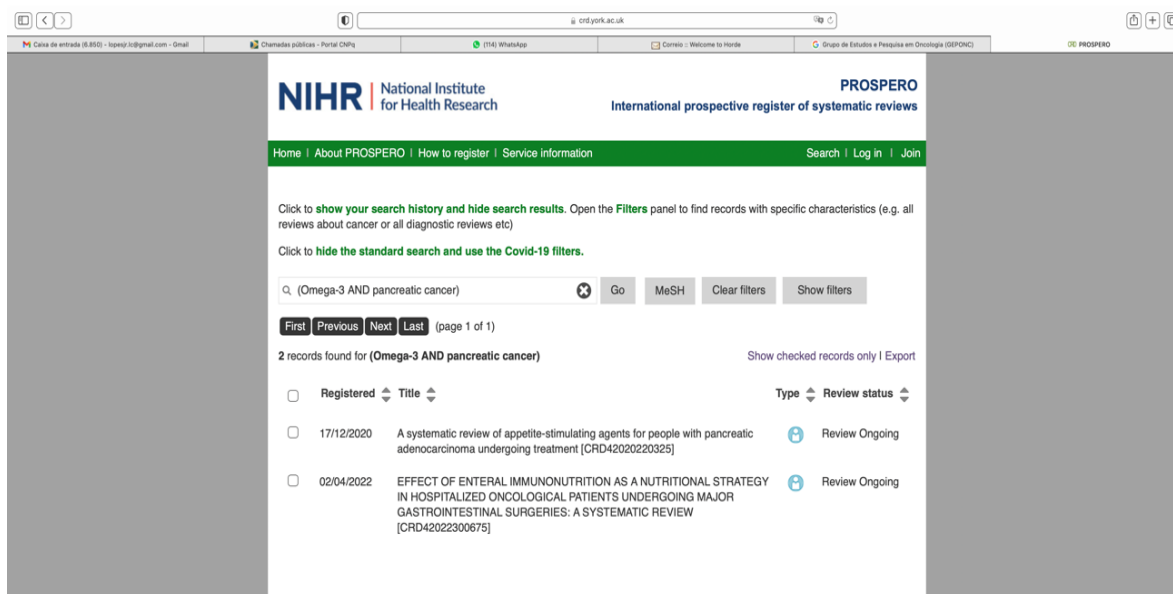
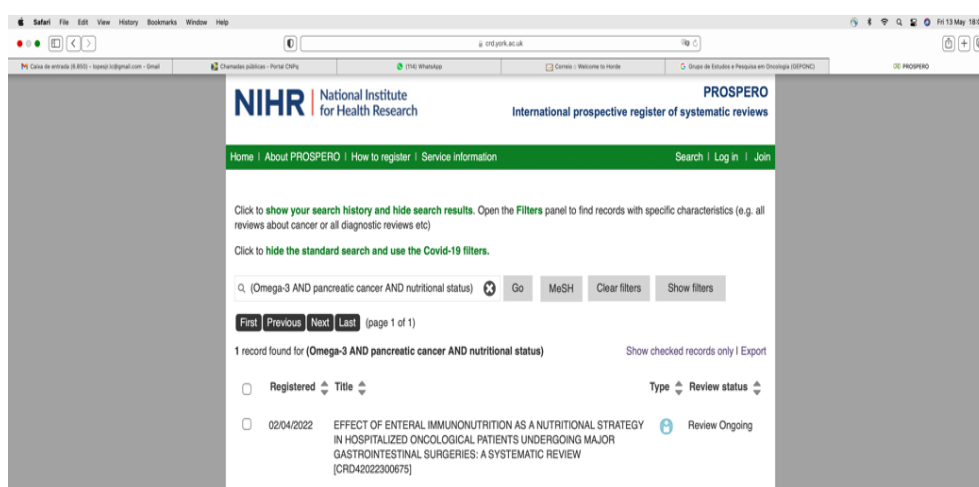
"What is the effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer?"

Purpose

To synthesize and critically evaluate the available evidence from clinical trials on the effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer

Checking Register on PROSPERO/UK:

(Omega-3 AND pancreatic cancer AND nutritional status)



Looking for keywords and indexed terms [MeSH terms]

Acronym	Definition	Description
P	Patient/Population	Patients [> 18y.o] with pancreatic cancer diagnosis
I	Intervention	Omega-3 Supplementation
C	Control or Comparison	placebo
O	Outcomes	Primary outcomes: Nutritional status
S	Study Design	Randomized Clinical Trials (RCTs) and Non-R Randomized Clinical Trials (Quasi-experimental studies)

P	Patient/Population	Patients [> 18y.o] with pancreatic cancer diagnosis
---	--------------------	---

#1 **Adult** [MeSH Terms]

A person having attained full growth or maturity. Adults are of 19 through 44 years of age. For a person between 19 and 24 years of age, **YOUNG ADULT** is available.

Year introduced: 1966

Entry Terms {synonyms}:

- Adults

Young Adult [MeSH Terms]

A person between 19 and 24 years of age.

Year introduced: 2009

Entry Terms {synonyms}:

- Adult, Young
- Adults, Young
- Young Adults

Middle Aged [MeSH Terms]

An adult aged 45 - 64 years.

Year introduced: 2004(1966)

Entry Terms {synonyms}:

- Middle Age

Aged [MeSH Terms]

A person 65 through 79 years of age. For a person older than 79 years, **AGED**, 80 AND OVER is available.

Year introduced: 1966

Entry Terms: synonyms}:

- Elderly

Aged, 80 and over [MeSH Terms]

Persons 80 years of age and older.

Year introduced: 1987

Entry Terms {synonyms}:Oldest Old

Pancreatic Neoplasms [MeSH Terms]

Tumors or cancer of the PANCREAS. Depending on the types of ISLET CELLS present in the tumors, various hormones can be secreted: GLUCAGON from PANCREATIC ALPHA CELLS; INSULIN from PANCREATIC BETA CELLS; and SOMATOSTATIN from the SOMATOSTATIN-SECRETING CELLS. Most are malignant except the insulin-producing tumors (INSULINOMA).

Entry Terms {synonyms}:

- Neoplasm, Pancreatic
- Pancreatic Neoplasm
- Pancreas Neoplasms
- Neoplasm, Pancreas
- Neoplasms, Pancreas
- Pancreas Neoplasm
- Neoplasms, Pancreatic
- Cancer of Pancreas
- Pancreas Cancers
- Pancreas Cancer
- Cancer, Pancreas

- Cancers, Pancreas
- Pancreatic Cancer
- Cancer, Pancreatic
- Cancers, Pancreatic
- Pancreatic Cancers
- Cancer of the Pancreas

Pancreatic cancer, adult [Supplementary Concept]

Date introduced: August 25, 2010

MeSH Unique ID: C535836

Entry Terms {synonyms}:

#P:

#1: ("Adult" [MeSH Terms] OR "Adults" [Title/Abstract] OR "Young Adult" [MeSH Terms] OR "Adult, Young" [Title/Abstract] OR "Adults, Young" [Title/Abstract] OR "Young Adults" [Title/Abstract] OR "Middle Aged" [MeSH Terms] OR "Middle Age" [Title/Abstract] OR "Aged" [MeSH Terms] OR "Elderly" [Title/Abstract] OR "Aged, 80 and over" [MeSH Terms] OR "Oldest Old" [Title/Abstract])

#2: ("Pancreatic Neoplasms" [MeSH Terms] OR "Neoplasm, Pancreatic" [Title/Abstract] OR "Pancreatic Neoplasm" [Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms" [Title/Abstract] OR "Neoplasm, Pancreas" [Title/Abstract] OR "Neoplasms, Pancreas" [Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm" [Title/Abstract] OR "Neoplasms, Pancreatic" [Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas" [Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers" [Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer" [Title/Abstract] OR "Cancer, Pancreas" [Title/Abstract] OR "Cancers, Pancreas" [Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer" [Title/Abstract] OR "Cancer, Pancreatic" [Title/Abstract] OR "Cancers, Pancreatic" [Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas" [Title/Abstract] OR "Pancreatic cancer, adult" [Title/Abstract])

I	Intervention	Omega-3 Supplementation
----------	---------------------	-------------------------

Fatty Acids, Omega-3 [MeSH Terms]

A group of unsaturated fatty acids occurring mainly in fish oils, with three double bonds at particular positions in the hydrocarbon chain.

Year introduced: 1990

Entry Terms {synonyms}:

- Omega-3 Fatty Acid
- Acid, Omega-3 Fatty

- Fatty Acid, Omega-3
- Omega 3 Fatty Acid
- Omega-3 Fatty Acids
- n-3 Oil
- Oil, n-3
- n 3 Oil
- n3 Oil
- Oil, n3
- n-3 Fatty Acids
- n 3 Fatty Acids
- Omega 3 Fatty Acids
- n-3 PUFA
- PUFA, n-3
- n 3 PUFA
- n3 Fatty Acid
- Fatty Acid, n3
- n3 PUFA
- PUFA, n3
- n3 Polyunsaturated Fatty Acid
- n3 Oils
- n-3 Oils
- n 3 Oils
- N-3 Fatty Acid
- Acid, N-3 Fatty
- Fatty Acid, N-3
- N 3 Fatty Acid
- n-3 Polyunsaturated Fatty Acid
- n 3 Polyunsaturated Fatty Acid

Eicosapentaenoic Acid [MeSH Terms]

Important polyunsaturated fatty acid found in fish oils. It serves as the precursor for the prostaglandin-3 and thromboxane-3 families. A diet rich in eicosapentaenoic acid lowers serum lipid concentration, reduces incidence of cardiovascular disorders, prevents platelet aggregation, and inhibits arachidonic acid conversion into the thromboxane-2 and prostaglandin-2 families.

Year introduced: 2003(1986)

Entry Terms {synonyms}:

- 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid
- Eicosapentanoic Acid
- Acid, Eicosapentanoic
- omega-3-Eicosapentaenoic Acid
- omega 3 Eicosapentaenoic Acid
- Timnodonic Acid
- Icosapent
- 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid

Docosahexaenoic Acids [MeSH Terms]

C22-unsaturated fatty acids found predominantly in FISH OILS.

Year introduced: 1988

Entry Terms {synonyms}:

- Acids, Docosahexaenoic
- Docosahexenoic Acids
- Acids, Docosahexenoic
- Docosahexaenoic Acid
- Acid, Docosahexaenoic
- Docosahexaenoic Acid (All-Z Isomer)
- Docosahexaenoic Acid Dimer (All-Z Isomer)
- Docosahexaenoate

alpha-Linolenic Acid [MeSH Terms]

A fatty acid that is found in plants and involved in the formation of prostaglandins.

Year introduced: 1994 (1980)

Entry Terms {synonyms}: alpha Linolenic Acid

- Linolenic Acid

#4 (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms] OR Omega-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, Omega-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, Omega-3[tiab] OR Omega 3 Fatty Acid[tiab] OR Omega-3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 Oil[tiab] OR Oil, n-3[tiab] OR n 3 Oil[tiab] OR Oil, n3[tiab] OR n-3 Fatty Acids[tiab] OR n 3 Fatty Acids[tiab] OR Omega 3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 PUFA[tiab] OR PUFA, n-3[tiab] OR n 3 PUFA[tiab] OR n3 Fatty Acid[tiab] OR Fatty Acid, n3[tiab] OR n3 PUFA[tiab] OR PUFA, n3[tiab] OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n-3 Oils[tiab] OR n 3 Oils[tiab] OR N-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, N-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, N-3[tiab] OR N 3 Fatty Acid[tiab] OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[mesh terms] OR 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Eicosapentanoic Acid[tiab] OR Acid, Eicosapentanoic[tiab] OR omega-3-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR omega 3 Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Icosapent[tiab] OR 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[mesh terms] OR Acids, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexenoic Acids[tiab] OR Acids, Docosahexenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoate[tiab] OR alpha-Linolenic Acid[mesh terms] OR Linolenic Acid[tiab])

O	Outcomes	Primary outcomes: Nutritional status
----------	-----------------	--------------------------------------

Nutritional Status [MeSH Terms]

State of the body in relation to the consumption and utilization of nutrients.

Year introduced: 1987

Entry Terms {synonyms}:

- Status, Nutritional
- Nutrition Status
- Status, Nutrition

S	Study Design	Randomized Clinical Trials (RCTs) and Non-Randomized Clinical Trials (Quasi-experimental studies)
----------	--------------	---

MEDLINE via PubMed (specific and sensitive) validated filter	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))
---	--

Database 1) MEDLINE/PubMed (N=19)

Table 1. Search Strategy

Database	Item
MEDLINE /PubMed	#1 ("Adult"[mesh terms] OR Adults[tiab] OR Young Adult[mesh terms] OR Adult, Young[tiab] OR Adults, Young[tiab] OR Young Adults[tiab] OR Middle Aged[mesh terms] OR Middle Age[tiab] OR "Aged"[mesh terms] OR Elderly[tiab] OR Aged, 80 and over[mesh terms] OR Oldest Old[tiab])
	#2 (Pancreatic Neoplasms[mesh terms] OR Neoplasm, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Neoplasm[tiab] OR Pancreas Neoplasms[tiab] OR Neoplasm, Pancreas[tiab] OR Neoplasms, Pancreas [tiab] OR Pancreas Neoplasm[tiab] OR Neoplasms, Pancreatic[tiab] OR Cancer of Pancreas[tiab] OR Pancreas Cancers[tiab] OR Pancreas Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreas[tiab] OR Cancers, Pancreas[tiab] OR Pancreatic Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreatic[tiab] OR Cancers, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Cancers[tiab] OR Cancer of the Pancreas[tiab] OR Pancreatic cancer, adult[tiab])
	#3 #1 AND #2
	#4 (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms] OR Omega-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, Omega-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, Omega-3[tiab] OR Omega 3 Fatty Acid[tiab] OR Omega-3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 Oil[tiab] OR Oil, n-3[tiab] OR n 3 Oil[tiab] OR Oil, n3[tiab] OR n-3 Fatty Acids[tiab] OR n 3 Fatty Acids[tiab] OR Omega 3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 PUFA[tiab] OR PUFA, n-3[tiab] OR n 3 PUFA[tiab] OR n3 Fatty Acid[tiab] OR Fatty Acid, n3[tiab] OR n3 PUFA[tiab] OR PUFA, n3[tiab] OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n-3 Oils[tiab] OR n 3 Oils[tiab] OR N-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, N-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, N-3[tiab] OR N 3 Fatty Acid[tiab] OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[mesh terms] OR 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Eicosapentanoic Acid[tiab] OR Acid, Eicosapentanoic[tiab] OR omega-3-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR omega 3 Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Icosapent[tiab] OR 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[mesh terms] OR Acids, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexenoic Acids[tiab] OR Acids, Docosahexenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoate[tiab] OR alpha-Linolenic Acid[mesh terms] OR Linolenic Acid[tiab])
	#5 #3 AND 4
	#6 (Nutritional Status[mesh terms] OR Status, Nutritional[tiab] OR Nutrition Status[tiab] OR Status, Nutrition[tiab])
	#7 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
	#8 #5 AND #6

Advanced Search Results - PubMed

13/05/22 20:26

PubMed Advanced Search Builder



Add terms to the query box

All Fields

ADD

[Show Index](#)

Query box

Search

History and Search Details

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#9	...		Search: #5 AND #8	19	19:11:30
#8	...		Search: (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[t] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))	1,341,866	19:07:48
#5	...		Search: #3 AND #4	42	19:04:48
#7	...		Search: #5 AND #6	6	19:03:46
#6	...		Search: (Nutritional Status[mesh terms] OR Status, Nutritional[tiab] OR Nutrition Status[tiab] OR Status, Nutrition[tiab])	52,734	19:03:14
#4	...		Search: (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms] OR Omega-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, Omega-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, Omega-3[tiab] OR Omega 3 Fatty Acid[tiab] OR Omega-3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 Oil[tiab] OR Oil, n-3[tiab] OR n 3 Oil[tiab] OR Oil, n3[tiab] OR n-3 Fatty Acids[tiab] OR n 3 Fatty Acids[tiab] OR Omega 3 Fatty Acids[tiab] OR n-3 PUFA[tiab] OR PUFA, n-3[tiab] OR n 3 PUFA[tiab] OR n3 Fatty Acid[tiab] OR Fatty Acid, n3[tiab] OR n3 PUFA[tiab] OR PUFA, n3[tiab] OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n-3 Oils[tiab] OR n 3 Oils[tiab] OR N-3 Fatty Acid[tiab] OR Acid, N-3 Fatty[tiab] OR Fatty Acid, N-3[tiab] OR N 3 Fatty Acid[tiab] OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[mesh terms] OR 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Acid, Eicosapentaenoic[tiab] OR omega-3-Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR omega 3 Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Icosapent[tiab] OR 5,8,11,14,17-Icosapentaenoic Acid[tiab] OR Docosahexaenoic Acids[mesh terms] OR Acids,	43,503	19:01:04

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

Page 1 of 2

Advanced Search Results - PubMed

13/05/22 20:26

			Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexenoic Acids[tiab] OR Acids, Docosahexenoic[tiab] OR Docosahexenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoic Acid[tiab] OR Acid, Docosahexaenoic[tiab] OR Docosahexaenoate[tiab] OR alpha-Linolenic Acid[mesh terms] OR Linolenic Acid[tiab])		
#3	...		Search: #1 AND #2	43,273	18:57:57
#2	...		Search: (Pancreatic Neoplasms[mesh terms] OR Neoplasm, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Neoplasm[tiab] OR Pancreas Neoplasms[tiab] OR Neoplasm, Pancreas[tiab] OR Neoplasms, Pancreas [tiab] OR Pancreas Neoplasm[tiab] OR Neoplasms, Pancreatic[tiab] OR Cancer of Pancreas[tiab] OR Pancreas Cancers[tiab] OR Pancreas Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreas[tiab] OR Cancers, Pancreas[tiab] OR Pancreatic Cancer[tiab] OR Cancer, Pancreatic[tiab] OR Cancers, Pancreatic[tiab] OR Pancreatic Cancers[tiab] OR Cancer of the Pancreas[tiab] OR Pancreatic cancer, adult[tiab])	100,776	18:57:40
#1	...		Search: (Adult[mesh terms] OR Adults[tiab] OR Young Adult[mesh terms] OR Adult, Young[tiab] OR Adults, Young[tiab] OR Young Adults[tiab] OR Middle Aged[mesh terms] OR Middle Age[tiab] OR "Aged"[mesh terms] OR Elderly[tiab] OR Aged, 80 and over[mesh terms] OR Oldest Old[tiab])	8,076,260	18:57:11

Showing 1 to 9 of 9 entries

Runninf the search

May 30, 2022

Database 2) CENTRAL Cohrane final (N=22)

#1 ("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old") = 5107

#2 ("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult")

#3 #1 AND #2

#4 (Fatty Acids, Omega-3 OR Omega-3 Fatty Acid OR Acid, Omega-3 Fatty OR Fatty Acid, Omega-3 OR Omega 3 Fatty Acid OR Omega-3 Fatty Acids OR n-3 Oil OR Oil, n-3 OR n 3 Oil OR Oil, n3 OR n-3 Fatty Acids OR n 3 Fatty Acids OR

Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR PUFA, n-3 OR n 3 PUFA OR n3 Fatty Acid OR Fatty Acid, n3 OR n3 PUFA OR PUFA, n3 OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n-3 Oils OR n 3 Oils OR N-3 Fatty Acid OR Acid, N-3 Fatty OR Fatty Acid, N-3 OR N 3 Fatty Acid OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid)

Apenas #1 AND #2 AND #3 AND #4 (n=22)

The screenshot displays the Cochrane Library Advanced Search interface. At the top, the Cochrane Library logo and navigation links are visible. The 'Advanced Search' section shows three search criteria entered in the 'Title Abstract Keyword' field:

- ["Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old"]
- AND ("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult")
- AND (Fatty Acids, Omega-3 OR Omega-3 Fatty Acid OR Acid, Omega-3 Fatty OR Fatty Acid, Omega-3 OR Omega 3 Fatty Acid OR Omega-3 Fatty Acids OR n-3 Oil OR Oil, n-3 OR n 3 Oil OR Oil, n3 OR n-3 Fatty Acids OR n 3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR PUFA, n-3 OR n 3 PUFA OR PUFA, n3 OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n-3 Oils OR n 3 Oils OR N-3 Fatty Acid OR Acid, N-3 Fatty OR Fatty Acid, N-3 OR N 3 Fatty Acid OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid)

Below the search criteria, a summary of results is shown:

- 22 Trials matching ["Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old"] in Title Abstract Keyword AND ("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult") in Title Abstract Keyword AND (Fatty Acids, Omega-3 OR Omega-3 Fatty Acid OR Acid, Omega-3 Fatty OR Fatty Acid, Omega-3 OR Omega 3 Fatty Acid OR Omega-3 Fatty Acids OR n-3 Oil OR Oil, n-3 OR n 3 Oil OR Oil, n3 OR n-3 Fatty Acids OR n 3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR PUFA, n-3 OR n 3 PUFA OR PUFA, n3 OR n3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n-3 Oils OR n 3 Oils OR N-3 Fatty Acid OR Acid, N-3 Fatty OR Fatty Acid, N-3 OR N 3 Fatty Acid OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

The interface also includes a 'Filter your results' section on the left, showing filters for Year (2022, 2021, 2020, 2019, 2018) and a 'Custom Range' section. At the bottom, there are buttons for 'Search limits', 'Send to search manager', 'Run search', and 'Clear all'.

Database 3) EMBASE (N=59) (via CAFÉ-UFES)

Google – Periódicos CAPES

CAFÉ acesso remoto

https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_login&vm=3&pds_handle=&calling_system=primo&institute=CAPES&targetUrl=http://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/Itemid=155&pagina=CAFe&

Item

#1 (Adult[mesh terms] OR Young Adult[mesh terms] OR Middle Aged[mesh terms] OR Aged[mesh terms] OR Aged, 80 and over[mesh terms])

#2 (Pancreatic Neoplasms[mesh terms])

#3 #1 AND #2

#4 (Fatty Acids, Omega-3[mesh terms])

#5 #3 AND 4

#6 (Nutritional Status[mesh terms] OR Status, Nutritional[tiab] OR Nutrition Status[tiab] OR Status, Nutrition[tiab])

#6 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

#7 #5 AND #6

Strategy using emtree terms:

The screenshot shows the EMBASE search interface. At the top, the EMBASE logo is on the left, and navigation links (Search, Emtree, Journals, Results, My tools, Sign in) are on the right. Below the header, a blue bar indicates the search results page. The search query is displayed as "#1 AND #2 AND #3". On the left, there are filters for Sources, Drugs, Diseases, Devices, Floating Subheadings, and Age. The main search results area shows a history of searches: #4 (46 results), #3 (35,833 results), #2 (178,415 results), and #1 (10,150,096 results). The current search is #4, which is highlighted. Below the search history, there are options to view, export, email, or add to clipboard. The results are sorted by Relevance, and the first 25 results are displayed.

Results

#4 AND #5

Search > Mapping > Date > Sources > Fields > Quick limits > EBM > Pub. types > Languages > Gender > Age > Animal >

Search tips >

Results Filters

 + Expand — Collapse all [Apply](#)

- Sources [v](#)
- Drugs [v](#)
- Diseases [v](#)
- Devices [v](#)
- Floating Subheadings [v](#)
- Age [v](#)
- Gender [v](#)
- Study types [v](#)
- Publication types [v](#)
- Journal titles [v](#)
- Publication years [v](#)
- Authors [v](#)
- Conference Abstracts [v](#)
- Drug Trade Names [v](#)
- Drug Manufacturers [v](#)
- Device Trade Names [v](#)

☐ History Save | Delete | Print view | Export | Email [Combine](#) using ☒ And ☐ Or
[^ Collapse](#)

- ☐ #6 #4 AND #5
- ☐ #5 'nutritional status'/exp
- ☐ #4 #1 AND #2 AND #3
- ☐ #3 'omega 3 fatty acid'/exp
- ☐ #2 'pancreas metastasis'/exp OR 'pancreas cancer'/exp OR 'pancreas carcinoma'/exp OR 'pancreas tumor'/exp
- ☐ #1 'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR 'young adult'/exp OR 'very elderly'/exp

 8
77,347
46
35,833
178,415
10,150,096

 8 results for search #6 [Set email alert](#) [Set RSS feed](#) [Search details](#) [Index miner](#)
☐ Results View | Export | Email | Add to Clipboard

1 — 8

Select number of items Selected: 0 (clear)

 Show all abstracts | Sort by: ☐ Relevance ☐ Author ☒ Publication Year ☐ Entry Date

- ☐ 1 Case presentation and panel discussion: Nutrition issues in cancer
Mundi M.S., Mechanick J.L., Patel J.J., Liviano A., Martindale R.G., Zimmers T.A.
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2021 45 (41-46)
Embase MEDLINE [v](#) Abstract [v](#) Index Terms [v](#) View Full Text [Similar records](#)
- ☐ 2 Effects of ω-3 fatty acid supplementation in patients with bile duct or pancreatic cancer undergoing chemotherapy
Abe K., Uwagawa T., Haruki K., Takano Y., Onda S., Sakamoto T., Gocho T., Yanaga K.
Anticancer Research 2018 38:4 (2369-2375) Cited by: 18
Embase MEDLINE [v](#) Abstract [v](#) Index Terms [v](#) View Full Text [Similar records](#)
- ☐ 3 Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial
Werner K., Küllenberg de Gaudry D., Taylor L.A., Keck T., Unger C., Hopt U.T., Massing U.
Lipids in Health and Disease 2017 16:1 Article Number 104 Cited by: 40
Embase MEDLINE [v](#) Abstract [v](#) Index Terms [v](#) View Full Text [Similar records](#)

PICO Search

 Selezione o idioma |

 Quick **PICO** PV Wizard Medical device Advanced Drug Disease Device Citation information

Find best term



Emtree

- ☒ anatomical concepts
- ☐ biological functions
- ☐ biomedical disciplines, science and art
- ☐ chemical, physical and mathematical phenomena
- ☐ chemicals and drugs
- ☐ diseases
- ☐ geographic names
- ☐ groups by age and sex
- ☐ health care concepts
- ☐ named groups of persons
- ☐ organisms
- ☐ procedures, parameters and devices
- ☐ society and environment
- ☐ types of article or study

Default search strategy

☐ /mj ☐ /de ☐ /exp/mj ☒ /exp ☐ /br

Population

 adult /exp [+ 2 synonyms :all](#) OR middle aged /exp [+ 2 synonyms :all](#) OR young adult /exp [+ 3 synonyms :all](#) OR aged /exp [+ 12 synonyms :all](#) AND pancreas tumor /exp [+ 8 synonyms :all](#)
OR Pancreatic Neoplasms .all
[Clear field](#)

Intervention

 omega 3 fatty acid /exp [+ 20 synonyms :all](#) OR Fatty Acids, Omega-3 :ti.ab
[Clear field](#)

Comparison

e.g. placebo

Outcome

e.g. risk

Study design (or miscellaneous)

e.g. randomized controlled trial

[Reset query](#) [Info](#)
[Show 62 results](#)

Embase

[Search](#)
[Emtree](#)
[Journals](#)
[Results](#)
[My tools](#)
?
[Sign in](#)

PICO Search

[Quick](#)
[PICO](#)
[PV Wizard](#)
[Medical device](#)
[Advanced](#)
[Drug](#)
[Disease](#)
[Device](#)
[Citation information](#)

Find best term

Emtree

- biological functions
 - biological phenomena and functions concerning the ...
 - nutrition
 - nutritional status
 - eutrophia
- procedures, parameters and devices
 - parameters
 - nutritional parameters
 - nutritional status
 - eutrophia

Default search strategy

Population

adult /exp

+ 2 synonyms :all

OR

middle aged /exp

+ 2 synonyms :all

OR

young adult /exp

+ 3 synonyms :all

OR

aged /exp

+ 12 synonyms :all

AND

pancreas tumor /exp

+ 8 synonyms :all

OR

Pancreatic Neoplasms :all

Clear field

Intervention

omega 3 fatty acid /exp

+ 20 synonyms :all

OR

Fatty Acids, Omega-3 :ti,ab

Clear field

Outcome

nutritional status /exp

+ 4 synonyms :all

OR

nutritional stat :ti,ab

Clear field

Study design (or miscellaneous)

Clear field

Reset query

Info

Show 13 results

www-embase.ez43.periodicos.capes.gov.br

Calx...

CRI...

Sch...

Sch...

My...

(101...

Pon...

OSF...

CAF...

Port...

Embase

Goo...

Google

Ver esta página em: Português

Traduzir

Desativar para: Inglês

Opções

Embase

Search

Emtree

Journals

Results

My tools

?
[Sign in](#)

Results

Selecione o idioma

((('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'middle aged'/exp OR 'middle age' OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'adult, young' OR 'young adult' OR 'young adults' OR 'aged'/exp OR 'aged' OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR 'elderly' OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person' OR 'elderly subject' OR 'senior citizen' OR 'senium') AND ('pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumour') AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega 3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sanelios omega 3' OR 'fatty acids, omega-3:ti,ab') AND ('nutritional status'/exp OR 'nutrition state' OR 'nutrition status' OR 'nutritional state' OR 'nutritional status' OR 'nutritional stat:ti,ab'))

Search

Mapping

Date

Sources

Fields

Quick limits

EBM

Pub. types

Languages

Gender

Age

Animal

Search tips

Results Filters

+ Expand

— Collapse all

Apply

Sources

Drugs

Diseases

Devices

Floating Subheadings

Age

Gender

Study types

Publication types

Journal titles

Publication years

Authors

Conference Abstracts

History

Save

Delete

Print view

Export

Email

Combine

using

And

Or

Collapse

#8

(('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'middle aged'/exp OR 'middle age' OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'adult, young' OR 'young adult' OR 'young adults' OR 'aged'/exp OR 'aged' OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR 'elderly' OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person' OR 'elderly subject' OR 'senior citizen' OR 'senium') AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumour') AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega 3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sanelios omega 3' OR 'fatty acids, omega-3:ti,ab') AND ('nutritional status'/exp OR 'nutrition state' OR 'nutrition status' OR 'nutritional state' OR 'nutritional status' OR 'nutritional stat:ti,ab'))

13

#7

(('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'middle aged'/exp OR 'middle age' OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'adult, young' OR 'young adult' OR 'young adults' OR 'aged'/exp OR 'aged' OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR 'elderly' OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person' OR 'elderly subject' OR 'senior citizen' OR 'senium') AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumour') AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega 3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sanelios omega 3' OR 'fatty acids, omega-3:ti,ab')

62

#6

#4 AND #5

8

#5

'nutritional status'/exp

77,347

#4

#1 AND #2 AND #3

46

#3

'omega 3 fatty acid'/exp

35,833

#2

'pancreas metastasis'/exp OR 'pancreas cancer'/exp OR 'pancreas carcinoma'/exp OR 'pancreas tumor'/exp

178,415

#1

'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR 'young adult'/exp OR 'very elderly'/exp

10,150,096

13 results for search #8

Set email alert

Set RSS feed

Search details

Index miner



Results Filters

+ Expand — Collapse all

Apply >

Sources	▼
Drugs	▼
Diseases	▼
Devices	▼
Floating Subheadings	▼
Age	▼
Gender	▼
Study types	▼
Publication types	▼
Journal titles	▼
Publication years	▼
Authors	▼
Conference Abstracts	▼
Drug Trade Names	▼
Drug Manufacturers	▼
Device Trade Names	▼
Device Manufacturers	▼

Apply >

History

Save | Delete | Print view | Export | Email

Combine >

using ☒ And ☐ Or

^ Collapse

☐	#13	#9 AND #12	20
☐	#12	random*.ab,ti OR placebo*.de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2,068,748
☐	#11	((double NEXT/1 blind*):de,ab,ti) OR placebo*.ab,ti OR blind*.ab,ti	682,486
☐	#10	random*.ab,ti OR placebo*.de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2,068,748
☐	#9	((('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'middle aged'/exp OR 'middle age' OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'adult, young' OR 'young adult' OR 'young adults' OR 'aged'/exp OR 'aged' OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR 'elderly' OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person' OR 'elderly subject' OR 'senior citizen' OR 'senium') AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumour') OR 'pancreatic neoplasms') AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega-3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sanhelios omega 3' OR 'fatty acids, omega-3':ti,ab) OR 'fatty acids, omega-3':ti,ab)	62
☐	#8	((('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'middle aged'/exp OR 'middle age' OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'adult, young' OR 'young adult' OR 'young adults' OR 'aged'/exp OR 'aged' OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR 'elderly' OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person' OR 'elderly subject' OR 'senior citizen' OR 'senium') AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumour') OR 'pancreatic neoplasms') AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega-3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sanhelios omega 3' OR 'fatty acids, omega-3':ti,ab) AND ('nutritional status'/exp OR 'nutrition state' OR 'nutrition status' OR 'nutritional state' OR 'nutritional status' OR 'nutritional stat':ti,ab)	13
☐	#7	((('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'middle aged'/exp OR 'middle age' OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'adult, young' OR 'young adult' OR 'young adults' OR 'aged'/exp OR 'aged' OR 'aged patient' OR 'aged people' OR 'aged person' OR 'aged subject' OR 'elderly' OR 'elderly patient' OR 'elderly people' OR 'elderly person' OR 'elderly subject' OR 'senior citizen' OR 'senium') AND ('pancreas tumor'/exp OR 'pancreas neoplasia' OR 'pancreas neoplasm' OR 'pancreas tumor' OR 'pancreas tumour' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreatic neoplasms' OR 'pancreatic tumor' OR 'pancreatic tumour') OR 'pancreatic neoplasms') AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega-3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sanhelios omega 3' OR 'fatty acids, omega-3':ti,ab)	62
☐	#6	#4 AND #5	8
☐	#5	'nutritional status'/exp	77,347
☐	#4	#1 AND #2 AND #3	46
☐	#3	'omega 3 fatty acid'/exp	35,833
☐	#2	'pancreas metastasis'/exp OR 'pancreas cancer'/exp OR 'pancreas carcinoma'/exp OR 'pancreas tumor'/exp	178,415
☐	#1	'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR 'young adult'/exp OR 'very elderly'/exp	10,150,096

20 results for search #13



Set email alert



Set RSS feed



Search details



Index miner

Updating Search Strategy Sep 16th 2022

Database 4) Web of Science (N= 07)

#1 TS=((“Adult” OR “Adults” OR “Young Adult” OR “Adult, Young” OR “Adults, Young” OR “Young Adults” OR “Middle Aged” OR “Middle Age” OR “Aged” OR “Elderly” OR “Aged, 80 and over” OR “Oldest Old”))

#2 TS=((“Pancreatic Neoplasms” OR “Neoplasm, Pancreatic” OR “Pancreatic Neoplasm” OR “Pancreas Neoplasms” OR “Neoplasm, Pancreas” OR “Neoplasms, Pancreas” OR “Pancreas Neoplasm” OR “Neoplasms, Pancreatic” OR “Cancer of Pancreas” OR “Pancreas Cancers” OR “Pancreas Cancer” OR “Cancer, Pancreas” OR “Cancers, Pancreas” OR “Pancreatic Cancer” OR “Cancer, Pancreatic” OR “Cancers, Pancreatic” OR “Pancreatic Cancers” OR “Cancer of the Pancreas” OR “Pancreatic cancer, adult”))

#3 TS=((“Fatty Acids, Omega-3” OR “Omega-3 Fatty Acid” OR “Acid, Omega-3 Fatty” OR “Fatty Acid, Omega-3” OR “Omega 3 Fatty Acid” OR “Omega-3 Fatty Acids” OR “n-3 Oil” OR “Oil, n-3” OR “n 3 Oil” OR “Oil, n3” OR “n-3 Fatty Acids” OR “n 3 Fatty Acids” OR “Omega 3 Fatty Acids” OR “n-3 PUFA” OR “PUFA, n-3” OR “n 3 PUFA” OR “n3 Fatty Acid” OR “Fatty Acid, n3” OR “n3 PUFA” OR “PUFA, n3” OR “n3 Polyunsaturated Fatty Acid” OR “n-3 Oils” OR “n 3 Oils” OR “N-3 Fatty Acid” OR “Acid, N-3 Fatty” OR “Fatty Acid, N-3” OR “N 3 Fatty Acid” OR “n-3 Polyunsaturated Fatty Acid” OR “n 3 Polyunsaturated Fatty Acid”))_

#4 #1 AND #2 AND #3

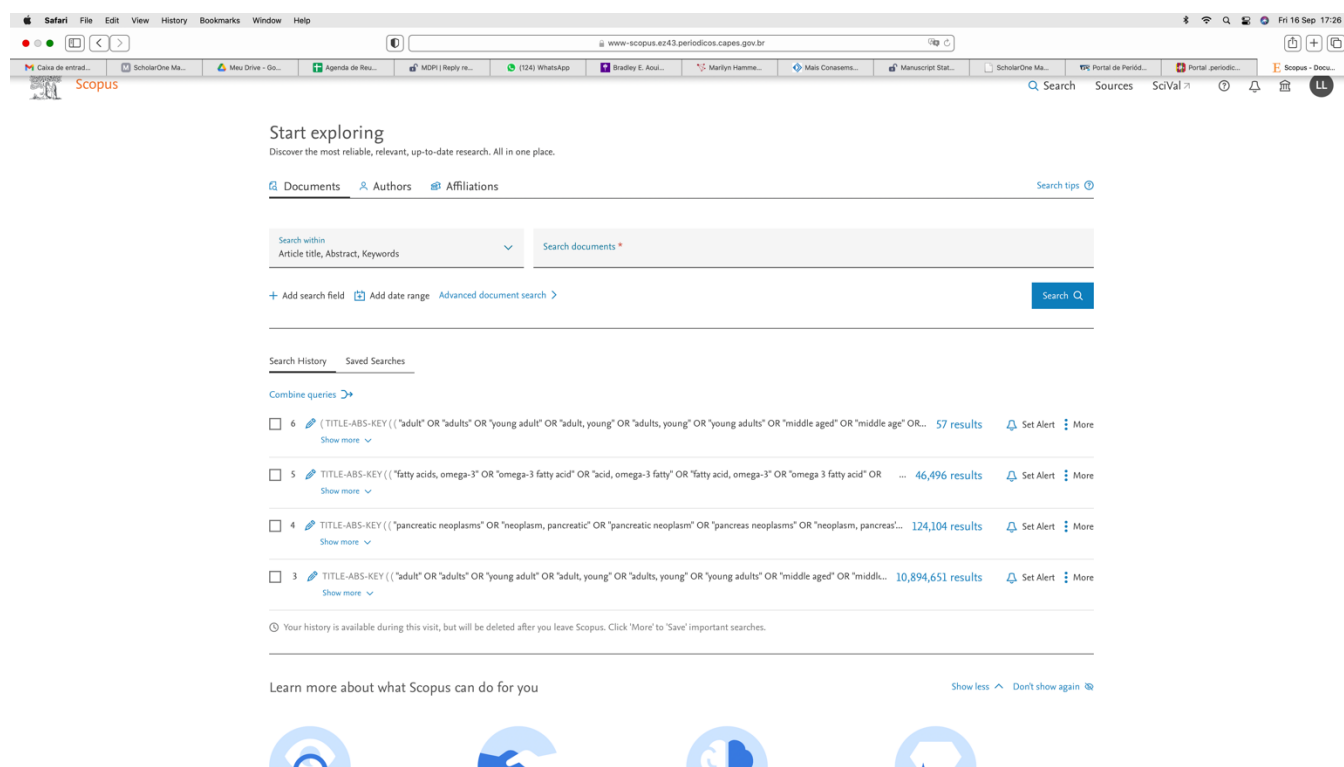
The screenshot displays the Web of Science Advanced Search Query Builder interface. The main search query is:
 TS=((“Fatty Acids, Omega-3” OR “Omega-3 Fatty Acid” OR “Acid, Omega-3 Fatty” OR “Fatty Acid, Omega-3” OR “Omega 3 Fatty Acid” OR “Omega-3 Fatty Acids” OR “n-3 Oil” OR “Oil, n-3” OR “n 3 Oil” OR “Oil, n3” OR “n-3 Fatty Acids” OR “n 3 Fatty Acids” OR “Omega 3 Fatty Acids” OR “n-3 PUFA” OR “PUFA, n-3” OR “n 3 PUFA” OR “n3 Fatty Acid” OR “Fatty Acid, n3” OR “n3 PUFA” OR “PUFA, n3” OR “n3 Polyunsaturated Fatty Acid” OR “n-3 Oils” OR “n 3 Oils” OR “N-3 Fatty Acid” OR “Acid, N-3 Fatty” OR “Fatty Acid, N-3” OR “N 3 Fatty Acid” OR “n-3 Polyunsaturated Fatty Acid” OR “n 3 Polyunsaturated Fatty Acid”)).
 The interface includes a search bar, a list of queries, and a search button. The bottom of the page shows the CAPES logo and a footer with copyright information.

Database 5) Scopus (N= 57)

#1 TITLE-ABS-KEY(("Adult" OR "Adults" OR "Young Adult" OR "Adult, Young" OR "Adults, Young" OR "Young Adults" OR "Middle Aged" OR "Middle Age" OR "Aged" OR "Elderly" OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old"))

#2 TITLE-ABS-KEY(("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult"))

#3 TITLE-ABS-KEY(("Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega-3 Fatty Acid" OR "Acid, Omega-3 Fatty" OR "Fatty Acid, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "Oil, n-3" OR "n 3 Oil" OR "Oil, n3" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acids" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "n-3 PUFA" OR "PUFA, n-3" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acid, n3" OR "n3 PUFA" OR "PUFA, n3" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "N-3 Fatty Acid" OR "Acid, N-3 Fatty" OR "Fatty Acid, N-3" OR "N 3 Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid"))



Next Step: To run registries as well as additional sources /Gray Literature

Finalization of the Search Strategy – gray literature as well as registries

Registries (October 12th, 2022)

ClinicalTrials.gov (National Institutes of Health, NIH, USA),

#1 Adults OR Middle Aged OR Aged OR Elderly AND Pancreatic Neoplasms AND Fatty Acids, Omega-3 AND Nutritional Status

#2 ("Pancreatic Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas" OR "Pancreatic cancer, adult")

#3 ("Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega-3 Fatty Acid" OR "Acid, Omega-3 Fatty" OR "Fatty Acid, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Oil" OR "Oil, n-3" OR "n 3 Oil" OR "Oil, n3" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acids" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "n-3 PUFA" OR "PUFA, n-3" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acid, n3" OR "n3 PUFA" OR "PUFA, n3" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "N-3 Fatty Acid" OR "Acid, N-3 Fatty" OR "Fatty Acid, N-3" OR "N 3 Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid")

FINAL: n= 1

1 Study found for: Available, Completed, Terminated Studies | Studies With Results | Interventional Studies | Pancreatic Neoplasms | Fatty Acids, Omega-3 | Adult, Older Adult

U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies | About Studies | Submit Studies | Resources | About Site | PRS Login

Home | Search Results

Modify Search | Start Over

1 Study found for: Available, Completed, Terminated Studies | Studies With Results | Interventional Studies | Pancreatic Neoplasms | Fatty Acids, Omega-3 | Adult, Older Adult

Applied Filters: ☒ Available ☒ Completed ☒ Terminated ☒ With Results ☒ Interventional ☒ Adult (18-64) ☒ Older Adult (65+)

Not enough studies found? Try these search suggestions:

List | By Topic | On Map | Search Details

Hide Filters

Download | Subscribe to RSS

Show/Hide Columns

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	☐	Completed Has Results	Effects of Preoperative Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy	- Pancreatic Cancer - Bile Duct Cancer	Dietary Supplement: Oral IMPACT	Chiba University Chiba, Japan

Filters

Status

Recruitment:

- ☐ Not yet recruiting
- ☐ Recruiting
- ☐ Enrolling by invitation
- ☐ Active, not recruiting
- ☐ Suspended
- ☒ Terminated
- ☒ Completed
- ☐ Withdrawn
- ☐ Unknown status

Expanded Access

- ☒ Available
- ☐ No longer available
- ☐ Temporarily not available
- ☐ Approved for marketing

Eligibility Criteria

Age:

World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) n=0

Safari File Edit View History Bookmarks Window Help

trialssearch.who.int

Caixa de entrada (5.237) - lopesr.k@gmail.co... (106) WhatsApp https://papei.es.gov.br/Media/Papeis/Importacao... Manuscript Status CT Effects of Preoperative Immunonutrition in Pati... International Clinical Trials Registry Platform (I... ICTRP Search Portal Advanced Search

World Health Organization

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Home Advanced Search List By Search Tips UTN ICTRP website Contact us

Fields can be left blank. Click on the field name hyperlink for an explanation of each search field

Look for trials with the exact phrase or contains

Adults OR Middle Aged OR Aged OR Elderly

AND Pancreatic Neoplasms

AND Fatty Acids, Omega-3

Restrict to COVID-19

Search for clinical trials in children

Recruitment status is

Primary sponsor is or contains

Secondary ID is or contains

Countries of recruitment are

Date of registration is between

Phases are

With results only

Rare diseases / orphan drugs

Genome editing

Search Clear Search Tips

Disclaimers: Trials posted on this search portal are not endorsed by WHO, but are provided as a service to our users. In no event shall the World Health Organization be liable for any damages arising from the use of the information linked to in this section. None of the information obtained through use of the search portal should in any way be used in clinical care without consulting a physician or licensed health professional. WHO is not responsible for the accuracy, completeness and/or use made of the content displayed for any trial record.

Copyright - World Health Organization - Version 3.6 - Version History

World Health Organization

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Home Advanced Search List By Search Tips UTN ICTRP website Contact us

Back to Search

0 records for 0 trials found!

Show 10 records per page Export results to XML

Hide synonyms

pancreatic; pancreatic || neoplasms; Benign Neoplasm; Cancer; Cancers; Malignancies; Malignancy; Malignant Neoplasm; Neoplasia; Neoplasias; Neoplasm; neoplasms; Tumor; Tumors || fatty; fatty || acids; Acid; acids || omega 3; omega 3

No results were found.

If you need help with your search, please send an email to ictinfo@who.int and a member of our team will respond within 2-4 working days.

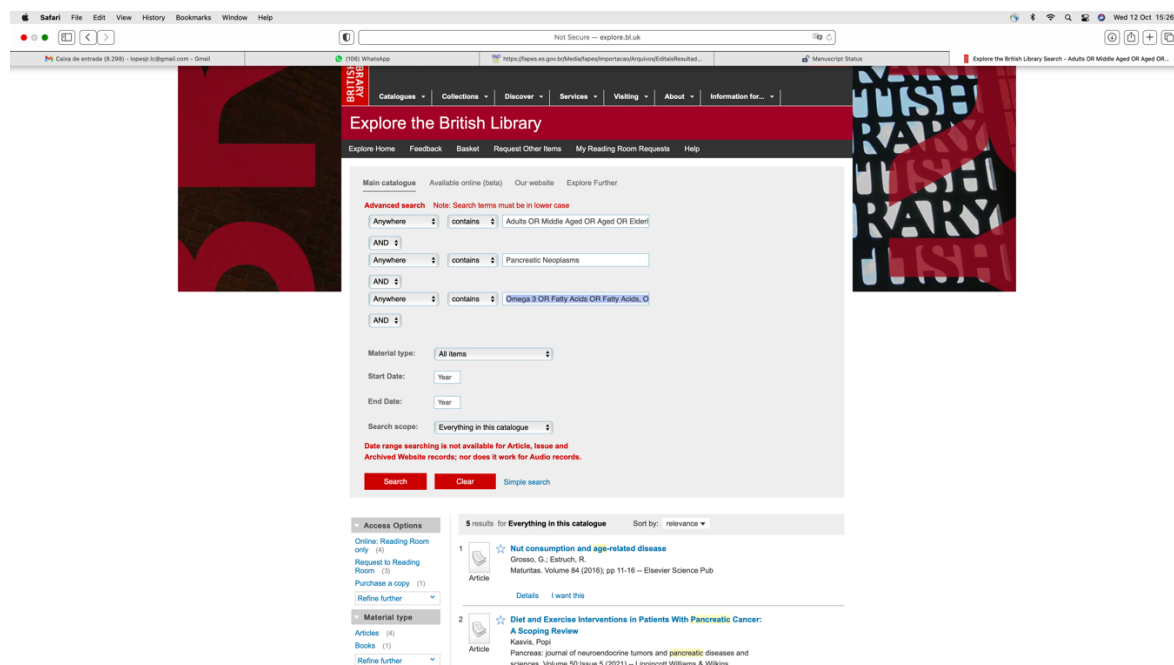
Disclaimers: Trials posted on this search portal are not endorsed by WHO, but are provided as a service to our users. In no event shall the World Health Organization be liable for any damages arising from the use of the information linked to in this section. None of the information obtained through use of the search portal should in any way be used in clinical care without consulting a physician or licensed health professional. WHO is not responsible for the accuracy, completeness and/or use made of the content displayed for any trial record.

Copyright - World Health Organization - Version 3.6 - Version History

Additional Sources:

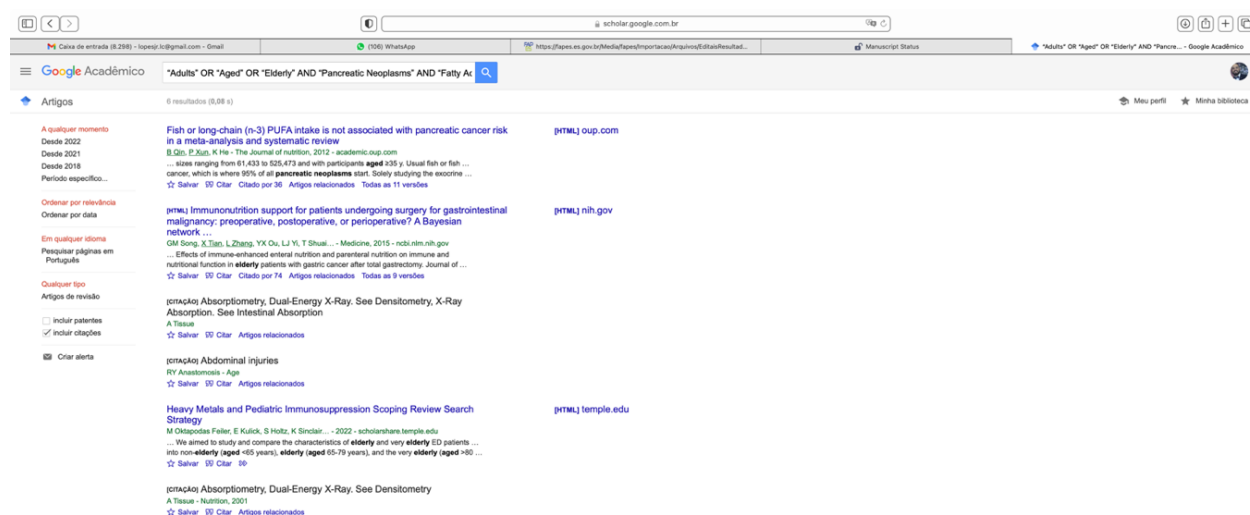
The British Library n=5

Adults OR Middle Aged OR Aged OR Elderly AND Pancreatic Neoplasms AND Fatty Acids, Omega-3 OR Omega 3 OR Fatty Acids



Google Scholar n=6

“Adults” OR “Aged” OR “Elderly” AND “Pancreatic Neoplasms” AND “Fatty Acids, Omega-3”



Preprints for Health Sciences [medRxiv]. (n=5)

(Adults OR Aged OR Elderly) AND ("Pancreatic Neoplasms") AND ("Fatty Acids, Omega-3")

medRxiv
THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES

5 Results for term "(Adults OR Aged OR Elderly) AND ('Pancreatic Neoplasms') AND ('Fatty Acids, Omega-3')"

Items/Page 10 Order by Best Match

Lower RNA expression of ALDH1A1 distinguishes the favorable risk group in acute myeloid leukemia
Garrett M. Danck, Ioannis F. Voutsas, Spiros Vlahopoulos
medRxiv 2021.10.20.21262141; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.20.21262141>
+ Add to Selected Citations

Elevated Blood Glucose Levels as a Primary Risk Factor for the Severity of COVID-19
Emmanuel Leggett, Charlotte Loris, Cyrille Farnau, Eugenia Oshurko, Jay S. Cogan, Francesco Casalegno, Mohamed Francis, Sy. Cadin Money, Marine Bernatchy, Emilie Delaire, Pierre-Alexandre Font, Jan Krepl, Stanislas Schmidt, Daniel Keller, Samuel Kerrien, Enrico Scantamburlo, Anna-Kristin Kaufmann, Henry Markram
medRxiv 2021.10.20.21262141; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.20.21262141>
+ Add to Selected Citations

Colorectal cancer and microbiota modulation for clinical use: A systematic review
Julio Rodriguez-Puente, Sara Balón Escandell
medRxiv 2021.10.20.21262141; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.20.21262141>
+ Add to Selected Citations

Obesity paradox in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis of 6,320,365 patients
Fausto Petrelli, Alessio Costantini, Alice Indini, Gianluca Tomasello, Michele Ghidini, Olga Nigro, Massimiliano Salati, Lorenzo Diotari, Alessandro Iaculi, Antonio Varricchio, Valentina Rampulla, Sandro Barri, Mary Cabiddu, Antonio Bossi, Antonio Ghidini, Alberto Zaniboni
medRxiv 2021.10.20.21262141; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.20.21262141>
+ Add to Selected Citations

Characterising COVID-19 as a Viral Clotting Fever: A Mixed Methods Scoping Review
Justin Marley, Nisha Marley
medRxiv 2021.10.20.21262141; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.20.21262141>
+ Add to Selected Citations

COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Subject Areas

All Articles

- Addiction Medicine
- Allergy and Immunology
- Anesthesia
- Cardiovascular Medicine
- Dentistry and Oral Medicine
- Dermatology
- Emergency Medicine
- Endocrinology (including Diabetes Mellitus and Metabolic Diseases)
- Epidemiology
- Forensic Medicine
- Gastroenterology
- Genetic and Genomic Medicine
- Geriatric Medicine
- Health Economics
- Health Informatics
- Health Policy
- Health Systems and Quality Improvement
- Hematology
- HIV/AIDS
- Infectious Diseases (except HIV/AIDS)
- Intensive Care and Critical Care Medicine
- Medical Education
- Medical Ethics
- Nephrology

Exporting to RAYYAN

RAYYAN

2022-10-12: Effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: a systematic review

Showing 1 to 12 of 164 unique entries

Date	Title	Authors	Rating
2016-04-20	36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016.	Bateman RM; Sharpe MD; Ja...	
2017-10-01	A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer.	Solheim TS; Laird BJA; Balis...	
2017-06-02	Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind	Werner K; Küllenberg de Ga...	
2017-03-01	Intravenous ω-3 Fatty Acids Plus Gemcitabine.	Arshad A; Isherwood J; Man...	
2021-05-01	Diet and Exercise Interventions in Patients With Pancreatic Cancer: A Scoping Review.	Kavvis P; Kilgour RD	
2017-04-01	Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE).	Martin RC 2nd; Agle S; Schl...	
2019-01-01	The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Doub.	Ashida R; Okamura Y; Waka...	
2019-10-01	The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Pros.	Akita H; Takahashi H; Asuka...	
2004-09-10	Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients.	Heller AR; Rössel T; Gottsch...	
1999-01-01	Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition.	Di Carlo V; Gianotti L; Balza...	
1997-10-01	A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy.	Heslin MJ; Latkany L; Leung...	
1996-02-01	Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations.	Braga M; Vignani A; Gianotti ...	

No articles selected, use your mouse or keyboard to select articles from the above table.

Search methods (Add new)

- Uploaded References (pubmed-SANDR-set.nbib) 19
- Uploaded References (EMBASE-records.ris) 59
- Uploaded References (citation-export.ris) 22
- Uploaded References (savedrefs.ris) 7
- Uploaded References (scopus.ris) 57

Keywords for include (Add new)

- trial 46
- randomized 43
- compared with 14
- double blind 14
- controlled trial 11
- randomly 10
- randomized controlled trial 7
- randomly assigned 5
- double blinded 4

Keywords for exclude (Add new)

- fish 16
- cohort 13
- cells 10
- trials 9
- case control 6
- animal 6
- in vitro 5
- randomized controlled trials 2
- regression analysis 2
- regression analysis 2

Duplicates – n=83

2022-10-12: Effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: a systematic review

Showing 1 to 12 of 164 unique entries

Date	Title	Authors	Rating
2016-04-20	36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016.	Bateman RM; Sharpe MD; Ja...	
2017-10-01	A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer.	Solheim TS; Laird BJA; Balst...	
2017-06-02	Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind	Werner K; Küllenberg de Ga...	
2017-03-01	Intravenous ω -3 Fatty Acids Plus Gemcitabine.	Arshad AJ; Isherwood J; Man...	
2021-05-01	Diet and Exercise Interventions in Patients With Pancreatic Cancer: A Scoping Review.	Kasvis P; Kilgour RD	
2017-04-01	Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE).	Martin RC 2nd; Agle S; Schl...	
2019-01-01	The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Doub...	Ashida R; Okamura Y; Waka...	
2019-10-01	The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Pros...	Akita H; Takahashi H; Asuka...	
2004-09-10	Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients.	Heller AR; Rösset T; Gottsch...	
1999-01-01	Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition.	Di Carlo V; Gianotti L; Balza...	
1997-10-01	A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy.	Heslin MJ; Latkany L; Leung...	
1996-02-01	Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations.	Braga M; Vignali A; Gianotti ...	

No articles selected, use your mouse or keyboard to select articles from the above table.

Removed – 55 studies by Title and Abstract

2022-10-12: Effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: a systematic review

Showing 1 to 18 of 81 unique entries

Date	Title	Authors	Rating
2016-04-20	LUIS CARLOS Luciana 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016.	Bateman RM; Sharpe MD; Ja...	
2017-10-01	LUIS CARLOS Luciana A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer.	Solheim TS; Laird BJA; Balst...	
2017-04-01	LUIS CARLOS Luciana Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE).	Martin RC 2nd; Agle S; Schl...	
2019-01-01	LUIS CARLOS Luciana The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Doub...	Ashida R; Okamura Y; Waka...	
2019-10-01	LUIS CARLOS Luciana The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Pros...	Akita H; Takahashi H; Asuka...	
2004-03-08	LUIS CARLOS Luciana Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enri...	Moses AW; Slater C; Preston...	
2022-01-01	LUIS CARLOS Luciana Effects of an enteral nutrient-rich therapy with omega-3 fatty acids in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer or pancreatic cancer d...	Abe, K.; Uwagawa, T.; Hamu...	
2022-01-01	LUIS CARLOS Luciana Dietary Intake of Fatty Acids and Risk of Pancreatic Cancer: A Case-Control Study	Li, D.; Zheng, J.; Hatla, R.; ...	
2021-01-01	LUIS CARLOS Luciana Comprehensive metabolome analysis for the pharmacological action of inchinkoto, a hepatoprotective herbal medicine	Yamashita, H.; Ohbuchi, K.; ...	
2021-01-01	LUIS CARLOS Luciana Criteria Used to Define Cancer Cachexia Impacts the Interpretation of Plasma Fatty Acid Composition in Treatment-Naïve Metastatic Pancreatic Cancer	Gumpert, K.; Hart, P.A.; Bel...	
2020-01-01	LUIS CARLOS Luciana Needle catheter jejunostomy in patients undergoing surgery for upper gastrointestinal and pancreato-biliary cancer-impact on nutritional and clinical o...	Wobith, M.; Wehle, L.; Habe...	
2020-01-01	LUIS CARLOS Luciana Low Serum Eicosapentaenoic Acid Levels in Cryptogenic Stroke with Active Cancer	Izumi, T.; Nanaura, H.; Iguc...	
2020-01-01	LUIS CARLOS Luciana 16S UTILITY OF IMMUNONUTRITION IN PANCREATICOUDUODENECTOMY PATIENTS	Wang, X.; Egula, E.; Varsani...	
2020-01-01	LUIS CARLOS Luciana Myeloid derived suppressor cells are reduced and T regulatory cells stabilised in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega...	Isherwood, J.; Arshad, A.; C...	
2020-01-01	LUIS CARLOS Luciana Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis	De, R.; Choudhary, A. M.; Klem...	

No articles selected, use your mouse or keyboard to select articles from the above table.

Next step – 26 studies for checking and PRISMA FLOWCHART.

APÊNDICE 3 - Artigos completos excluídos (n = 19) da revisão sistemática com as justificativas.

Citação	Razões*
ARSHAD, A. et al., 2014	3
BARBER, M. D. et al., 2004	3
DAVIDSON, W. et al., 2004	4
DI CARLO, V. et al., 1999	2
GADE, J. et al., 2016	3
GUMPPER-FEDUS, K. et al., 2022	4
HAGER, E. D. et al., 2009	3
ISHERWOOD, J. et al., 2020	3
KLEK, S. et al., 2008	1
MACÁŠEK, J. et al., 2012	4
MARTIN II, R. C. G. et al., 2017	2
MATEJCIC, M. et al., 2018	4
MORALES, E. et al., 2007	4
MOSES, A. W. G. et al., 2004	3
NAKAMURA, K. et al., 2005	1
RAMALHO, R. et al., 2017	4
SHISHAVAN, N. G. et al., 2021	4
SUZUKI, D. et al., 2010	1
TURUNEN, A. W. et al., 2014	4

*Razões para excluir artigos completos: 1) População errada; 2) Intervenção com imunonutrição; 3) Desfecho primário; 4) Desenho do estudo

ARSHAD, A. et al. Restoration of mannose-binding lectin complement activity is associated with improved outcome in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous ω -3 fish oil. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 214-219, 2014.

BARBER, M. D. et al. Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. **Clinical science**, v. 106, n. 4, p. 359-364, 2004.

DAVIDSON, W. et al. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. **Clinical nutrition**, v. 23, n. 2, p. 239-247, 2004.

DI CARLO, V. et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. **Digestive surgery**, v. 16, n. 4, p. 320-326, 1999.

GADE, J. et al. The effect of preoperative oral immunonutrition on complications and length of hospital stay after elective surgery for pancreatic cancer—a randomized controlled trial. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 2, p. 225-233, 2016.

GUMPPER-FEDUS, K. et al. Altered Plasma Fatty Acid Abundance Is Associated with Cachexia in Treatment-Naïve Pancreatic Cancer. **Cells**, v. 11, n. 5, p. 910, 2022.

HAGER, E. D. et al. Multimodale komplementäre therapie des fortgeschrittenen pankreaskarzinoms. **Deutsche Zeitschrift für Onkologie**, v. 41, n. 01, p. 16-26, 2009.

ISHERWOOD, J. et al. Myeloid derived suppressor cells are reduced and T regulatory cells stabilised in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega 3. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 5, 2020.

KLEK, S. et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery—a prospective, randomized, controlled clinical trial. **Clinical nutrition**, v. 27, n. 4, p. 504-512, 2008.

MACÁŠEK, J. et al. Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters. **Nutrition and cancer**, v. 64, n. 7, p. 946-955, 2012.

- MARTIN II, R. C. G. et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 43, n. 4, p. 772-779, 2017.
- MATEJCIC, M. et al. Circulating plasma phospholipid fatty acids and risk of pancreatic cancer in a large European cohort. **International journal of cancer**, v. 143, n. 10, p. 2437-2448, 2018.
- MORALES, E. et al. Food and nutrient intakes and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 61, n. 7, p. 641-649, 2007.
- MOSES, A. W. G. et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. **British journal of cancer**, v. 90, n. 5, p. 996-1002, 2004.
- NAKAMURA, K. et al. Influence of preoperative administration of ω -3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. **Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 639-649, 2005.
- RAMALHO, R. et al. Omega-3 therapeutic supplementation in a patient with metastatic adenocarcinoma of the pancreas with muscle mass depletion. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 795-797, 2017.
- SHISHAVAN, N. G. et al. Circulating plasma fatty acids and risk of pancreatic cancer: Results from the Golestan Cohort Study. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 1897-1904, 2021.
- SUZUKI, D. et al. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. **Surgery**, v. 148, n. 3, p. 573-581, 2010.
- TURUNEN, A. W. et al. Cancer incidence in a cohort with high fish consumption. **Cancer Causes & Control**, v. 25, n. 12, p. 1595-1602, 2014.

ANEXO 1. PRISMA checklist 2020.



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
Reporting bias assessment	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

ANEXO 2. Registro no *International Prospective Register of Systematic Reviews*.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Luis Carlos Lopes-Junior, Bicalho Cevolani Pires. Effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: a protocol for systematic review of clinical trials. PROSPERO 2022 CRD42022332619 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42022332619

Review question

What is the effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer?

Searches

The search strategy will be undertaken through the following electronic bibliographic databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science and Scopus. Registers will be also searched on Clinical trials.gov-NIH and in the WHO International Clinical Trials Registry Platform. In addition, secondary searches in other sources, such as, The British Library, Google Scholar and medRxiv will be also carried out. The reference section of the included studies will be hand searched for additional relevant studies. The search strategy will comprise for only key terms according to a pre-established PICOS (Population/ Intervention, Exposure/Comparison/Outcomes) acronym. There will be no restriction regarding the publication dates or languages for this systematic review. The bibliographic software EndNote will be used to store, organize, and manage all the references and ensure a systematic and comprehensive search. Study selection will be carried out for two independently researchers using the Rayyan app.

Types of study to be included

Randomized Clinical Trials (RCTs) and Non-R Randomized Clinical Trials (Quasi-experimental studies)

Condition or domain being studied

Pancreatic cancer (PC) is one of the leading causes of tumor-related mortality, with a 5-year survival rate of <10%. Surgical resection for localized disease is the only treatment option for a complete cure, but the prognosis after complete resection alone is poor. Indeed, >50% of patients develop tumor recurrence at distant or locoregional sites, and their estimated 5- year survival is only 20%. Because surgical resection alone appears to afford minimal survival benefit, a variety of multimodal approaches have been applied in treatments for (PC).

Eicosapentaenoic acid (EPA) is a polyunsaturated fatty acid with a double bond (C/C) at the third carbon atom from the end (n-3). It is derived from fish oil and EPA can reduce the impaired nutritional status caused by several reasons such as inflammation and chemotherapy related toxicities.

Participants/population

Patients > 18 year old with pancreatic cancer diagnosis

Intervention(s), exposure(s)

Receiving Omega-3 Supplementation

Comparator(s)/control

Placebo or patient serving as own control (pre/post-intervention)

Context

Inclusion criteria:

Exclusion criteria:

Main outcome(s)

Nutritional status

Measures of effect

SMDs or RR

Additional outcome(s)

Not applicable

Measures of effect

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

1 – Selection: After performing the searches in the 5 electronic databases, as described above, duplicates will be excluded using EndNote.

2 – Screening: Titles and abstracts of the studies will be screened by two independent reviewers for selection of eligibility of the studies using Rayyan™ app.

3 – Eligibility: The same two reviewers will assess the full-text of the retrieved articles independently to check if they meet all the inclusion criteria.

Discrepancies between the reviewers will be resolved either by discussion or, in the lack of agreement, by a third reviewer using Rayyan™ app

Data extraction:

After agreement on the selected studies, a standardized form will be used for data extraction from the studies included. The same two reviewers will perform the data extraction independently.

Information to be extracted will include: identification of the study; study population and baseline characteristics; type of intervention; study methodology; recruitment methods and study completion rates; outcomes; main findings; times of measurement, follow-up; implications for clinical practice and conclusions. Discrepancies between the reviewers will be resolved either by discussion or, in the lack of agreement, by a third reviewer.

Risk of bias (quality) assessment

The internal validity and risk of bias of RCTs will be assessed using the revised Cochrane Risk-Of-Bias tool for randomized trials (RoB 2), which assesses the risk of bias in 5 domains: (1) randomization process; (2) deviations from the intended interventions; (3) missing outcome data; (4) measurement of the outcome and (5) selection of the reported result. The RoB 2 classifies risk of bias as follows: 1) low risk of bias: low risk of bias for all domains; 2) some concerns: some concerns in at least 1 domain but no high risk of bias for any domain; and 3) high risk of bias: high risk of bias in at least 1 domain or some concerns for multiple domains, substantially reducing confidence in the result. To assess NRCTs, the Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) was used. The ROBINS-I comprises 7 chronologically arranged bias domains (pre-intervention, at intervention, and post-intervention), and the domain level and overall risk-of-bias are classified as low, moderate, serious, or critical. For both tools, the same 2 reviewers will assess the risk of bias for each included study independently. Discrepancies will be resolved through a discussion at each stage, until the consensus is achieved.

Strategy for data synthesis

Quantitative data from each study will be extracted and inserted into an Excel sheet by two independent reviewers.

For continuous outcome measures, standardized mean differences (SMDs) and risk ratio (RR) for categorical outcomes will be considered for the final assessment from individual studies.

The heterogeneity among the studies will be assessed using the I^2 statistic test, which can quantify the heterogeneity ranging from 0% (no heterogeneity) to 100% (the differences between the effect sizes can completely be explained by chance alone), and the interpretations of the percentages are as follows: 0%–40% indicates potentially unimportant heterogeneity, 30%–60% indicates moderate heterogeneity, 50%–90% indicates substantial heterogeneity and 75%–100% indicates considerable heterogeneity.

According to the results of this test, we will verify whether a meta-analysis is feasible. If feasibility is confirmed, a random-effect model analysis will be carried out. To explore the heterogeneity across studies, subgroup analysis will be performed using a mixed effects model according to the following variables: age (young people versus adults versus aged), and cancer staging.

For data analysis, the calculation of the pooled effect estimates will consider a 95% CI and alpha will be set in 0.05 using the SPSS version 28.0.

Analysis of subgroups or subsets

A subgroup analysis will be performed using a mixed effects model according to the following variables: age (young people versus adults versus aged), and cancer staging.

Contact details for further information

Luis Carlos Lopes-Junior
lopesjr.lc@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Espirito Santo (UFES)
<https://internacional.ufes.br/en/home>

Review team members and their organisational affiliations

Dr Luis Carlos Lopes-Junior. Federal University of Espirito Santo (UFES)
Mrs Bicalho Cevolani Pires. Federal University of Espirito Santo (UFES)

Type and method of review

Intervention, Systematic review

Anticipated or actual start date

13 May 2022

Anticipated completion date

30 December 2022

Funding sources/sponsors

None

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

Not applicable

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Dietary Supplements; Fatty Acids, Omega-3; Humans; Nutritional Status; Pancreatic Neoplasms

Date of registration in PROSPERO

24 May 2022

Date of first submission

13 May 2022

Details of any existing review of the same topic by the same authors

No

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Revision note

Dear PROSPERO team, Only a small change to the title was made. Changed to: "Effect of Omega-3 supplementation on the nutritional status of patients with pancreatic cancer: a protocol for systematic review of clinical trials", as we are submitting the protocol article to a journal and the requirement is that the title be identical to that of PROSPERO. As it is a protocol, the journal requests that "a protocol for systematic review of clinical trials" be included in the title. Yours Sincerely, Dr. Lopes-Júnior

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

24 May 2022

24 May 2022

11 September 2022

