
avemar

REVISTO POR
DR. MÁTÉ HIDVÉGI

Intervenção Metabólica Complementar em Oncologia.

RESUMO. Racional Biológico, Evidência Clínica e Integração do Avemar®.

Uma Perspetiva Baseada em Mecanismos Biológicos.

Este documento propõe uma leitura estritamente biomédica do papel da modulação metabólica complementar em oncologia, centrada no racional biológico, na plausibilidade mecanística e na interpretação prudente da evidência clínica disponível.

Porquê voltar a discutir metabolismo tumoral?

A oncologia moderna expandiu-se para além da genética e da imunidade. O metabolismo tumoral emerge como um eixo relevante na compreensão e abordagem da doença.

Estas alterações estão frequentemente associadas a fenótipos mais agressivos e resistentes.

01

Alterações genéticas

A oncologia contemporânea reconhece que o cancro não é apenas uma doença genética.

02

Alterações epigenéticas

É também uma patologia complexa e dinâmica, influenciada por múltiplos níveis de regulação biológica.

03

Alterações metabólicas

Tumores agressivos e resistentes à terapêutica apresentam frequentemente reprogramação metabólica, com aumento da glicólise aeróbia e maior fluxo pela via das pentoses fosfato.

04

Alterações imunológicas

Também podem surgir mecanismos de evasão imunitária no microambiente tumoral, incluindo a supressão das respostas imunitárias antitumorais.

Porquê voltar a discutir metabolismo tumoral?

Em tumores agressivos e resistentes, destacam-se três dimensões interligadas:

1. Metabolismo

aumento da glicólise aeróbia (efeito de Warburg)
maior fluxo na via das pentoses fosfato

2. Plasticidade tumoral

ativação de vias associadas a stemness (ex: Wnt/ β -catenina)

3. Microambiente imunitário

mecanismos de evasão e supressão imunitária

O que é o Avemar®?

- Extrato fermentado de gérmen de trigo (FWGE), padronizado
- Investigado em metabolismo tumoral e imunomodulação
- Referido no NCI Thesaurus como substância farmacológica

Não se enquadra no domínio da suplementação genérica.

Classificação

Extrato padronizado com investigação específica em oncologia metabólica.

Posicionamento

Modulador metabólico complementar, não substituto terapêutico.

O que o Avemar não é.

- Não é um antioxidante genérico
- Não é nutrição médica
- Não substitui terapêutica oncológica



A maioria das terapêuticas oncológicas convencionais atua sobretudo sobre a proliferação celular ou sobre vias de checkpoint imunitário.

Em contraste, relativamente poucas intervenções abordam diretamente o perfil metabólico dos tumores. Neste enquadramento, o Avemar® deve ser considerado - não como substituto das terapêuticas oncológicas padrão, mas como um modulador metabólico complementar, suportado por investigação que avalia os seus efeitos em vias metabólicas relevantes para a biologia tumoral.

Base científica e continuidade de investigação

O Avemar® (FWGE) surgiu de um programa de investigação iniciado nos anos 1990 e tem sido estudado em múltiplas instituições, em modelos celulares, animais e em estudos humanos.

Um desenvolvimento relevante nesta linha de investigação foi a publicação na *Scientific Reports* (2020), assinada por **Gyula Bencze** e **James D. Watson**, e pelo próprio **Máté Hidvégi**, entre outros autores.

Neste trabalho, uma fração concentrada de FWGE (A250) demonstrou – em modelos celulares e murinos – capacidade de restaurar a função mitocondrial, suprimir fenótipos metabólicos tumorais e inibir o crescimento tumoral in vivo, sem evidência de toxicidade sistémica significativa.

Mito-oncology agent: fermented extract suppresses the Warburg effect, restores oxidative mitochondrial activity, and inhibits in vivo tumor growth

Gyula Bencze^{1,2,3}, Szilvia Bencze¹, Keith D. Rivera¹, James D. Watson¹, Mate Hidvegi⁴, Laszlo Orfi³, Nicholas K. Tonks¹ & Darryl J. Pappin¹

Mecanismo de ação conhecido - coerência biológica

O Avemar® atua através de múltiplos mecanismos convergentes que interferem com a biologia metabólica tumoral. A sua ação não se limita a um único alvo molecular, integrando-se numa estratégia de modulação do terreno metabólico em que o cancro se desenvolve:

Inibição de enzimas-chave do metabolismo dos açúcares nas células tumorais

como a transcetolase, resultando na redução da ribose-5-fosfato e na diminuição da síntese de nucleótidos, limitando assim a capacidade proliferativa tumoral.



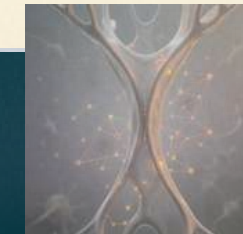
Inibição do Efeito de Warburg

Redução do fluxo glicolítico tumoral, diminuição da produção de lactato e modulação do eixo mTOR-HIF-1 α .



Inibição do stemness tumoral

Redução da expressão de Oct-4 e interferência com as vias Wnt/ β -catenina, relevantes em contextos de recidiva. O Avemar, assim, inicia a diferenciação celular nas células tumorais, podendo promover a diferenciação celular, reduzindo o fenótipo maligno.



Imunomodulação

Aumento da atividade das células NK e modulação da expressão endotelial de ICAM-1, melhorando a vigilância imunitária e melhorando a destruição tumoral nos tecidos cancerosos.



Coerência biológica

Metabolismo

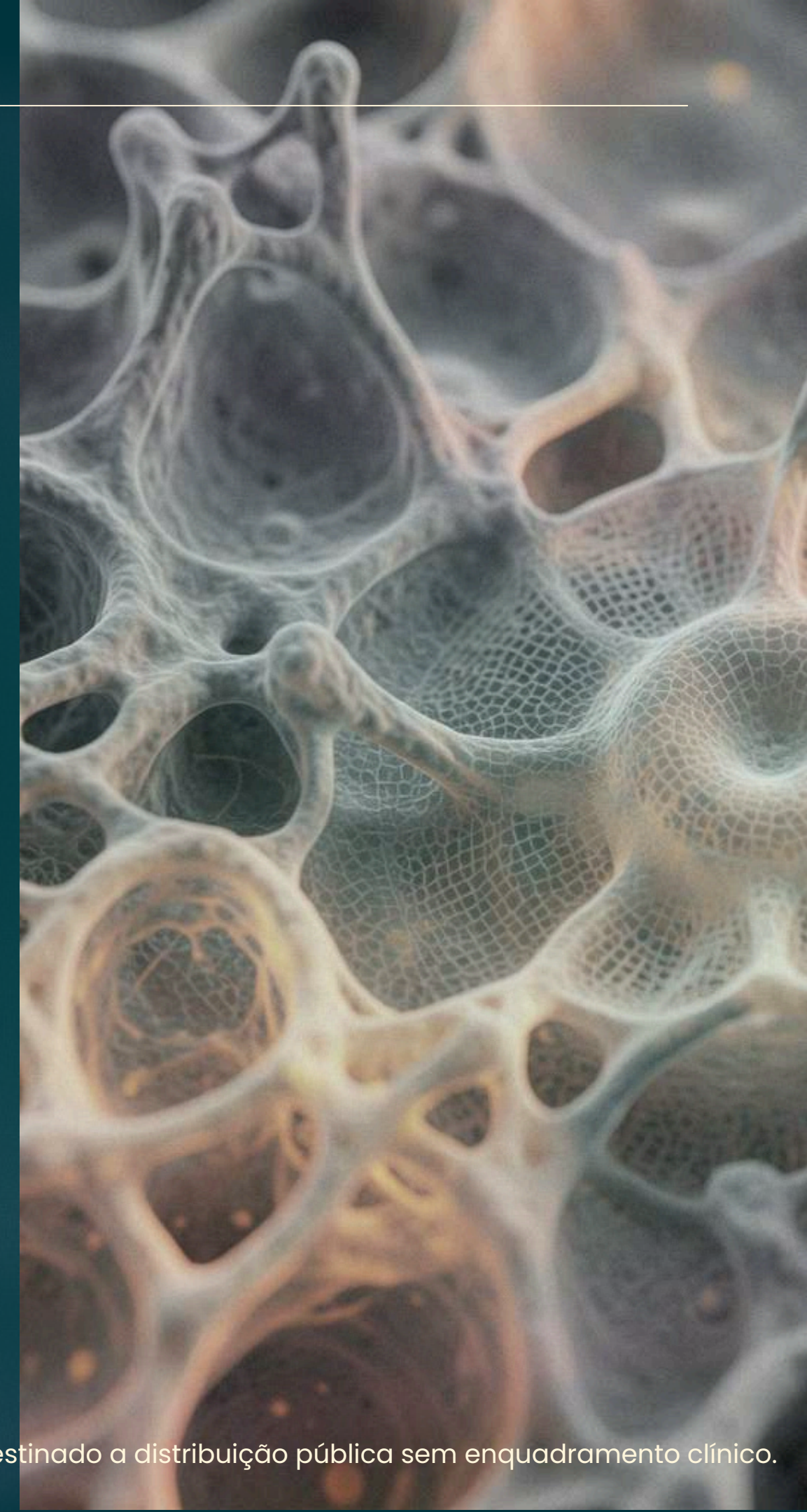
- redução do fluxo glicolítico
- interferência na síntese de nucleótidos


Proliferação

- modulação de vias associadas a stemness
- impacto em vias como Wnt/ β -catenina

Imunidade

- aumento da atividade NK
- modulação de ICAM-1



A microscopic view of a cell, possibly a cancer cell, with a semi-transparent mesh overlay. The cell is illuminated from the side, creating a strong shadow and highlighting its textured surface. The background is dark with some out-of-focus light spots.

Porque pode isto ser clinicamente relevante?

A reprogramação metabólica tumoral está associada a:

- progressão da doença
- resistência terapêutica
- adaptação ao microambiente tumoral

Neste contexto, a modulação metabólica pode representar uma abordagem complementar relevante na estratégia oncológica.



Evidência clínica - Interpretação crítica

Estudos em múltiplos contextos tumorais

Dados pré-clínicos e clínicos consistentes com o racional metabólico

Sinais clínicos observados em diferentes populações

A interpretação deve ser:

- crítica

- mas contextualizada na coerência biológica

Os dados disponíveis, embora heterogêneos, são consistentes com o racional metabólico descrito e devem ser interpretados de forma crítica.

Em alguns contextos clínicos, têm sido reportadas alterações em parâmetros como qualidade de vida e tolerabilidade terapêutica

Como se traduz isto na prática clínica?

Em diferentes contextos tumorais, a investigação clínica tem observado:

Estes dados devem ser interpretados de forma crítica, mas são consistentes com o racional biológico da modulação metabólica tumoral.

Redução de recidiva em alguns contextos adjuvantes

Melhoria de parâmetros de qualidade de vida

Impacto na tolerabilidade de terapêuticas citotóxicas

avemar

Áreas com literatura clínica publicada

CANCRO COLORRECTAL

Três estudos clínicos publicados, incluindo um estudo multicêntrico (3 centros na Hungria) publicado no British Journal of Cancer.

TUMORES DA CAVIDADE ORAL

Os resultados da investigação indicam que a administração a longo prazo de Avemar em doentes com tumores malignos da cavidade oral pode reduzir significativamente a taxa de recidiva local e melhorar os resultados de sobrevivência a cinco anos. Com base nestes resultados, o Comité Consultivo para Doenças Orais e Maxilofaciais na Hungria recomendou que o Avemar fosse incorporado em protocolos terapêuticos abrangentes para o tratamento de tumores malignos da cavidade oral (Orvosi Hetilap, 2006).

CANCROS DA CABEÇA E PESCOÇO

Um estudo clínico multicêntrico (5 centros em Itália). Os investigadores verificaram que o tratamento com Avemar em doentes com cancro da cabeça e pescoço (HNC) em estágio avançado ou terminal foi seguro e proporcionou benefícios mensuráveis, incluindo melhorias no índice de Spitzer e na qualidade de vida global. Com base nestes resultados, concluíram que a terapêutica adjuvante com Avemar pode desempenhar um papel fundamental como parte do tratamento abrangente de doentes com HNC avançado (Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism, 2008).

avemar

Áreas com literatura clínica publicada

MELANOMA CUTÂNEO

Estudo piloto adjuvante randomizado de fase II (no Instituto Blokhin, Rússia) (Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2008).

CANCRO DA PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO (CRPC)

Estudo clínico piloto (no Sheba Medical Center, Israel) (Nutrition and Cancer, 2022).

ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Um estudo reportou que a administração de Avemar esteve associada a uma redução significativa da neutropenia febril induzida por quimioterapia em doentes pediátricos submetidos a terapêutica citotóxica intensiva (na Universidade Semmelweis, Hungria). (Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2004).

AVEMAR® É SUPORTADO POR UM CONJUNTO MUITO EXTENSO E RELEVANTE DE INVESTIGAÇÃO PRÉ-CLÍNICA E CLÍNICA PUBLICADA COMO O AVEMAR®.

Documento para uso profissional. Não destinado a distribuição pública sem enquadramento clínico.

NÃO É NUTRIÇÃO. É MODULAÇÃO METABÓLICA.

É importante distinguir claramente o Avemar® (MSC/FWGE) dos produtos convencionais de nutrição médica.

O Avemar® não é um suplemento nutricional concebido apenas para fornecer calorias ou nutrientes de fácil digestão a doentes debilitados. O seu mecanismo de ação é fundamentalmente diferente do das fórmulas de nutrição médica, que são formuladas principalmente para assegurar uma ingestão adequada de calorias e nutrientes em doentes com redução do apetite, perda de peso ou alterações da digestão.

Nutrição médica convencional

- Suporte calórico e nutricional
- Foco no estado geral do doente

Avemar® (FWGE)

- Intervenção sobre o metabolismo das células tumorais
- Investigado em vias metabólicas associadas à proliferação e sobrevivência tumoral

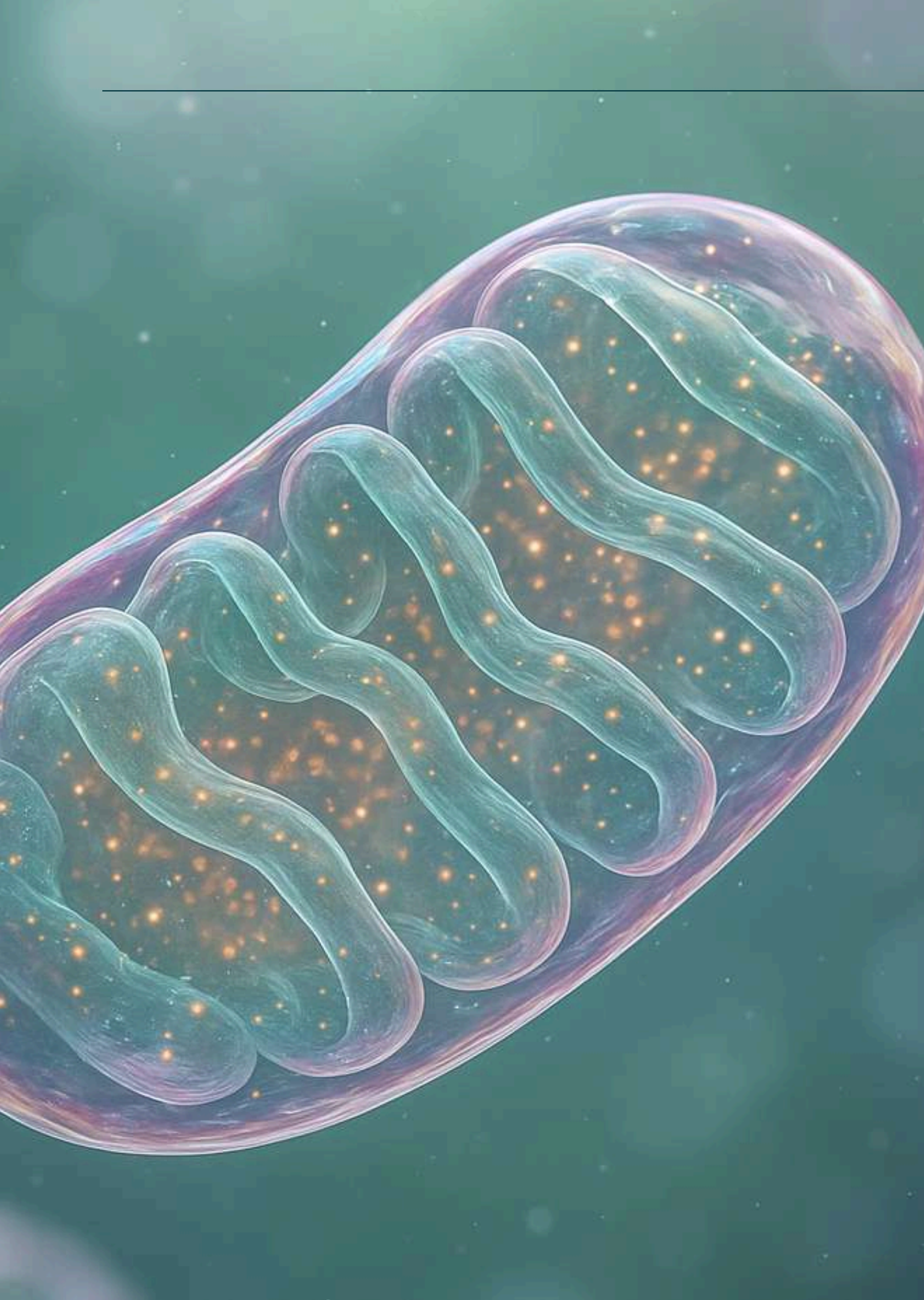


ATUA SOBRE O FENÓTIPO METABÓLICO DAS CÉLULAS MALIGNAS, INCLUINDO:

GLICÓLISE AERÓBIA (EFEITO DE WARBURG)

SÍNTESE DE NUCLEÓTIDOS

VIAS DE SINALIZAÇÃO METABÓLICA



Esta distinção é fundamental:

Produtos de nutrição médica

Fornecem calorias e nutrientes para apoiar o estado nutricional do doente.

Avemar®

Investigado pela sua capacidade de modular o metabolismo das células tumorais, incluindo a inibição do fenótipo de Warburg e a modulação da função mitocondrial.

Integração clínica

Pode ser integrado numa estratégia oncológica abrangente, em complemento às terapêuticas padrão e sob supervisão médica.

Ao atuar sobre vulnerabilidades metabólicas das células tumorais, esta abordagem pode contribuir para uma resposta terapêutica mais favorável.

A integração deve ser sempre individualizada e supervisionada pela equipa oncológica.

Contextos em que a integração pode ser razoável incluem:



01

Doença ativa em fase adjuvante ou de manutenção.

02

Doentes com elevada carga inflamatória ou catabólica.

03

Sobreviventes oncológicos em fase de recuperação.

04

Situações de tolerabilidade comprometida às terapêuticas citotóxicas, ou contextos em que intervenções não citotóxicas são preferíveis.

É recomendada maior cautela em doentes clinicamente instáveis ou quando múltiplas intervenções complementares são introduzidas simultaneamente.


Integração com terapêutica oncológica

- Perfil de segurança favorável
- Sem evidência de interferência negativa com terapêuticas padrão
- Papel exclusivamente complementar

A decisão deve ser:

- clínica
- individualizada
- supervisionada

A comunicação transparente entre o doente e a equipa oncológica é fundamental para uma integração segura e eficaz.



avemmar

Contexto Clínico e de Segurança

Até o momento, não há evidências de interferência negativa com quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia. O posicionamento é adjuvante, nunca substitutivo, e pode também ser administrado de forma vantajosa isoladamente.

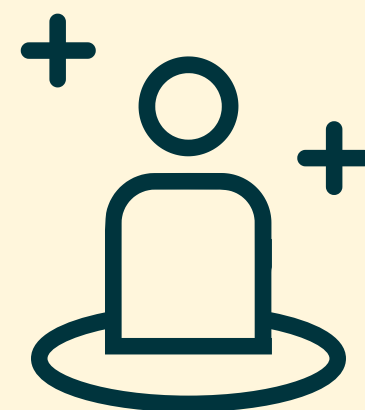
Quando considerado, o Avemar® deve ser integrado de forma transparente ao plano terapêutico e comunicado a todos os membros da equipa de saúde. A documentação clínica é recomendada quando aplicável.

Integração com a terapia oncológica padrão



Segurança

Sem evidência de interferência negativa com terapêuticas padrão



Papel clínico

Exclusivamente adjuvante, nunca substitutivo



Decisão clínica

Individualizada e supervisionada por oncologista.

Este material destina-se exclusivamente a profissionais de saúde. A informação apresentada baseia-se em literatura científica disponível e não substitui o julgamento clínico individual. O Avemar® deve ser utilizado como intervenção complementar, sob supervisão médica, não substituindo terapêuticas oncológicas padrão.

REFERÊNCIAS

- Jakab F, Shoenfeld Y, ... Hidvegi M. Br J Cancer. 2003;89(3):465-9.
- Barabas J, Nemeth Z. Orv Hetil. 2006;147(35):1709-11.
- Sukkar SG, Cella F, Rovera GM, et al. Mediterr J Nutr Metab. 2008;1:37-42.
- Demidov LV, Manziuk LV, Kharkevitch GY, et al. Cancer Biother Radiopharm. 2008;23(3):365-9.
- Garami M, Schuler D, ... Hidvegi M. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26(10):631-5.
- Weitzen R, Epstein N, ... Hidvegi M, et al. Nutr Cancer. 2022;74(4):1338-46.
- Bencze G, ... Watson JD, Hidvegi M, et al. Sci Rep. 2020;10(1):14174. (12 pages)

Este material destina-se exclusivamente a profissionais de saúde. A informação apresentada baseia-se em literatura científica disponível e não substitui o julgamento clínico individual. O Avemar® deve ser utilizado como intervenção complementar, sob supervisão médica, não substituindo terapêuticas oncológicas padrão.

REFERÊNCIAS

■ Comin-Anduix B, Boros LG, ... Cascante M. J Biol Chem. 2002;277(48):46408-14.

■ Shibuya N, Inoue K, Tanaka G, et al. Oncology. 2015;88(5):309-19.

Este enquadramento abre novas questões na integração de estratégias complementares em oncologia.

Questões clínicas que este enquadramento pode levantar?

1. Pode a modulação metabólica influenciar resposta terapêutica?
2. Em que contextos clínicos pode ser relevante?
3. Qual o papel em fases não ativas da doença?