

Ficha técnica do



CENTRO
DE INFORMAÇÃO
DO MEDICAMENTO

ÁCIDOS GORDOS N-3 (ÓMEGA-3)

Os ácidos gordos polinsaturados classificam-se, em função da posição da última dupla ligação relativamente ao grupo metilo terminal, em duas séries: n-3 e n-6 (ómega-3 e ómega-6).^{1,2} Entre os ácidos gordos n-3 (AGn-3) destacam-se o ácido alfa-linolénico (ALA), que se encontra em óleos vegetais, como o de soja e linhaça,¹ e outros que podem ser sintetizados a partir dele, o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o docosa-hexaenóico (DHA),^{1,3} presentes principalmente em óleos de peixes marinhos.^{1,3-5} Nos ácidos gordos n-6 (AGn-6) destaca-se o ácido linoleico, que se encontra em óleos vegetais de milho, soja e girassol,¹ e é convertido no organismo, de forma limitada, em EPA e DHA.³

Os AG são essenciais e devem obter-se com a dieta. Têm um importante papel como precursores de eicosanóides e componentes das membranas celulares.^{2,3} Os eicosanóides derivados de AGn-3 geralmente têm acção anti-inflamatória, antitrombótica, antiarrítmica e vasodilatadora e os derivados de AGn-6 tendem a ser pró-inflamatórios e pró-trombóticos. Os dois tipos competem pelas mesmas vias metabólicas.³ O interesse nos AGn-3 procede da observação de que populações com consumo mais elevado na dieta, como os esquimós, tinham menor incidência de doenças cardiovasculares.^{3,5-7}

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os AGn-3 inibem a síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade e triglicéridos pelo fígado.^{2,4,8} A diminuição de triglicéridos parece ser dependente da dose.^{5,6,9} Existem medicamentos com AGn-3 para tratamento da hipertrigliceridemia em associação com medidas dietéticas.

Há certa evidência de que o consumo a longo prazo de AGn-3 pode reduzir o risco de aterosclerose, mas são necessários ensaios adicionais.^{2,5,6} Os AGn-3 poderiam ter efeito antiarrítmico,^{2,3} possivelmente por acção directa nas células miocárdicas,³ ainda que os estudos tenham sido inconsistentes.^{2,3,5} Foi documentada uma modesta diminuição na pressão arterial. Os efeitos da suplementação com óleo de peixe na reestenose das artérias coronárias após angioplastia têm sido variáveis.^{3,5,6} Através da inibição da síntese do tromboxano A2 nas plaquetas têm acção antitrombótica.⁴

Os efeitos cardiovasculares dos AGn-3 têm sido analisados em múltiplos estudos, mas continuam a existir discrepâncias sobre efeitos e doses.^{6,7,10} Estudos epidemiológicos em indivíduos saudáveis e ensaios em doentes cardíacos têm sugerido que um modesto consumo de AGn-3 pode reduzir o risco de morte cardiovascular e de morte súbita.^{5,10} Em vários estudos iniciais, realizados entre 1999 e 2010, os AGn-3 mostraram-se efectivos na redução de eventos cardiovasculares adversos.^{3,10} Uma revisão sistemática concluiu que a ingestão de AGn-3 procedente de peixe ou de suplementos reduz a mortalidade por todas as causas, a morte cardíaca e

morte súbita.¹¹ Outra revisão não encontrou efeito significativo na mortalidade por eventos cardiovasculares.¹²

Contrariamente à investigação inicial, publicações recentes não têm mostrado efeito protector significativo de suplementos com AGn-3 nas doenças cardiovasculares ou na mortalidade, questionando os benefícios anteriormente constatados.^{5,7,10} Três meta-análises sobre uso de suplementos AGn-3 na prevenção cardiovascular, principalmente secundária, com duração média de cerca de dois anos, não mostraram redução nos resultados cardiovasculares adversos.¹³⁻¹⁵ Um ensaio aleatorizado e controlado (EAC) sobre uso de suplementação na prevenção primária em pessoas com factores de risco cardiovascular não mostrou efeito na mortalidade ou na morbilidade cardiovasculares.¹⁶

A inconsistência nos resultados dos estudos pode estar influenciada por aspectos como a etnia, uso de medicação, contaminantes,¹⁰ ou origem dos AGn-3. Também há diferenças entre as análises de estudos observacionais ou de EAC. Por ex., estudos observacionais com base em questionários alimentares podem não estimar correctamente o consumo de AGn-3 e os ensaios com suplementos podem não considerar as diferenças na ingestão de base. Devem analisar-se de forma sistemática todos estes aspectos.¹⁷

Estão actualmente em desenvolvimento grandes estudos.^{5,9} O papel da suplementação dietética permanece controverso.³

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E AUTO-IMUNES

Os AGn-3 têm efeitos em mediadores imunológicos e inflamatórios.² Foram relatados efeitos benéficos na sintomatologia da artrite reumatóide,³ e em alguns estudos ajudaram a diminuir a dose de anti-inflamatórios.² Na doença inflamatória intestinal os efeitos são variáveis e os dados não são conclusivos.^{2,3,6} Resultados promissores num estudo, com diminuição de recidivas na doença de Crohn; em alguns casos, foi possível descontinuar ou diminuir a dose de corticosteróides.² No entanto, há revisões sistemáticas que os consideraram não efectivos na doença de Crohn e na colite ulcerosa. Alguns estudos encontraram utilidade na psoríase, mas outros não.³ Os dados do uso de AGn-3 na asma são limitados e os resultados contraditórios.² A redução da produção de mediadores inflamatórios não se traduz necessariamente em benefício clínico.^{2,4} Houve alguma melhoria em crianças asmáticas.⁶ Os melhores resultados têm surgido na asma induzida pelo exercício.²

NEOPLASIAS E CAQUEXIA

Alguns dados indicam que a incidência de cancro poderia ser menor em populações que consomem AGn-3. Contudo, os dados são controversos e algumas revisões sistemáticas não constataram este efeito. Foram também utilizados na ca-

quexia relacionada com cancro ou SIDA, mas os dados são insuficientes.^{2,3} Em alguns estudos, a suplementação melhorou o apetite, moderou a perda de peso, aumentou a massa muscular e melhorou a qualidade de vida. Em outros, não se encontrou benefício significativo.²

TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS E PSIQUIÁTRICOS

Os AGn-3 concentram-se nas membranas neuronais e parecem ser importantes no desenvolvimento cerebral.^{3,5,13,18} Os efeitos no desenvolvimento fetal e da criança têm sido variáveis.^{4,6} O uso de fórmulas lácteas suplementadas pode ser positivo para o crescimento e neurodesenvolvimento de prematuros.³

São necessários estudos que confirmem se a suplementação pode ser útil em problemas psiquiátricos; proporcionariam certo benefício na diminuição de risco e/ou sintomas.¹⁸ Parece existir relação entre deficiência em AGn-3 e problemas do humor.³ Associados à terapêutica parecem melhorar sintomas na depressão e aumentar a duração da regressão.^{3,6} Tem sido sugerido um possível benefício nas manifestações depressivas da doença bipolar e na demência, mas são necessários mais dados.^{3,4}

Investigação preliminar mostra que os AGn-3 melhoram a função cognitiva e o comportamento em crianças entre os 8-12 anos com perturbação de hiperactividade com défice de atenção.⁶ A suplementação foi modestamente efectiva, mas dado o relativamente benigno perfil de reacções adversas pode ser razoável o uso junto com terapêutica farmacológica ou quando esta é rejeitada.¹⁹

Os efeitos dos AGn-3 têm sido estudados em **outras situações** como, por ex., doença crítica ou várias alterações oculares.^{2,6}

UTILIZAÇÃO

Peixes gordos e óleos de peixe, nozes e óleo de linhaça são fontes ricas em AGn-3. O ALA encontra-se em sementes, vegetais de folha, legumes e frutos secos.² Existem alimentos funcionais, como ovos, cereais ou lácteos, fortificados com EPA/DHA.^{4,5}

Os suplementos alimentares existentes variam em pureza e conteúdo de AGn-3.³ O processamento adequado diminui o cheiro a peixe e aumenta o prazo de utilização.⁴ Existem certos receios sobre a presença no peixe de mercúrio e outros contaminantes ambientais,^{2,7} como bifenilos policlorinados ou dioxinas.⁶ Os óleos de peixe podem conter pequenas quantidades de contaminantes mas, de forma similar ao consumo de peixe na dieta, não constitui uma preocupação clínica.⁵ Principalmente com base nos estudos observacionais, diversos painéis de especialistas sugeriram que o consumo regular de peixe está associado com menor risco cardiovascular. Contudo, há preocupação em relação a possíveis vieses e erros na determinação da ingestão de AGn-3 com as ferramentas de avaliação disponíveis.¹⁷

O consumo regular de peixe pode ser uma adequada forma de obtenção de AGn-3.⁵ A maioria das directrizes dietéticas europeias recomendam um mínimo de duas rações semanais de peixe para garantir nutrientes essenciais como os AGn-3, mas também vitamina D, iodo e selénio. A *European Food Safety Authority* (EFSA) considera adequada uma ingestão de 250 mg (DHA/EPA) para adultos.²⁰ É sugerida a suplementação em doentes que não conseguem consumir quantidades adequadas de peixe.⁵ Dadas as diferentes formulações usadas nos estudos, é difícil recomendar doses para objectivos específicos.²

Recentemente, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou o consumo de pelo menos duas porções de peixe por semana, incluindo uma de peixe gordo, nos indivíduos com doença cardiovascular ou em alto risco. No entanto, aconselha que não sejam recomendados suplementos para modificação de lípidos ou prevenção cardiovascular. Consideram que deve ser dada prioridade à

medicação e adaptação de estilo de vida, aconselhando uma dieta mediterrânica.⁹

ASPECTOS DE SEGURANÇA

As principais reacções adversas a suplementos com AGn-3 são gastrointestinais, especialmente a altas doses, incluindo náuseas, eructação, vômitos, distensão abdominal, diarreia e obstipação.^{2,3,8} Também referidos dor articular,⁵ halitose, *rash*,⁶ e sabor a peixe.^{2,6} Precaução na alergia aos AGn-3 ou ao peixe, incluindo moluscos.⁸ A função hepática deve ser controlada nos insuficientes.³

Doses elevadas devem ser utilizadas com orientação clínica.^{5,6} Estas podem aumentar o colesterol-LDL,^{2,6} particularmente na hipertrigliceridemia,^{5,9} e a glicemia.² Doses de óleo de peixe superiores a 3g/dia podem inibir a agregação plaquetar e aumentar o risco de hemorragia.^{2,6} Geralmente sem significado clínico, mas precaução na toma com varfarina ou antiplaquetares.^{2,4,6,8} Os imunocomprometidos não devem exceder os 3g/dia.^{5,6} Alguns preparados de peixe podem conter quantidades elevadas de vitaminas A e D, com risco de toxicidade se tomados em doses altas ou prolongadamente.^{3,6} Também podem aumentar as necessidades de vitamina E, mas muitos suplementos incluem-na como antioxidante.⁴ Em ocasiões podem surgir interacções benéficas: redução na dose necessária de anti-inflamatórios não esteróides ou corticosteróides, redução na toxicidade gastrointestinal do metotrexato ou redução nos efeitos hipertensores e nefrotóxicos da ciclosporina.²

Aurora Simon
Farmacêutica

Referências bibliográficas

- Bardón R, Franco E, Pérez P, Doménech R, López A. Alimentos funcionales (1.ª parte): ingredientes bioctivos. *Práctica Farmacéutica* 2009; (15): 7-12.
- Fetterman JW Jr, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66(13):1169-79.
- Brayfield A, Martindale. *The Complete Drug Reference*. 38th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.
- Mason P. *Dietary Supplements The Pharmaceutical Press*, 4.ª ed, London, Pharmaceutical Press, 2011.
- Mozaffarian D. Fish oil and marine omega-3 fatty acids. UpToDate. Apr 2015 [accedido a 11-05-2015]. Disponível em: www.uptodate.com.
- Natural Medicines Comprehensive Database, 13th ed. Stockton, Therapeutic Research Faculty, 2012.
- Berciano S, Ordovás JM. Nutrición y salud cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(9): 738-47.
- Omega-3 Fatty Acids. MedlinePlus. [accedido a 11-05-2015]. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a607065.html>
- Omega-3 fatty acid supplements. NICE advice [KTT4], 2015. [accedido a 11-05-2015]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt4>
- Barrett SJ. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular health. *Altern Ther Health Med.* 2013; 19(suppl 1):26-30
- Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(1):5-17.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega-3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003177.
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308(10): 1024-33.
- Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, Ward H, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345:e6698.
- Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172(9):686-94.
- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni G, Marchioli R. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2013; 368(19): 1800-8.
- Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease – Update. AHRQ protocol. Apr. 2, 2015. [accedido a 11-05-2015]. Disponível em: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/609/2060/fatty-acids-cardiovascular-disease-protocol-150402.pdf>
- Perica MM, Delas I. Essential fatty acids and psychiatric disorders. *Nutr Clin Pract.* 2011; 26(4): 409-25.
- Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50(10): 991-1000.
- Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood. EFSA Journal 2015;13(1):398. [accedido a 25-08-2015]. Disponível em: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3982.pdf