

# AUSÊNCIA DE EFEITO DO ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

# AUSÊNCIA DE EFEITO DO ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A suplementação de ácidos graxos polinsaturados ômega-3 é muito popular pela promessa de reduzir as chances de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Essa conduta foi baseada em estudos observacionais, mas vinha tendo ampla aceitação tanto pela comunidade médica quanto pelos pacientes.

Apesar de importantes artigos científicos questionarem tal prática há anos, foi somente agora, em Janeiro de 2018, que uma metanálise muito robusta parece ter sepultado essa prática de vez.

Aqui estão apresentados três artigos, comentados sob a ótica que qualquer intervenção médica só será benéfica se for comprovadamente eficaz.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators\*

**N Engl J Med 2012; vol. 367: 309-318.  
26 de julho de 2012**

# ORIGIN TRIAL

- **Ensaio clínico randomizado, ou seja, aquele estudo onde os pacientes são sorteados para receber um tratamento ou placebo e tampouco eles como os pesquisadores sabem o que cada um está recebendo. Desse modo, os desfechos finais são aferidos sem que se saiba qual foi o tratamento que resultou naquele desfecho. É a melhor maneira de provar que alguma medicação ou intervenção médica realmente funciona.**
- **Testou a hipótese de que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 iria reduzir a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco para desenvolvê-los.**
- **1g de ácidos graxos ômega-3 = 465mg de ácido eicosapentanoico (EPA)  
= 375mg de ácido docosahexanoico (DHA)**

# ORIGIN TRIAL

- **Foram incluídos pacientes com alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares a longo prazo, isto é:**
  - **Mais velhos que 50 anos**
  - **Portadores de diabetes tipo II**
  - **Pacientes com intolerância à glicose**
  - **Já tendo tido infarto do coração, derrame cerebral, angioplastia ou cirurgia de pontes de safena**
  - **Portadores de placas de gordura causando estenose > 50% (seja em território de artérias coronárias, carótidas ou nas pernas)**

# ORIGIN TRIAL

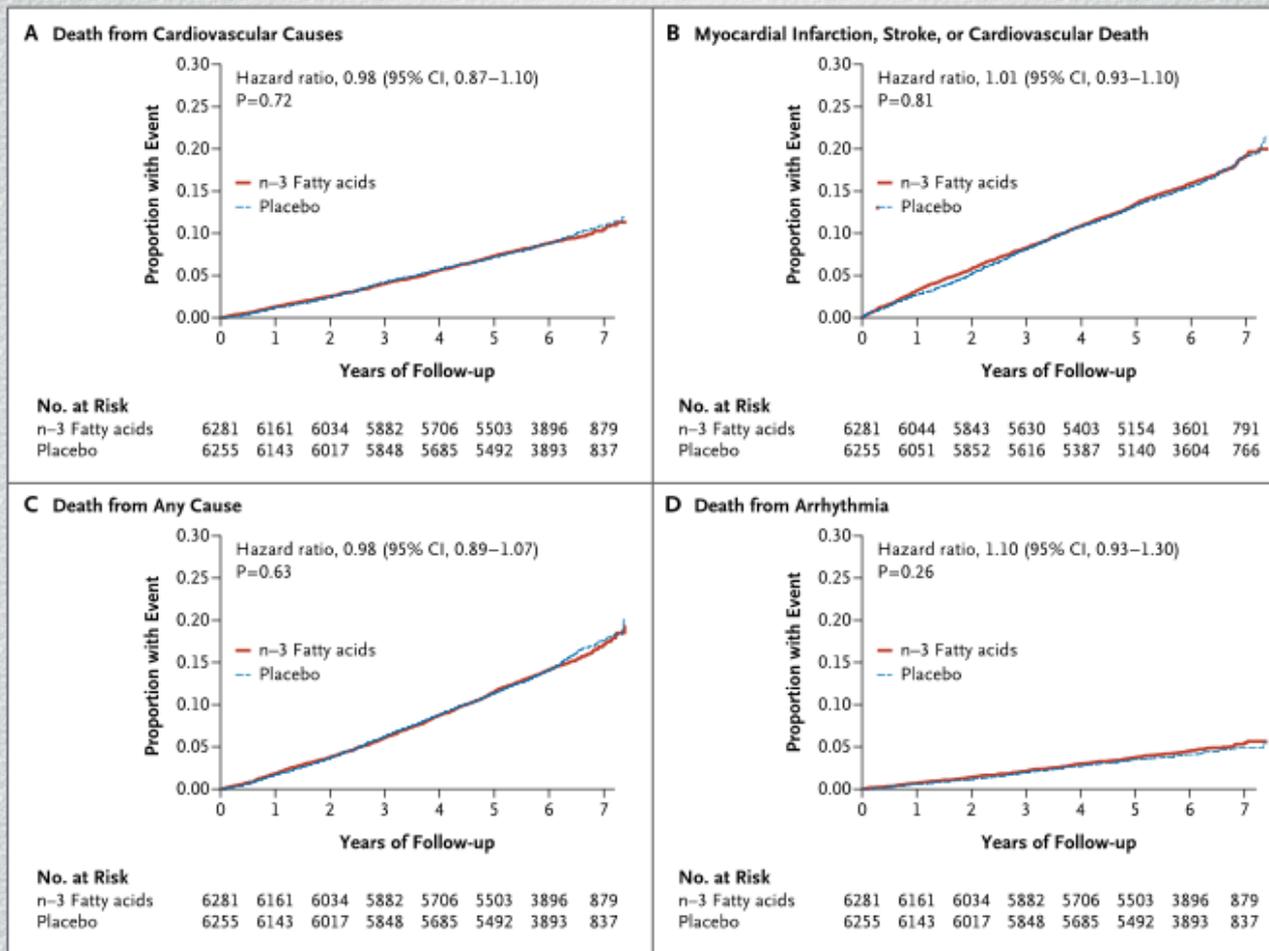
- Foram acompanhados 12536 pacientes, de 40 países, por uma média de 6,2 anos, que foram avaliados com relação ao aparecimento de :
  - Morte causada por doenças cardiovasculares
  - Infarto do coração
  - Derrame cerebral
- A tabela da próxima página mostra a incidência de cada desfecho em cada grupo de intervenção. *Hazard Ratio* significa Risco Relativo, ou seja, a chance de alguma intervenção médica ou medicamento ser protetora em relação ao placebo. Quando esse número é próximo de 1, significa que a intervenção é neutra – não protege e não oferece risco.

# RESULTADOS

**Table 2. Primary and Other Outcomes.**

Outcome	n-3 Fatty Acids (N=6281)		Placebo (N=6255)		Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/100 patient-yr	no. (%)	rate/100 patient-yr		
Primary outcome: death from cardiovascular causes	574 (9.1)	1.55	581 (9.3)	1.58	0.98 (0.87–1.10)	0.72
Secondary outcomes						
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes	1034 (16.5)	2.92	1017 (16.3)	2.88	1.01 (0.93–1.10)	0.81
Death from any cause	951 (15.1)	2.57	964 (15.4)	2.62	0.98 (0.89–1.07)	0.63
Death from arrhythmia*	288 (4.6)	0.78	259 (4.1)	0.70	1.10 (0.93–1.30)	0.26
Other outcomes						
Fatal and nonfatal myocardial infarction	344 (5.5)	0.95	316 (5.1)	0.88	1.09 (0.93–1.27)	0.28
Fatal and nonfatal stroke	314 (5.0)	0.86	336 (5.4)	0.93	0.92 (0.79–1.08)	0.32
Hospitalization for heart failure	331 (5.3)	0.91	320 (5.1)	0.88	1.02 (0.88–1.19)	0.76
Revascularization procedure	866 (13.8)	2.54	896 (14.3)	2.65	0.96 (0.87–1.05)	0.39
Angina†	724 (11.5)	2.11	725 (11.6)	2.12	1.00 (0.90–1.10)	0.94
Limb or digit amputation for ischemia	52 (0.8)	0.14	47 (0.8)	0.13	1.09 (0.74–1.62)	0.67
Hospitalization for any cardiovascular cause	2055 (32.7)	6.87	2087 (33.4)	7.00	0.98 (0.92–1.04)	0.50

# RESULTADOS



Esses gráficos chamam-se curvas de sobrevida. Esperava-se que as curvas se abrissem, indicando uma maior incidência do desfecho (eixo vertical) em um grupo, quando comparado ao outro. Nesse caso, os desfechos são sempre iguais.

## Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events

### A Systematic Review and Meta-analysis

Evangelos C. Rizos, MD, PhD; Evangelia E. Ntzani, MD, PhD; Eftychia Bika, MD; Michael S. Kostapanos, MD; Moses S. Elisaf, MD, PhD, FASA, FRSH

*JAMA*. 2012;308(10):1024-1033. doi:10.1001/2012.jama.11374

**Context** Considerable controversy exists regarding the association of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and major cardiovascular end points.

**Objective** To assess the role of omega-3 supplementation on major cardiovascular outcomes.

**Data Sources** MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through August 2012.

**Study Selection** Randomized clinical trials evaluating the effect of omega-3 on all-cause mortality, cardiac death, sudden death, myocardial infarction, and stroke.

**Data Extraction** Descriptive and quantitative information was extracted; absolute and relative risk (RR) estimates were synthesized under a random-effects model. Heterogeneity was assessed using the Q statistic and *I*<sup>2</sup>. Subgroup analyses were performed for the presence of blinding, the prevention settings, and patients with implantable cardioverter-defibrillators, and meta-regression analyses were performed for the omega-3 dose. A statistical significance threshold of .0063 was assumed after adjustment for multiple comparisons.

**Data Synthesis** Of the 3635 citations retrieved, 20 studies of 68 680 patients were included, reporting 7044 deaths, 3993 cardiac deaths, 1150 sudden deaths, 1837 myocardial infarctions, and 1490 strokes. No statistically significant association was observed with all-cause mortality (RR, 0.96; 95% CI, 0.91 to 1.02; risk reduction [RD] -0.004, 95% CI, -0.01 to 0.02), cardiac death (RR, 0.91; 95% CI, 0.85 to 0.98; RD, -0.01; 95% CI, -0.02 to 0.00), sudden death (RR, 0.87; 95% CI, 0.75 to 1.01; RD, -0.003; 95% CI, -0.012 to 0.006), myocardial infarction (RR, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04; RD, -0.002; 95% CI, -0.007 to 0.002), and stroke (RR, 1.05; 95% CI, 0.93 to 1.18; RD, 0.001; 95% CI, -0.002 to 0.004) when all supplement studies were considered.

**Conclusion** Overall, omega-3 PUFA supplementation was not associated with a lower risk of all-cause mortality, cardiac death, sudden death, myocardial infarction, or stroke based on relative and absolute measures of association.

## Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events

### A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA. 12 de setembro de 2012;308 (10):1024-1033.

- Já esse estudo é uma metanálise, ou seja, a reunião de vários ensaios clínicos randomizados – como o artigo anterior. Os resultados de todos eles são somados e analisados em conjunto, como se fossem um único estudo. Nesse caso, foram analisados os resultados de 20 *trials* , totalizando 68680 pacientes, que foram acompanhados em média por 2 anos.
- Testou a hipótese de que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 iria reduzir a incidência de eventos cardiovasculares.
- 1,5g de ácidos graxos ômega-3 = 770mg de ácido eicosapentanoico (EPA)  
= 600mg de ácido docosahexanoico (DHA)

# RESULTADOS

<b>Desfecho</b>	<b>Risco Relativo (95% CI)</b>
<b>Mortalidade</b>	0.96 (0.91-1.02)
<b>Morte Cardíaca</b>	0.91 (0.85-0.98)
<b>Morte Súbita</b>	0.87 (0.75-1.01)
<b>Infarto</b>	0.89 (0.76-1.04)
<b>Derrame</b>	1.05 (0.93-1.18)

**Mais uma vez, o risco relativo é próximo de 1, significando que a intervenção é neutra – não protege e não oferece risco.**

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

# Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks

## Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals

Theingi Aung, MBBS, FRCP; Jim Halsey, BSc; Daan Kromhout, PhD; Hertzfel C. Gerstein, MD; Roberto Marchioli, MD; Luigi Tavazzi, MD; Johanna M Geleijnse, PhD; Bernhard Rauch, MD; Andrew Ness, PhD, FFFPH; Pilar Galan, MD, PhD; Emily Y. Chew, MD; Jackie Bosch, PhD; Rory Collins, FMedSci, FRCP; Sarah Lewington, DPhil; Jane Armitage, FRCP, FFFPH; Robert Clarke, MD, FRCP, FFFPH; for the Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration

# Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks

## Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals

Meta-análise é uma pesquisa científica de grande porte. A soma dos resultados de estudos menores é utilizada para aumentar a quantidade de pacientes e desfechos clínicos envolvidos. Quanto maior o número de indivíduos estudados, maior a capacidade de tirar uma conclusão definitiva sobre uma determinada intervenção médica.

O estudo em questão envolveu 10 pesquisas menores e 77.917 pacientes.

61% dos pacientes eram do sexo masculino;

Com média de idade de 64 anos;

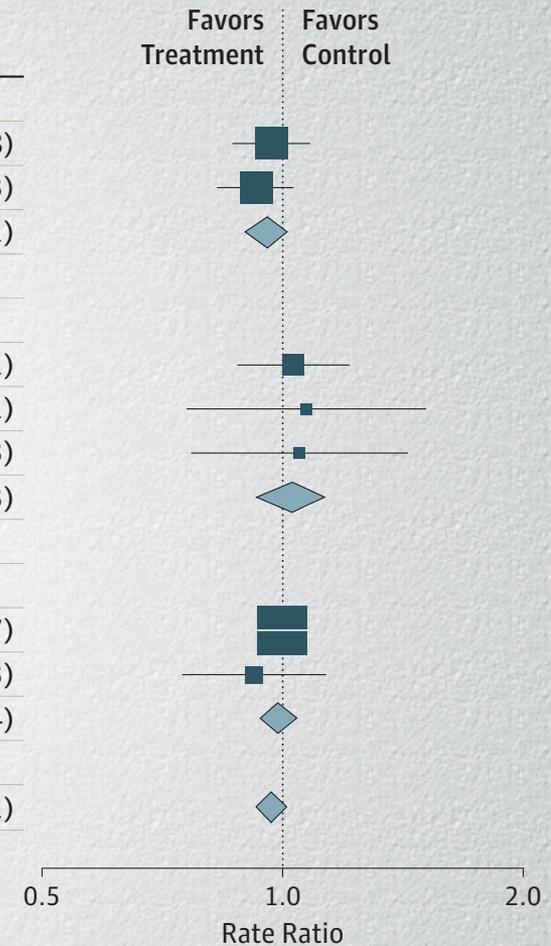
Foram acompanhados por um seguimento médio de 4,4 anos e utilizaram a combinação de placebo ou:

Ácidos graxos ômega-3 = 226mg a 1800mg/dia de ácido eicosapentanóico (EPA)

= 1700mg de ácido docosahexanóico (DHA)

**Figure 1. Associations of Omega-3 Fatty Acids With Major Vascular Events**

Source	No. of Events (%)		Rate Ratios (CI)
	Treatment	Control	
<b>Coronary Heart Disease</b>			
Nonfatal myocardial infarction	1121 (2.9)	1155 (3.0)	0.97 (0.87-1.08)
Coronary heart disease death	1301 (3.3)	1394 (3.6)	0.93 (0.83-1.03)
Any	3085 (7.9)	3188 (8.2)	0.96 (0.90-1.01)
			<i>P</i> = .12
<b>Stroke</b>			
Ischemic	574 (1.9)	554 (1.8)	1.03 (0.88-1.21)
Hemorrhagic	117 (0.4)	109 (0.4)	1.07 (0.76-1.51)
Unclassified/Other	142 (0.4)	135 (0.3)	1.05 (0.77-1.43)
Any	870 (2.2)	843 (2.2)	1.03 (0.93-1.13)
			<i>P</i> = .60
<b>Revascularization</b>			
Coronary	3044 (9.3)	3044 (9.3)	1.00 (0.93-1.07)
Noncoronary	305 (2.7)	330 (2.9)	0.92 (0.75-1.13)
Any	3290 (10.0)	3313 (10.2)	0.99 (0.94-1.04)
			<i>P</i> = .60
Any major vascular event	3230 (15.2)	6071 (15.6)	0.97 (0.93-1.01)
			<i>P</i> = .10



**Mais uma vez, o risco relativo é próximo de 1, significando que a intervenção é neutra – não protege e não oferece risco.**

# CONCLUSÃO

## Conclusions

The 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society guidelines for prevention of cardiovascular disease<sup>28</sup> indicated that it is debatable whether omega-3 FAs may exert a protective effect, and the 2016 guidelines on the management of dyslipidaemia<sup>29</sup> indicated that more evidence on the efficacy of omega-3 FA supplements for prevention of clinical outcomes is needed to justify their prescription. In contrast, the American Heart Association recommended<sup>30</sup> that the use of omega-3 FAs for prevention of CHD is probably justified in individuals with prior CHD and those with heart failure and reduced ejection fractions. However, the results of the present meta-analysis provide no support for the recommendations to use approximately 1 g/d of omega-3 FAs in individuals with a history of CHD for the prevention of fatal CHD, nonfatal MI, or any other vascular events. The results of the ongoing trials are needed to assess if higher doses of omega-3 FAs (3-4 g/d) may have significant effects on risk of major vascular events.

Os resultados da presente metanálise não fornecem suporte à recomendação de usar 1g/dia de ácidos graxos ômega-3 em indivíduos com histórico de doenças cardiovasculares com o objetivo de prevenção de um 2º evento, seja ele um novo infarto ou um novo derrame cerebral.



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review)

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KHO, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L.

Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 7. Art. No.: CD003177.

DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub3.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**



## Main results

We included 79 RCTs (112,059 participants) in this review update and found that 25 were at low summary risk of bias. Trials were of 12 to 72 months' duration and included adults at varying cardiovascular risk, mainly in high-income countries. Most studies assessed LCn3 supplementation with capsules, but some used LCn3- or ALA-rich or enriched foods or dietary advice compared to placebo or usual diet.

Meta-analysis and sensitivity analyses suggested **little or no effect of increasing LCn3 on all-cause mortality** (RR 0.98, 95% CI 0.90 to 1.03, 92,653 participants; 8189 deaths in 39 trials, high-quality evidence), **cardiovascular mortality** (RR 0.95, 95% CI 0.87 to 1.03, 67,772 participants; 4544 CVD deaths in 25 RCTs), **cardiovascular events** (RR 0.99, 95% CI 0.94 to 1.04, 90,378 participants; 14,737 people experienced events in 38 trials, high-quality evidence), **coronary heart disease (CHD) mortality** (RR 0.93, 95% CI 0.79 to 1.09, 73,491 participants; 1596 CHD deaths in 21 RCTs), **stroke** (RR 1.06, 95% CI 0.96 to 1.16, 89,358 participants; 1822 strokes in 28 trials) or **arrhythmia** (RR 0.97, 95% CI 0.90 to 1.05, 53,796 participants; 3788 people experienced arrhythmia in 28 RCTs). There was a suggestion that LCn3 reduced **CHD events** (RR 0.93, 95% CI 0.88 to 0.97, 84,301 participants; 5469 people experienced CHD events in 28 RCTs); however, this was not maintained in sensitivity analyses - LCn3 probably makes little or no difference to CHD event risk. All evidence was of moderate GRADE quality, except as noted.

## Authors' conclusions

This is the most extensive systematic assessment of effects of omega-3 fats on cardiovascular health to date. Moderate- and high-quality evidence suggests that increasing EPA and DHA has little or no effect on mortality or cardiovascular health (evidence mainly from supplement trials). Previous suggestions of benefits from EPA and DHA supplements appear to spring from trials with higher risk of bias. Low-quality evidence suggests ALA may slightly reduce CVD event risk, CHD mortality and arrhythmia.