

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde - FS  
Graduação em Farmácia

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O USO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS:  
EFICÁCIA E SEGURANÇA

LUMA DAYANE DE CARVALHO FILIÚ BRAGA

Brasília – DF,

2015

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde - FS  
Graduação em Farmácia

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O USO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS:  
EFICÁCIA E SEGURANÇA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação em  
Farmácia da Universidade de Brasília,  
como requisito obrigatório para obtenção  
do grau de Farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. DAYDE LANE MENDONÇA DA SILVA

Brasília – DF,

2015

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE USO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS: EFICÁCIA  
E SEGURANÇA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação em  
Farmácia da Universidade de Brasília,  
como requisito obrigatório para obtenção  
do grau de Farmacêutico.

Aprovado em 07 de 12 de 2015

  
Prof. Dra. DAYDE LANE MENDONÇA DA SILVA

## REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O USO DO ÔMEGA-3 EM IDOSOS: EFICÁCIA E SEGURANÇA

### INTEGRATIVE REVIEW ON THE USE OF OMEGA-3 IN THE ELDERLY: EFFICACY AND SAFETY

Luma Dayane de Carvalho Filiú Braga;<sup>1</sup> Dayde Lane Mendonça da Silva.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento do curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília (UnB).  
Dados para correspondência: Luma Dayane de Carvalho Filiú Braga - Universidade de Brasília - CEP:  
70.904-970 - Brasília (DF), Brasil – Email: luma.filiu@gmail.com

#### RESUMO

**Introdução:** Os suplementos ricos em ômega-3 são muito utilizados por idosos com fins terapêuticos e funcionais. Existem algumas evidências sobre os benefícios da suplementação do ômega-3 em indivíduos mais velhos, principalmente de EPA e DHA. Contudo, alguns efeitos adversos relacionados a este produto também estão descritos na literatura. **Objetivo:** Analisar a eficácia e a segurança do uso de ômega-3 em idosos com 60 anos ou mais a partir da revisão de estudos publicados na literatura. **Métodos:** Busca nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO e LILACS, de artigos publicados entre 2010 e 2015, em português ou inglês, utilizando descritores específicos. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 11 artigos, todos publicados em inglês, sendo 8 artigos randomizados e controlados. Os dados obtidos revelaram que a suplementação de n-3 PUFA não apresentou efeitos cardioprotetores em idosos sem DCV estabelecida. A suplementação com n-3 PUFA não produziu melhora da função cognitiva de idosos saudáveis, mas melhorou o desempenho cognitivo e memória de sujeitos com comprometimento cognitivo leve. Foram observados efeitos benéficos sobre a depressão leve à moderada em idosos. Também se observou melhora da

resposta a quimioterapia de primeira linha em CPNPC quando associada a suplementação com n-3 PUFA. A suplementação com n-3 PUFA aumentou a massa e função muscular em idosos. Por fim, a suplementação com ômega-3 em idosos produziu efeitos adversos mínimos, sobretudo gastrintestinais, sendo bem tolerada por essa população. **Conclusão:** Como a maior parte dos efeitos relatados foram obtidos a partir de um único estudo, são necessários mais ensaios clínicos, realizados com um número maior de idosos, por um período mais longo, para que se possa recomendar o uso do n-3 PUFA com fins terapêuticos e/ou funcionais para as indicações estudadas ou para outras indicações abordadas nesta revisão.

Palavras-chave: Idoso, ácidos graxos ômega-3, EPA, DHA, segurança, eficácia.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** The supplements rich in omega-3 are commonly used by elderly with functional and therapeutic purposes. There is some evidence on the benefits of omega-3 supplementation in older individuals, especially EPA and DHA. However, some adverse effects related to this product are also described in the literature. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of omega-3 use in elderly from the review of studies published in the literature. **Methods:** Search in electronic databases PubMed, SciELO and LILACS, articles published between 2010 and 2015, in portuguese or english, using specific descriptors. **Results:** The study included 11 articles, all published in english, being 8 randomized controlled articles. The data revealed that supplementation of n-3 PUFA showed no cardioprotective effects in established without CVD elderly.

Supplementation with n-3 PUFA did not produce improved cognitive function in healthy elderly people, but improved cognitive performance and memory subjects with mild cognitive impairment. Beneficial effects on mild depression to moderate in the elderly were observed. It was also observed improvement in response to first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) when combined supplementation with n-3 PUFA. Supplementation with n-3 PUFA increased muscle mass and function in the elderly. Finally, supplementation with omega-3 produced in elderly minimal adverse effects, especially gastrointestinal disorders. Conclusion: As found few studies in the period analyzed in this review, we need more clinical trials with a larger number of individuals, for a longer period, so that we can recommend the use of n-3 PUFAs to therapeutic and/or functional purposes for studied indications.

Keywords: Elderly, omega-3 fatty acids, EPA, DHA, safety, efficacy and nutritional supplement.

## INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população há maior prevalência de incapacidades e doenças<sup>1</sup>, dentre elas, as doenças crônico-degenerativas como: doenças cardiovasculares, respiratórias, neoplasias, diabetes *mellitus*, distúrbios no trato gastrintestinal, perturbações psicológicas, entre outras<sup>2</sup>. As alterações fisiológicas e funcionais, além dos problemas de saúde, decorrentes da idade podem resultar em mudanças nas necessidades de nutrientes devido a diminuição do consumo e da absorção, bem como declínio das funções metabólicas, contribuindo para a disponibilidade alterada de nutrientes em idosos<sup>3</sup>.

Uma série de suplementos vitamínicos e minerais, substâncias bioativas e probióticos, alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou saúde, são amplamente encontrados, com o objetivo de contribuir para a manutenção da saúde e prevenção de doenças<sup>4</sup>. Entretanto, o fato desses produtos serem comercializados como suplementos alimentares e estarem disponíveis com facilidade em lojas para produtos naturais, supermercados, farmácias e lojas virtuais, pode contribuir para o uso crescente pela população, geralmente sem orientação de um profissional qualificado<sup>5</sup>. Contudo, o uso irracional destes produtos pode causar novos problemas de saúde ou agravar problemas pré-existent<sup>5</sup>.

O óleo de peixe (rico em ômega-3) é um dos suplementos alimentares mais utilizados por idosos<sup>6</sup>. O ômega-3 é reconhecido como nutriente essencial para promoção do envelhecimento saudável<sup>3</sup>. Os principais sinais e sintomas da deficiência do ômega-3 são os danos neurológicos, redução da acuidade

visual, lesões de pele, retardo do crescimento, diminuição da capacidade cognitiva e aprendizado<sup>7</sup>. O ômega-3 apresenta alegação de propriedade funcional e/ou de saúde aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos<sup>8</sup>. Alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde produzem efeitos metabólicos, fisiológicos, e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem a supervisão médica<sup>9</sup>.

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (n-3 PUFA) importantes para o ser humano são ácido alfa linolênico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). Após a ingestão, o ALA é convertido em EPA e DHA, as formas que são facilmente utilizadas pelo organismo. Essas substâncias são encontradas em níveis elevados em alguns peixes, nozes, semente de linhaça, óleos de peixe e de vegetais<sup>4,7,10,11</sup>. A ingestão de alimentos enriquecidos com n-3 PUFAs tem sido associada à benefícios para a saúde, como melhora da depressão, da função cognitiva, do humor e da imunidade; redução do estresse oxidativo e de processos inflamatórios; diminuição de sintomas da osteoartrite; efeitos protetores cardiovasculares; aumento da força e função muscular; redução da degeneração macular e melhora da saúde óssea<sup>4,6,10,12,13,14</sup>. Por outro lado, alguns estudos têm relatado a ocorrência de efeitos adversos relacionados a suplementação com ômega-3, como: distúrbios gastrintestinais, aumento do tempo de sangramento, piora do perfil glicêmico na diabetes, aumento do nível sérico de colesterol total em pacientes com hiperlipidemia mista, além do aumento da ingestão calórica e do peso corpóreo<sup>7, 11</sup>.

Neste sentido, sabe-se que a comercialização e as propagandas custeadas pelas grandes indústrias de suplementos alimentares disseminam os possíveis benefícios do ômega-3 sem evidências concretas da eficácia e segurança deste produtos em diferentes populações, sobretudo idosos<sup>14,15</sup>.

Diante deste cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia e a segurança do uso de ômega-3 em idosos com 60 anos ou mais a partir da revisão de estudos publicados na literatura.

## **METÓDO**

Trata-se de uma revisão integrativa<sup>16</sup> realizada a partir da pesquisa nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, de artigos em inglês e português, publicados no período de 2010 a 2015, utilizando os seguintes descritores, conforme encontrados na BIREME/DeCs e MeSH: “Elderly AND fatty Acids, Omega-3 AND safety” OR “elderly AND Fatty Acids, Omega-3 AND efficacy” e “Idoso E ácidos graxos ômega-3 E segurança” OU “Idoso E ácidos graxos ômega-3 E eficácia”. A pesquisa dos artigos foi realizada em setembro de 2015.

Na primeira etapa da pesquisa, foram selecionados os artigos cujos títulos estavam em conformidade com os objetivos do estudo. Esses artigos tiveram seus resumos analisados de acordo com os critérios de inclusão a seguir: 1) suplementação de ômega-3 em idosos com 60 anos ou mais; 2) avaliação da eficácia; e/ou 3) avaliação da tolerabilidade ou segurança. Foram incluídos no estudo, aqueles artigos que atenderam aos critérios 1 e 2 ou aos critérios 1 e 3, simultaneamente. Foram excluídos os artigos que exploraram a

suplementação de ômega-3 a partir da ingestão de alimentos ricos em n-3 PUFA, como peixes e linhaça, ou a associação da suplementação de alimentos enriquecidos ao suplemento alimentar de n-3 PUFA. Também foram excluídas revisões integrativas.

Ao final da primeira etapa, o pesquisador realizou uma nova seleção de artigos a partir das referências citadas ao final dos artigos incluídos no estudo. O processo de inclusão desses artigos seguiu a mesma ordem de seleção feita a partir da pesquisa inicial, isto é, seleção dos títulos relacionados aos objetivos da pesquisa para leitura dos resumos com base nos critérios de inclusão e exclusão.

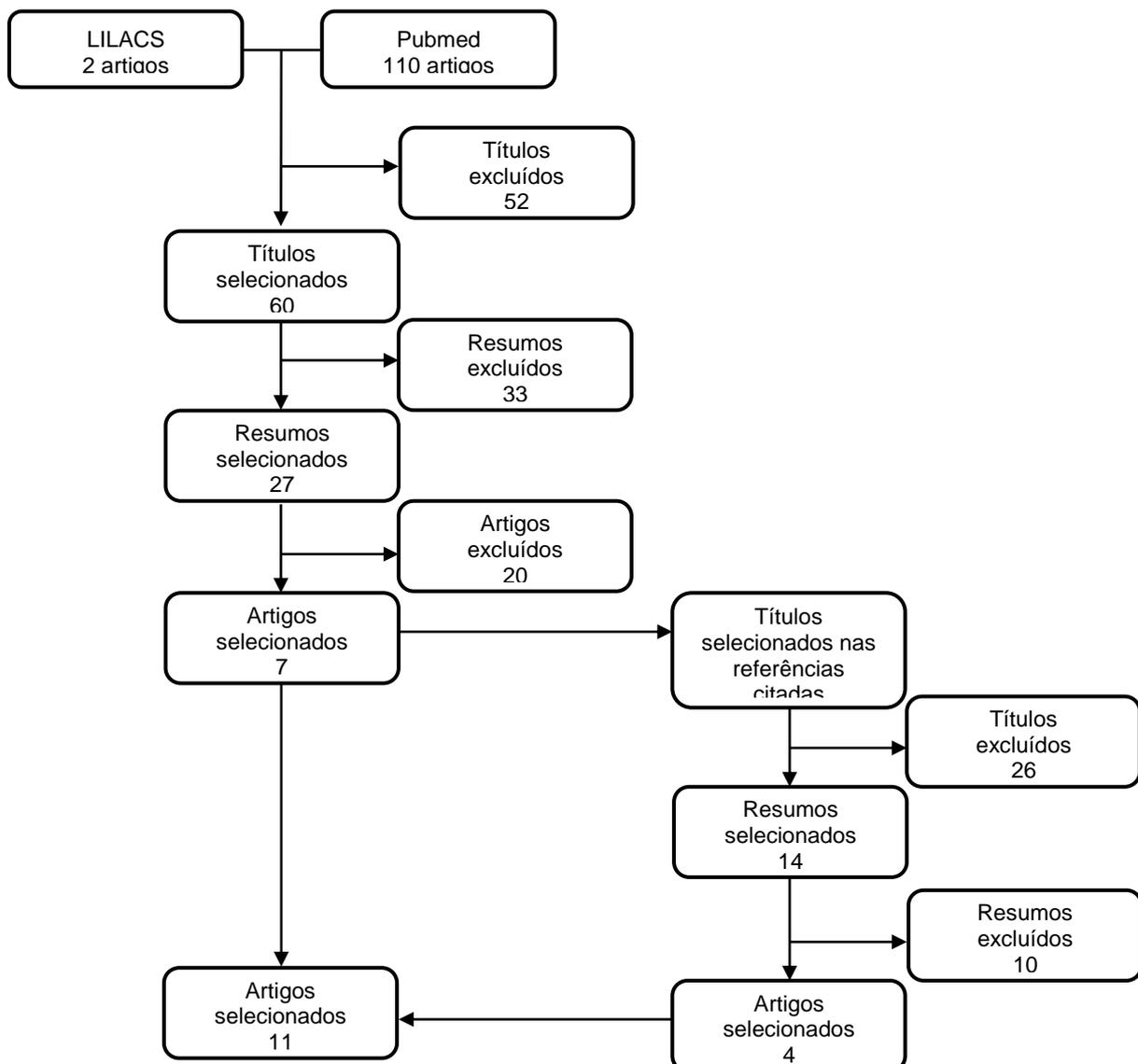
## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Foram identificadas na busca inicial, de acordo com os descritores, 112 referências, sendo: 110 no Pubmed e 2 no LILACS. Após avaliação dos títulos, resultaram 60 artigos, que tiveram seus resumos lidos e analisados. Destes, 27 artigos foram selecionados para leitura, sendo posteriormente, 20 artigos excluídos do estudo por utilizarem suplementação nutricional (n=3) ou por alimento (n=4), os participantes terem média de idade < 60 anos (n=10) ou serem artigos de revisão integrativa (n=3). Sendo assim, 7 artigos permaneceram na fase inicial.

Após análise dos 7 artigos, uma nova seleção foi realizada com base nas referências citadas nesses trabalhos. Para seleção dos artigos a partir das referências, utilizou-se a mesma metodologia: análise dos títulos e seguida de leitura e avaliação dos resumos. Na apreciação dos títulos selecionou-se 40

artigos para análise dos resumos. Destes, 14 artigos foram selecionados para leitura. Em seguida, 10 artigos foram excluídos por empregarem suplementação por alimento (n=3) ou outros suplementos além do ômega-3 (n=3), média de idade <60 anos dos participantes (n=2) ou sem idade especificada (n=1), ou por se tratar de revisão integrativa (n=1). Desta forma, totalizou-se uma amostra final de 11 artigos, sete artigos da pesquisa realizada nas bases de dados e quatro artigos das referências citadas nos sete artigos selecionados inicialmente (Figura 1).

Figura 1. Organograma da seleção dos artigos no estudo



Em relação ao ano de publicação (tabela 1), predominaram estudos nos anos de 2010 e 2011, totalizando 6 artigos (54,5%). Todos os textos publicados foram escritos na língua inglesa. Em relação ao país de origem, identificaram-se quatro estudos nos Estados Unidos, representando 36,4% do total.

Tabela 1: Ano de publicação e país de origem dos artigos incluídos no estudo

<b>Ano de publicação</b>	<b>n(%)</b>
2010	3 (27,3%)
2011	3 (27,3%)
2012	1 (9,1%)
2013	2 (18,2%)
2015	2 (18,2%)
<b>Pais de origem</b>	
Estados Unidos	4 (36,4%)
Reino Unido	1 (9,1%)
Malásia	1 (9,1%)
Noruega	1 (9,1%)
Grécia	1 (9,1%)
Austrália	1 (9,1%)
Canadá	1 (9,1%)
Iran	1 (9,1%)

As evidências são bem delineadas, derivadas principalmente de ensaio clínico randomizado controlado (RCT), representando 72,7% do total, além de ensaios clínicos sem randomização e revisão sistemática, tabela 2. A duração dos estudos variou de 6 semanas a 36 meses de suplementação com diferentes doses diárias de EPA e /ou DHA. Os estudos avaliaram desfechos diversos, como mostrados na tabela 2. Na análise das informações, os resultados foram agrupados em benefícios e riscos do uso do ômega-3.

Tabela 2: Características e resultados dos artigos incluídos no estudo

Autor	Tipo de estudo	Média de idade (anos)	Doses (g/dia)	Duração	Amostra (n)	Resultados da suplementação com n-3 PUFA
<b>Einvik et al, 2010</b> <sup>17</sup>	RCT	64-76	1,176 EPA 0,84 DHA	36 meses	563	Não houve proteção contra mortes por causas cardiovasculares e não-cardiovasculares e nem contra eventos cardiovasculares fatais ou não.
<b>Dangour et al, 2010</b> <sup>18</sup>	RCT	70-79	0,2 EPA 0,5 DHA	24 meses	867	Não houve associação de efeitos benéficos do n-3 PUFA e melhora da cognição em indivíduos sem comprometimento cognitivo.
<b>Kowey et al, 2010</b> <sup>19</sup>	RCT	60,5	3,72 EPA (P7) 3,0 DHA (P7) 1,86 EPA (LE) 1,50 DHA (LE)	6 meses	584	Não houve redução da recorrência de FA paroxística ou persistente.
<b>Tajalizadekhooob et al, 2011</b> <sup>20</sup>	RCT	≥ 65	0,18 EPA 0,12DHA	6 meses	66	Houve melhora da depressão leve a moderada em idosos sem comprometimento cognitivo.
<b>Smith et al, 2011</b> <sup>21</sup>	RCT	≥65	1,86 EPA 1,50 DHA	8 semanas	15	Houve aumento da hiperaminoacidemia e hiperinsulinemia, acompanhado por aumento de mTOR Ser2448 e p70S6K Thr389.
<b>Murphy et al, 2011</b> <sup>22</sup>	Estudo aberto	63	2,2 EPA 0,24 DHA	24 meses	46	O n-3 PUFA como adjuvante na quimioterapia melhorou as taxas de resposta, benefício clínico, e apresentou potencial para aumentar a sobrevivência em 1 ano.
<b>Rizos et al, 2012</b> <sup>23</sup>	Revisão sistemática e metanálise	68	0,27-2,9 EPA 0-1,9 DHA	12 - 74,4 meses	63.533	Não houve redução da mortalidade por eventos cardiovasculares.
<b>Lee, Shahar, Chin, et al, 2013</b> <sup>24</sup>	RCT	≥ 60	1,29 DHA 0,45 EPA	12 meses	35	Houve melhora da memória em indivíduos com comprometimento cognitivo leve
<b>Villani et al, 2013</b> <sup>6</sup>	Revisão sistemática	73,5	0,03 - 1,86 (NR)	6-52 semanas	994	Foram relatados efeitos adversos gastrointestinais sem complicações graves para os usuários.
<b>Darghosi an et al, 2015</b> <sup>25</sup>	RCT	61	1,86 EPA 1,50 DHA	6 meses	190	Não houve redução da recorrência de FA. Também não houve mudança nas concentrações dos marcadores inflamatórios e estresse oxidativo.
<b>Smith et al, 2015</b> <sup>26</sup>	RCT	60 - 85	1,86 EPA 1,50 DHA	6 meses	44	Aumentou o volume muscular da coxa, força muscular sobre uma repetição máxima e força de prensão manual.

## **Benefícios do ômega-3:**

### **Sistema Cardiovascular**

#### *Mortalidade e eventos cardiovasculares*

Sobre o efeito protetor do n -3 PUFA sobre a mortalidade por causas cardiovasculares ou ocorrência de eventos cardiovasculares, dois estudos foram encontrados, sendo um deles uma revisão sistemática e metanálise. Einvik e colaboradores (2010)<sup>17</sup>, avaliou o efeito da suplementação de EPA e DHA na mortalidade por todas as causas (incluindo causas não-cardiovasculares e cardiovasculares) e ocorrência de eventos cardiovasculares fatais ou não (parada súbita cardíaca, infarto do miocárdio, intervenção coronária percutânea, revascularização do miocárdio, acidente vascular cerebral, cirurgia de aneurisma de aorta abdominal ou procedimentos de revascularização periféricos). O estudo envolveu 563 participantes homens, dos quais 72% não tinham doença cardiovascular (DCV) evidente. Ao longo do período do estudo, houve 38 óbitos por todas as causas – cardiovasculares e não-cardiovasculares, sendo 24 no grupo placebo e 14 no grupo n-3 PUFA, no entanto, a diferença entre os grupos não apresentou significância estatística (P= 0.063). No mesmo estudo, 68 indivíduos tiveram um evento cardiovascular fatal ou não, sendo 36 participantes do grupo placebo e 32 do grupo com n-3 PUFA, mas também sem significância estatística (P=0.624).

Rizos e colaboradores (2012)<sup>23</sup>, avaliaram os principais desfechos cardiovasculares em revisão sistemática e metanálise de 20 ensaios clínicos randomizados, sendo 18 com suplementação com n-3 PUFA (n = 63.533) e outros dois (n = 5.147) por aconselhamento dietético. A avaliação dos 18

artigos com suplementação de n-3 PUFA não mostrou significância estatística na redução das causas de mortalidade por eventos cardiovasculares.

Esses dados sugerem que o uso, por idosos, de n-3 PUFA não diminui a mortalidade por causas cardiovasculares. Semelhantemente, outros estudos também não evidenciaram benefícios do n-3 PUFAs na prevenção primária ou secundária de morte por causas cardiovasculares em adultos de diferentes idades<sup>30,31</sup>. No entanto, esses dados são controversos uma vez que existem relatos na literatura do efeito protetor da suplementação do n-3 PUFA após infarto do miocárdio<sup>27,28</sup>. E, como um dos possíveis mecanismos responsáveis pelo efeito protetor observou-se a melhora da elasticidade arterial como resposta ao uso de n-3 PUFA<sup>29</sup>.

Desta forma, fica evidente a necessidade de ensaios clínicos com um maior número de participantes para avaliação do possível efeito protetor do n-3 PUFAs, na prevenção primária e/ou secundária de eventos e/ou mortes por razões cardiovasculares.

#### *Fribilação atrial (FA)*

Darghosian e colaboradores (2010)<sup>25</sup>, avaliaram os efeitos da dose elevada de n-3 PUFA adicionado à terapia convencional sobre a recorrência de fribilação atrial. Os pacientes, com FA paroxística ou persistente, foram randomizados para grupos com n-3 PUFA (n = 126) ou com placebo (n = 64). Houve recorrência da FA em 74 pacientes (58,7%) em uso de ômega-3 e em 30 pacientes (46,9%) no grupo placebo; o tempo de recorrência de FA não

diferiu significativamente nos dois grupos (razão de risco 1,20; IC 95% 0,76-1,90, P = 0,438 ajustado).

Kowey e colaboradores (2010)<sup>19</sup>, avaliou a eficácia e segurança da prescrição de ômega-3 para a prevenção de recorrência de FA sintomática. Foram incluídos indivíduos com evento recorrente sintomático de FA ou Flutter atrial (FLA). Estes foram distribuídos em dois grandes grupos e depois alocados em subgrupos, sendo dois grupos com FA paroxística, placebo ou n-3 PUFA, e dois grupos com FA persistente, placebo e n-3 PUFA. Foi avaliado o desfecho primário (1ª recorrência sintomático de FA ou FLA) no grupo paroxístico e o desfecho secundário principal (1ª recorrência sintomática de FA ou FLA) no grupo persistente. E ao final fizeram uma análise da recorrência em ambos os grupos reunidos. Não houve diferença estatística entre os subgrupos, placebo e n-3 PUFA, quanto aos desfechos primários e secundários nos dois grupos analisados. No grupo com FA paroxística, houve 48% de eventos sintomáticos no subgrupo placebo e 52% no subgrupo com n-3 PUFA (P = 0,26). No grupo FA persistente, houve 18 eventos sintomáticos (33%) no subgrupo placebo e 32 (50%) no n-3 PUFA (P = 0,09). Na combinação dos dois grupos (FA paroxística e FA persistente), 147 eventos (46%) ocorreram no subgrupo placebo e 167 (52%) no grupo n-3 PUFA, diferença sem significância estatística (P = 0,08).

Esses resultados apontam que a suplementação com n-3 PUFA não reduz a recorrência de FA em idosos. Da mesma forma, outros estudos não conseguiram demonstrar benefício do ômega-3 na FA pós-operatória de adultos<sup>35,36</sup>. Entretanto, existem relatos da redução dos episódios de FA em

adultos<sup>32,33</sup>, incluindo pacientes aguardando cirurgia de revascularização do miocárdio que iniciaram suplementação com DHA e EPA antes do procedimento cirúrgico até alta hospitalar<sup>34</sup>.

Portanto, são necessários mais estudos com um número maior de participantes e por um período maior de tratamento para avaliação dos resultados controversos encontrados na literatura.

## **Sistema Nervoso Central**

### *Depressão*

Tajalizadekhoob e colaboradores (2011)<sup>20</sup>, investigou o tratamento da depressão com baixa dose de n-3 PUFA, em idosos sem declínio cognitivo, com escore no Mini Exame do Estado Mental (MEEM)  $\geq 22$ , e com valores entre 5 e 11 na Escala de Depressão Geriátrica-15 (EDG-15). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos placebo e o tratado com n-3 PUFA. Após o ajuste de algumas variáveis, como colesterol, IMC e história de disfunções tireoidianas, foi observada uma diminuição no efeito dos fatores que influenciam a depressão ( $P = 0,02$ ). A média do escore inicial do EDG-15 no grupo n-3 PUFA foi 7,24 contra 7,21 no grupo placebo. No final do estudo, no grupo n-3 PUFA observou-se uma maior diminuição na pontuação de EDG-15 quando comparado ao grupo placebo (média 6,00 vs 6,91). Uma diferença estatisticamente significativa foi observada na comparação dos dois grupos. Uma dose baixa de n-3 PUFA (0,18 g/dia de EPA e 0,12 g/dia de DHA), usada durante 6 meses, mostrou alguma eficácia no tratamento da depressão leve a moderada em participantes idosos sem comprometimento cognitivo.

Outros estudos indicam que a ingestão de ômega-3 traz benefícios para o tratamento da depressão. Como abordado por Astorg e colaboradores (2008)<sup>37</sup>, o consumo de peixe ou n-3 PUFA maior do que 0,10% de consumo de energia (cerca de 250 mg/dia em homens e 200 mg/dia para mulheres) diminui significativamente os riscos de episódios depressivos e suas recorrências. Também existem relatos de que o tratamento da depressão em adultos com doses mais baixas de n-3 PUFA são mais eficazes que doses mais elevadas<sup>38,39</sup>.

#### *Comprometimento cognitivo (CC)*

Lee, Shahar, Chin e colaboradores (2013)<sup>24</sup>, analisaram o efeito da suplementação de óleo de peixe, enriquecido em DHA, no desempenho da função cognitiva, em indivíduos malaios e chineses, com comprometimento cognitivo leve. Para determinação das alterações na cognição utilizou-se testes neuropsicológicos que avaliam memória, função executiva, atenção, velocidade psicomotora e habilidades visuo-espaciais. O grupo com óleo de peixe, em comparação ao controle, mostrou melhora na memória nos testes *digit-span* ( $P < 0,0001$ ), de recordação tardia, denominado Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey ( $P < 0,05$ ) e de reproduções visuais I ( $P < 0,05$ ).

Por outro lado, Dangour e colaboradores (2010)<sup>18</sup>, investigaram o efeito da suplementação de n-3 PUFA, durante 24 meses, sobre a função cognitiva de indivíduos sem comprometimento cognitivo. Não houve melhora da memória no *California Verbal Learning Test* (CVLT) ou da função cognitiva com a suplementação. Portanto, esses dados sugerem que a suplementação com

n-3 PUFA produz efeitos benéficos sobre a cognição de idosos com comprometimentos cognitivos leves, mas que o mesmo não ocorre para idosos sem comprometimentos cognitivos.

Estudos anteriores também evidenciaram benefícios da suplementação de n-3 PUFA no desempenho da função cognitiva de idosos com declínio cognitivo leve<sup>41,42,43</sup>. Enquanto, a suplementação por 6 meses de n-3 PUFA em idosos com doença de Alzheimer (n = 174) não mostrou nenhum efeito sobre o desempenho dos participantes na realização do MEEM<sup>40</sup>.

### **Sistema Respiratório**

Sobre possíveis efeitos do ômega-3 no sistema respiratório foi identificado um trabalho que avaliou o efeito da suplementação do óleo de peixe no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células avançadas (CPNPC). Mais de 65% dos casos de CPNPC, em estágio avançado, não respondem à quimioterapia de primeira linha<sup>44</sup> e apresentam pequenas taxas de sobrevivência. Murphy e colaboradores (2011)<sup>22</sup>, avaliou o efeito do óleo de peixe como adjuvante na quimioterapia utilizada no CPNPC. Todos os pacientes receberam a quimioterapia de primeira linha, mas foram alocados para grupos com tratamento paliativo (sem intervenção nutricional) ou adjuvante (com intervenção nutricional). As taxas de resposta e benefício clínico foram aproximadamente duas vezes superior no grupo n-3 PUFA em comparação com o grupo controle, sem tratamento paliativo. A intervenção nutricional apresentou potencial para aumentar a sobrevivência em 1 ano dos participantes no grupo adjuvante.

Outros estudos ressaltam os benefícios do ômega-3 como adjuvante na quimioterapia de diferentes tipos de cânceres. No câncer de mama, existem relatos da correlação positiva entre a eficácia da quimioterapia e a adição da suplementação de n-3 PUFA ao tratamento, bem como aumento similar na sobrevida de pacientes com câncer de mama avançado suplementadas com DHA<sup>45,46</sup>. Diante desses resultados, fica evidente a necessidade de estudos para confirmarem e complementarem as informações sobre os efeitos benéficos do ômega-3 em pacientes acometidos com câncer, principalmente idosos, população com alta prevalência desse tipo de problema de saúde.

### **Sistema Muscular**

Smith e colaboradores (2011)<sup>21</sup>, avaliaram o efeito da suplementação dietética de n-3 PUFA sobre a taxa de síntese de proteínas do músculo e a cascata de sinalização anabólica. A suplementação com o placebo não teve nenhum efeito, enquanto a suplementação de ômega-3 não teve efeito sobre a taxa basal de síntese de proteínas do músculo ( $P = 0,80$ ), mas aumentou o hiperaminoacidemia e hiperinsulinemia induzidas por aumento da taxa de síntese de proteínas do músculo ( $P < 0,01$ ). Esse efeito foi acompanhado por um aumento significativo nas proteínas de fosforilação no músculo, mTOR Ser2448 ( $P = 0,08$ ) e p70S6K Thr389 ( $P < 0,01$ ).

Em um segundo estudo, Smith e colaboradores (2015)<sup>26</sup>, avaliaram a suplementação de n-3 PUFA derivado de óleo de peixe no volume muscular, força e poder isocinético. A terapia com ômega-3 não afetou significativamente o peso corporal, a massa gorda corporal total ou o teor de gordura

intermuscular ( $P = 0,39$ ;  $0,31$ ;  $0,24$ , respectivamente). No entanto, comparado ao grupo controle, o grupo tratado com n-3 PUFA, ao longo de 6 meses, teve aumento do volume muscular da coxa ( $P = 0,05$ ), força de preensão manual ( $P = 0,01$ ) e força muscular sobre uma repetição máxima ( $P = 0,05$ ). A força muscular isocinética média tendeu a ser aumentada ( $P = 0,075$ ), mas não nos 3 primeiros meses de suplementação ( $P = 0,12$ ).

Em consonância com esses dados, um estudo randomizado e controlado, comprovou que a adição da suplementação de n-3 PUFA (2 g/dia) à prática de exercícios de forma orientada (treino de força) aumentou a força muscular e a capacidade funcional em idosas<sup>47</sup>.

Entretanto, não são conhecidos os mecanismos de ação desses efeitos e há escassez de avaliações sobre os efeitos da suplementação com ômega-3 no sistema muscular por períodos maiores que 6 meses.

### **Sistema Imunológico**

Apenas um estudo avaliou o efeito do n-3 PUFA sobre marcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes idosos com FA paroxística ou persistente<sup>25</sup>. Neste estudo, o tratamento com n-3 PUFA (4 g/dia) não resultou em alterações clinicamente significativas nas concentrações dos marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , proteína quimiotática de monócitos-1, fator de crescimento endotelial vascular) ou do marcador de estresse oxidativo (F2-isoprostanas).

São necessários mais estudos para avaliar os possíveis efeitos antiinflamatórios e imunossupressores do ômega-3 em idosos, uma vez que

alguns estudos relatam os efeitos antiinflamatórios de n-3 PUFA em situações clínicas específicas, como insuficiência cardíaca e Diabetes mellitus 2, em diferentes populações de pacientes. Em uma metanálise, envolvendo participantes de diferentes idades, a suplementação com ômega-3 diminuiu as concentrações de IL-6 e TNF-alfa de forma significativa na insuficiência cardíaca, mas esses efeitos não foram encontrados em todos os estudos avaliados e não houve qualquer efeito sobre a proteína C-reativa<sup>48</sup>. Em pacientes diabéticos, entre 45 e 85 anos, a suplementação n-3 PUFA, por um período curto – 3 g/dia por 8 semanas, resultou em diminuição dos níveis séricos de TNF-alfa e IL-2 e em alívio das doenças inflamatórias<sup>49</sup>.

### **Risco do ômega 3:**

Uma revisão sistemática de 10 ensaios clínicos randomizados controlados identificou potenciais eventos adversos da suplementação com n-3 PUFA em idosos<sup>6</sup>. Os distúrbios gastrointestinais foram os eventos adversos mais comumente reportados. Entretanto, não houve diferença significativa ( $p = 0,07$ ) na taxa total de efeitos adversos entre os participantes do grupo intervenção com n-3 PUFA (53/540; 9,8%) e aqueles do controle (28/454; 6,2%).

Dados semelhantes foram reportados em outros estudos, sendo relatados efeitos adversos como flatulência, desconforto abdominal, fezes moles e refluxo de forma semelhante entre os grupos com placebo e com n-3 PUFA<sup>17,18,19,20</sup>. Apenas um estudo relatou a ocorrência de eventos adversos graves: pseudogota ( $n=1$ ) e dor no peito não cardíaca ( $n=1$ )<sup>25</sup>. Neste, cinco

pacientes não completaram o estudo devido a efeitos adversos, incluindo dois por desconforto gastrointestinal.

Dos estudos incluídos, os efeitos adversos identificados foram mínimos e autolimitados<sup>6,17,18,19,20,22,24,26</sup>, ou não relatados<sup>21,23</sup>. A ocorrência de distúrbios gastrointestinais<sup>6,17,19,20,24,26</sup> foi o problema mais comum observado. Portanto a suplementação com n-3 PUFA em doses de 0,2-3,72 g/dia de EPA e/ ou 0,12-3,00 g/dia de DHA, em sujeitos com 60 anos ou mais, foi bem tolerada.

### **Limitações do estudo**

Utilizou-se um período curto de pesquisa, apenas os últimos cinco anos, que contribuiu para identificação de um numero pequeno de estudos para cada possível efeito analisado, sendo na maioria apenas um estudo com um numero reduzido de participantes.

### **CONCLUSÃO**

Nos últimos cinco anos existem poucos estudos sobre a eficácia do uso do ômega-3 com objetivos funcionais e terapêuticos em idosos. Ademais, observou-se a existência de resultados contraditórios sobre os possíveis efeitos benéficos da suplementação com n-3 PUFA quando comparados com estudos mais antigos ou realizados com populações de diferentes idades. Os estudos recentes, realizados com idosos, sugerem que a suplementação de n-3 PUFA não foi capaz de reduzir a mortalidade por causas cardiovasculares e nem a incidência de eventos cardiovasculares fatais ou não em indivíduos sem DCV estabelecidas. Também não diminuiu a recorrência de FA paroxística ou

persistente e nem altera as concentrações de marcadores inflamatórios ou de estresse oxidativo nesses pacientes cardíacos. Em relação aos efeitos sobre o sistema nervoso central, a suplementação com n-3 PUFA não produziu melhora da função cognitiva de idosos saudáveis, mas melhorou o desempenho cognitivo e memória de sujeitos com comprometimento cognitivo leve. Foram observados efeitos benéficos sobre a depressão leve à moderada a partir da diminuição dos escores de EDG-15. Da mesma forma, também se observou melhora da resposta a quimioterapia de primeira linha em CPNPC quando associada a suplementação com n-3 PUFA. A suplementação com n-3 PUFA, realizada durante 6 meses, aumentou a massa e função muscular em idosos. Entretanto, como a maior parte dos efeitos relatados foram obtidos a partir de um único estudo, são necessários mais ensaios clínicos, realizados com um número maior de idosos, por um período mais longo, para que se possa recomendar o uso do n-3 PUFA com fins terapêuticos e/ou funcionais para as indicações estudadas ou para outras indicações abordadas nesta revisão. Por outro lado, os efeitos adversos foram bem toleráveis e de pouca gravidade, sobretudo gastrointestinais, com diferentes doses de EPA e DHA, nos períodos de tratamento que variaram de 2 semanas a 36 meses. Contudo, para se definir melhor o perfil de segurança do uso de ômega-3 por idosos, faz-se necessário a avaliação de possíveis interações medicamentosas entre o suplemento alimentar e os medicamentos mais utilizados por idosos, uma vez que se trata de uma população com maior número de comorbidades e, geralmente, polimedicados.

## Referências bibliográficas

1. Veras RP. Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo em que todos ganham. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 2011;14:779-86.
2. Galato D, Silva ESD, Tiburcio LDS. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010;15:2899-905.
3. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients* 2014;6(10):4058-73.
4. Gonzalez-Sarrias A, Larrosa M, Garcia-Conesa MT, Tomas-Barberan FA, Espin JC. Nutraceuticals for older people: facts, fictions and gaps in knowledge. *Maturitas* 2013;75(4):313-34.
5. Votova K, Blais R, Penning MJ, Maclure MK. Polypharmacy meets polyherbacy: pharmaceutical, over-the-counter, and natural health product use among Canadian adults. *Can J Public Health* 2013;104(3):222-8.
6. Villani AM, Crotty M, Cleland LG, James MJ, Fraser RJ, Cobiac L, et al. Fish oil administration in older adults: is there potential for adverse events? A systematic review of the literature. *BMC Geriatr* 2013;13:41.
7. Vaz DSS. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. *Revista UNINGÁ Review* 2014;20.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e ou de Saúde, Novos Alimentos/Ingredientes, Substâncias Bioativas e Probióticos. 2008 [Acesso em

2015 nov 5]. Disponível em URL:

[http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno\\_lista\\_alega.htm](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm).

9. Amaral H, Carvalho AF, Vilela MAP. Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007;43(2).

10. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. *Pharmazie* 2012;4(5):45-54.

11. Cassileth B. Integrative oncology: Complementary therapies, herbs, and other OTC agents: Omega-3. *Oncology* 2010;24(1):106.

12. De Felice C, Cortelazzo A, Signorini C, Guerranti R, Leoncini S, Pecorelli A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma proteome in Rett syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:723269.

13. Pinazo-Duran MD, Boscá-Gomar L. Propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3: Indicaciones en oftalmología. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2012;87:203-5.

14. Ubeda N, Achon M, Varela-Moreiras G. Omega 3 fatty acids in the elderly. *Br J Nutr* 2012;107(2):137-51

15. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutrición Hospitalaria* 2014;30(3):467-77.

16. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* 2008;17(4):758-64.

17. Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L, Hjerkin EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(5):588-92.
18. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1725-32.
19. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;304(21):2363-72.
20. Tajalizadekhoob Y, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefin M, Ghaderpanahi M, Badamchizade Z, et al. The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(8):539-49.
21. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):402-12.
22. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in

patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117(16):3774-80.

23. 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.

24. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225(3):605-12.

25. Darghosian L, Free M, Li J, Gebretsadik T, Bian A, Shintani A, et al. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115(2):196-201.

26. Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015;102(1):115-22.

27. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885–1899.

28. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105(16):1897-1903.

29. Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermmann I, Sandvik L, et al. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:583–589.
30. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Japan EPA Lipid Intervention Study ( JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients ( JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-1098.
31. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):309-318.
32. Biscione F, Totteri A, De Vita A, Lo Bianco F, Altamura G. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl* 2005;6(1):53-59.
33. Heidt MC, Vician M, Stracke SK, Stadlbauer T, Grebe MT, Boening A, et al. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(5): 276-280.
34. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1723-1728.

35. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;12(3):356-363.
36. Sandesara C, Chung MK, Van Wagoner DR, et al. Fish oil to inhibit supraventricular arrhythmias after cardiac surgery: the FISH trial. Paper presented at: the Heart Rhythm Society meeting 2010.
37. Astorg P, Couthouis A, Bertrais S, Arnault N, Meneton P, Guesnet P, et al. Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;78(3):171-82.
38. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(10):913–919.
39. Mischoulon D, Best-Popescu C, Laposata M, Merens W, Murakami JL, Wu SL, et al. A double-blind dose-finding pilot study of docosahexaenoic acid (DHA) for major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(9):639–645.
40. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402–8.

41. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine Containing  $\omega$ -3 Fatty Acids May Improve Memory Abilities in Non-Demented Elderly with Memory Complaints: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:467–474
42. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006;56(2):159-64.
43. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Lui HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1538-1544.
44. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non– small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.
45. Bougnoux P, Germain E, Chajès V, Hubert B, Lhuillery C, Le Floch O, et al. Cytotoxic drug efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:1765-1769.
46. Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le FO. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;10:1978-1985.
47. Rodacki CL, Rodacki AL, Pereira G, Naliwaiko K, Coelho I, Pequito D, et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2012;95(2):428-36.

48. Xin W, Wei W, Li X. Effects of fish oil supplementation on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:77.
49. Malekshahi Moghadam A, Saedisomeolia A, Djalali M, Djazayeri A, Pooya S, Sojoudi F. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore Med J* 2012;53(9):615-9.