

O Impacto do Balanço Ômega-6 : Ômega-3 na Saúde Cardiovascular

Evidência Científica para Prevenção e Otimização de Resultados Cardiológicos

Apresentação para Painel de Cardiologistas

Baseado em Ensaios Clínicos Randomizados, Meta-Análises e Estudos de Coorte

Agenda

01

Contexto: O Rácio Ómega-6:Ómega-3 e a Doença Cardiovascular

02

O Ómega-3 Index como Fator de Risco Cardiovascular

03

Rácio $\geq 15:1$ — O Ambiente Pró-Aterogénico

04

Rácio $\leq 3:1$ — Cardioproteção Documentada

05

Ensaio Clínicos Landmark: Lyon, GISSI, REDUCE-IT

06

Comparação Direta, Cenário Clínico e Protocolo

O Rácio Ômega-6 : Ômega-3

ÔMEGA-6 (Ácido Araquidónico)

Precursor de eicosanóides PRÓ-inflamatórios:

PGE_2 → vasoconstrição, agregação plaquetária
 LTB_4 → recrutamento de neutrófilos, inflamação
 TXA_2 → trombose, espasmo vascular

Ativa NF- κ B → disfunção endotelial
Aumenta COX-2 → progressão aterosclerótica

ÔMEGA-3 (EPA + DHA)

Precursor de mediadores ANTI-inflamatórios:

Resolvinas (RvE1, RvD1) → resolução ativa
Protectinas (PD1) → neuroproteção cardíaca
Maresinas (MaR1) → reparação tecidual

Inibe NF- κ B → proteção endotelial
Reduz COX-2 → estabilização de placa

O RÁCIO determina o equilíbrio entre trombose e proteção, inflamação e resolução — fator crítico na prevenção cardiovascular

A Evolução do Rácio na Dieta Moderna



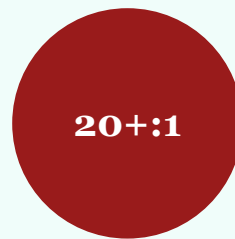
Paleolítico



Japão Trad.



Dieta Ocidental



Pac. Cardíaco

O Contexto Cardiovascular

Simopoulos (2002/2008): Um rácio de 4:1 foi associado a uma redução de 70% na mortalidade total em prevenção secundária cardiovascular (Lyon Diet Heart Study).

A dieta ocidental atual (15-17:1) promove a patogénese da DCV através da ativação de vias inflamatórias, agregação plaquetária, vasoconstrição e disfunção endotelial.

Pacientes cardíacos frequentemente apresentam rácios >20:1 devido ao consumo excessivo de óleos vegetais processados (girassol, soja, milho) e escassez de EPA+DHA na dieta.

O Ómega-3 Index: Um Novo Fator de Risco CV

Harris & von Schacky (2004): EPA+DHA nos eritrócitos como biomarcador validado de risco cardíaco

$\leq 4\%$

ALTO RISCO

Zona de risco elevado para
morte coronária e morte súbita
cardíaca

4-8%

RISCO INTERMÉDIO

Zona de transição — benefício
progressivo com aumento do
índice

$\geq 8\%$

BAIXO RISCO

Máxima cardioproteção
Alvo terapêutico recomendado
para pacientes cardíacos

Meta-análise de 10 coortes (Harris et al. 2017): Mover de O3I 4% para 8% → ~30% de redução no risco de morte coronária. O O3I compara favoravelmente com outros fatores de risco para morte súbita cardíaca. Apenas estatinas e ómega-3 demonstraram redução significativa da mortalidade total em 97 estudos analisados (Studer et al. 2005).

RÁCIO $\geq$ 15:1

O Ambiente Pró-Aterogénico e Pró-Trombótico

Evidência em 5 domínios críticos cardiovasculares

Rácio Alto: Aterosclerose e Disfunção Endotelial

Mecanismos Pró-Aterogênicos

Excesso de AA $\rightarrow$ $\uparrow$ PGE₂ e LTB₄ $\rightarrow$ recrutamento de monócitos para a íntima arterial

$\uparrow$ NF- κ B $\rightarrow$ expressão de VCAM-1, ICAM-1 e MCP-1 $\rightarrow$ adesão leucocitária ao endotélio

$\uparrow$ OXLAMs (metabolitos oxidados do LA) $\rightarrow$ ativação inflamatória 50x mais abundantes que metabolitos do AA

$\downarrow$ Biodisponibilidade de NO $\rightarrow$ vasoconstrição, $\uparrow$ pressão arterial, disfunção endotelial

$\uparrow$ Oxidação de LDL $\rightarrow$ formação de células espumosas $\rightarrow$ núcleo necrótico da placa

Evidência

Modelo animal (apoE^{-/-}/LDLR^{-/-}): Variação do rácio n-6/n-3 na dieta alterou a tendência à trombose e progressão da aterosclerose (Yamashita et al. 2005).

DiNicolantonio & O'Keefe (2018): Um rácio elevado promove inflamação vascular de baixo grau, o substrato bioquímico da aterosclerose. OXLAMs ativam NF- κ B e moléculas de adesão endotelial.

UK Biobank (n=85.425): Quintil mais alto do rácio ω -6/ ω -3 $\rightarrow$ +31% mortalidade cardiovascular (HR 1.31, IC 95%: 1.10-1.55). Mediação via CRP e marcadores inflamatórios.

Rácio 15-20:1 $\rightarrow$ perfil lipídico e inflamatório que promove todas as fases da aterosclerose: iniciação, progressão e rutura de placa

Rácio Alto: Trombose, Arritmia e Hipertensão

Trombose

↑ TXA₂ (derivado do AA) → vasoconstrição e agregação plaquetária
↓ PGI₃ (derivada do EPA) → perda do efeito antitrombótico
Desequilíbrio TXA₂/PGI₃ → estado pró-trombótico
Maior risco de EAM e AVC isquêmico

Arritmia

↓ Incorporação de EPA/DHA nas membranas dos cardiomiócitos
↓ Estabilidade elétrica das membranas
↓ Limiar para arritmias ventriculares
GISSI: 1g/dia EPA+DHA → -45% morte súbita cardíaca

Hipertensão

↑ PGE₂ e TXA₂ → vasoconstrição sistêmica
↓ Produção de NO endotelial
↑ Rigidez arterial e resistência periférica
Meta-análise: EPA+DHA reduzem PA sistólica em 2-5 mmHg

UK Biobank: Rácio Elevado e Mortalidade

n = 85.425 participantes | 6.461 óbitos | 1.668 mortes CV | eLife 2024 (PMC9882493)

+26%

Mortalidade
Total

+31%

Mortalidade
Cardiovascular

+14%

Mortalidade
por Cancro

Quintil mais alto vs. mais baixo do rácio ω -6/ ω -3 plasmático. Todos Ptrend < 0.05

Relevância Cardiológica

A mortalidade cardiovascular foi a mais fortemente associada ao rácio elevado (+31%). Mediação via CRP (inflamação sistémica), SHBG, testosterona e IGF-1. Efeitos dose-dependentes — cada incremento no rácio aumentou progressivamente o risco CV.

E SE REDUZIRMOS O RÁCIO?

Rácio $\leq 3:1$ — Cardioproteção Baseada em Evidência

Mecanismos de Cardioproteção com Rácio $\leq 3:1$

Anti-Arritmico

EPA/DHA incorporam-se nas membranas dos cardiomiócitos → estabilizam canais de Na^+ e Ca^{2+} → ↑ limiar para fibrilação ventricular → ↓ morte súbita cardíaca

Anti-Trombótico

↑ PGI_3 (vasodilatação) e ↓ TXA_2 (agregação) → equilíbrio hemostático favorável → ↓ agregação plaquetária → ↓ risco de trombose coronária

Anti-Inflamatório

Resolvinas e protectinas resolvem ativamente a inflamação → ↓ $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, CRP → ↓ inflamação vascular → estabilização de placa aterosclerótica

Função Endotelial

↑ NO endotelial (+44%) → vasodilatação → ↓ PA → ↑ FMD (dilatação mediada pelo fluxo) → melhoria da perfusão miocárdica

Perfil Lipídico

↓ Triglicéridos (25-30%) → ↑ HDL → ↑ LDL partículas grandes e flutuantes → ↓ VLDL → ↓ risco residual além das estatinas

Remodelação Cardíaca

↓ Remodelação adversa pós-EAM → preservação da função ventricular → ↓ fibrose miocárdica → OMEGA-REMODEL: ↓ 50% MACE em 6 anos

Lyon Diet Heart Study — O Estudo que Mudou Tudo

RCT | n=605 | Pós-EAM | Dieta Mediterrânea (rácio ~4:1) vs. Dieta Prudente Ocidental | 46 meses

-70%

EAM Não-Fatal
Recorrente

14 vs 44 eventos

-65%

Morte
Cardiovascular

HR 0.35 (0.15-0.82)

-56%

Mortalidade
Total

HR 0.44 (0.21-0.92)

Implicações Clínicas

O estudo foi interrompido precocemente pelo comité de ética — era considerado antiético manter o grupo de controlo sem acesso à dieta protetora. A redução foi alcançada SEM alteração significativa nos níveis de colesterol — demonstrando que o mecanismo vai muito além do perfil lipídico. A AHA classificou o estudo como evidência de que os ω -3 são cardioprotectores através de múltiplos mecanismos: anti-arritmico, anti-inflamatório, anti-trombótico, vasodilatador (NO) e anti-aterosclerótico.

GISSI-Prevenzione: Ómega-3 e Morte Súbita

RCT | n=11.324 | Pós-EAM (<3 meses) | 1g/dia EPA+DHA vs. Controlo | 3.5 anos | Lancet 1999

-20%

**Mortalidade
Total**

Redução de todas as causas
de morte

-30%

**Morte
Cardíaca**

Redução da morte
por causa cardíaca

-45%

**Morte Súbita
Cardíaca**

O efeito mais marcante
do estudo

A redução de 45% na morte súbita cardíaca com apenas 1g/dia de EPA+DHA foi o maior efeito observado. O benefício surgiu nos primeiros 3 meses e manteve-se durante todo o seguimento. Baseado neste estudo, a AHA passou a recomendar ~1g/dia EPA+DHA para prevenção secundária.

REDUCE-IT: EPA Puro e Eventos Cardiovasculares

RCT duplo-cego | n=8.179 | Icosapent ethyl 4g/dia vs. Placebo | Mediana 4.9 anos | NEJM 2019

Placebo

22.0%

Eventos CV Primários

P < 0.0000

Icosapent Ethyl

17.2%

Eventos CV Primários

-25% eventos CV | -20% morte CV | -26% morte CV + EAM + AVC | NNT = 21 em 4.9 anos

"Este pode ser o maior avanço em prevenção secundária cardiovascular desde as estatinas."

— Dr. Deepak Bhatt, Brigham and Women's Hospital

Primeiro estudo a mostrar benefício na morte CV com terapia lipídica não-estatina na era das estatinas.

OMEGA-REMODEL e Parâmetros Cardiovasculares

OMEGA-REMODEL (2024)

RCT duplo-cego pós-EAM agudo.
3.36g/dia EPA+DHA × 6 meses.
Seguimento mediano de 6.6 anos.

Pacientes que atingiram $\uparrow$ O3I $\geq 5\%$:

Taxa MACE: 2.9% vs. 7.1% nos controlos.

Redução de $>50\%$ no risco de eventos adversos cardíacos major a longo prazo — quando o Omega-3 Index respondeu ao tratamento.

Parâmetros Melhorados pelo O3I

Aumentar o Ómega-3 Index em RCTs melhorou:

- ↓ Frequência cardíaca em repouso
- ↑ Variabilidade da FC (marcador vagal)
- ↓ Pressão arterial sistólica e diastólica
- ↓ Reatividade plaquetária
- ↓ Triglicéridos
- ↑ LDL partículas grandes (menos aterogénicas)
- ↓ VLDL
- ↓ Citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β)
- ↑ Oxilipinas anti-inflamatórias

Mensagem-chave: O benefício depende de ATINGIR um Omega-3 Index $\geq 8\%$ — e não apenas de tomar um suplemento. Medir é essencial.

Comparação Direta: Rácio $\geq 15:1$ vs. $\leq 3:1$

Domínio	Rácio $\geq 15:1$	Rácio $\leq 3:1$
Endotélio	Disfunção endotelial, $\downarrow$ NO, $\uparrow$ VCAM-1	$\uparrow$ NO (+44%), $\uparrow$ FMD, proteção endotelial
Aterosclerose	Progressão de placa, $\uparrow$ ox-LDL, instabilidade	Estabilização de placa, $\downarrow$ inflamação vascular
Trombose	$\uparrow$ TXA ₂ , $\uparrow$ agregação plaquetária	$\uparrow$ PGI ₃ , $\downarrow$ agregação, equilíbrio hemostático
Arritmia	Instabilidade membranar, $\uparrow$ risco MSC	Estabilização canais iónicos, $\downarrow$ 45% MSC
Pressão Arterial	$\uparrow$ PA (vasoconstrição, $\downarrow$ NO)	$\downarrow$ PA sistólica 2-5 mmHg
Triglicéridos	$\uparrow$ TG, $\uparrow$ VLDL, perfil aterogénico	$\downarrow$ TG 25-30%, $\uparrow$ HDL, $\uparrow$ LDL grandes
Inflamação	$\uparrow$ CRP, IL-6, TNF- α crónicos	$\downarrow$ CRP/IL-6, $\uparrow$ resolvinas/protectinas
Mortalidade CV	+31% (UK Biobank)	-65% morte CV (Lyon), -20% (REDUCE-IT)

Cenário Clínico: O Mesmo Paciente, Dois Rácios

Homem, 58 anos, pós-EAM, sob estatina, HTA controlada, TG 210 mg/dL

RÁCIO 20:1 | O₃I = 3.8%

- Inflamação vascular crónica (CRP elevada)
- Disfunção endotelial, ↓NO, ↑PA
- Perfil lipídico aterogénico (TG↑, LDL denso)
- Estado pró-trombótico (TXA₂ dominante)
- Instabilidade elétrica → risco de arritmia
- Remodelação adversa pós-EAM
- Risco residual significativo apesar da estatina
- Risco de novo evento CV: ELEVADO

Prognóstico: Risco residual não controlado

RÁCIO ≤3:1 | O₃I = 8-10%

- Inflamação resolvida (resolvinas ativas)
- Função endotelial otimizada, ↑NO, ↓PA
- TG reduzidos 25-30%, HDL melhorado
- Equilíbrio hemostático (PGI₃ dominante)
- Membranas estabilizadas → proteção arritmica
- Remodelação atenuada, função VE preservada
- Risco residual significativamente reduzido
- Risco de novo evento CV: REDUZIDO

Prognóstico: Cardioproteção complementar

Protocolo: Medir, Corrigir, Monitorizar

1. MEDIR

Solicitar o teste de ácidos gordos em sangue seco (BalanceTest) para determinar o Omega-3 Index e o rácio ω -6: ω -3 do paciente. Linha de base essencial antes de qualquer intervenção.

2. CORRIGIR

Suplementação com EPA+DHA de alta biodisponibilidade com polifenóis (BalanceOil+). Dose ajustada ao peso corporal ($\sim 0.15\text{ml/kg}$). Redução simultânea de óleos vegetais processados (girassol, soja, milho). Dieta anti-inflamatória tipo Mediterrânica.

3. MONITORIZAR

Repetir o teste aos 120 dias para avaliar incorporação membranar. Alvo: Omega-3 Index $\geq 8\%$ e rácio ω -6: ω -3 $\leq 3:1$. Ajustar dose se necessário. O teste é o diferenciador — transforma suplementação em intervenção mensurável.

Segurança e Recomendações Internacionais

Perfil de Segurança

GISSI, Lyon, REDUCE-IT: sem aumento de efeitos adversos sérios nos grupos ω -3

EFSA: EPA+DHA seguros até 5g/dia

Sem interação clinicamente significativa com anticoagulantes nas doses testadas

Sem aumento de hemorragia em múltiplos RCTs

Nota: doses >3g/dia de EPA puro associadas a ligeiro aumento de FA em alguns estudos — monitorizar em pacientes suscetíveis

Recomendações Oficiais

AHA: ~1g/dia EPA+DHA para prevenção secundária de DCC

ESC/EAS 2019: ω -3 (EPA 2x2g/dia) recomendados em HiTG (Classe IIa)

ACC 2019: icosapent ethyl para redução risco CV residual em HiTG

Omega-3 Index $\geq 8\%$: proposto como alvo terapêutico (Harris & von Schacky 2004)

Biodisponibilidade importa: triglicéridos > ésteres etílicos; tomar com refeição gorda aumenta absorção até 13x

Studer et al. (97 estudos): Apenas estatinas e ómega-3 demonstraram redução significativa da mortalidade total

Referências Científicas (1/2)

1. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 ratio in CVD. *Exp Biol Med* 2008;233(6):674-88.
2. de Lorgeril M et al. Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
3. Kris-Etherton P et al. Lyon Diet Heart Study: AHA Science Advisory. *Circulation* 2001;103:1823.
4. GISSI-Prevenzione Investigators. *Lancet* 1999;354:447-455.
5. Bhatt DL et al. REDUCE-IT. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
6. Zhang Y et al. UK Biobank omega-6/omega-3 ratio and mortality. *eLife* 2024;12:RP90132.
7. Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for CHD. *Prev Med* 2004.
8. Harris WS et al. Omega-3 Index from 10 cohorts. *Atherosclerosis* 2017;262:51-54.
9. von Schacky C. Omega-3 Index and Cardiovascular Health. *Nutrients* 2014. PMC3942733.
10. Studer M et al. Statins and omega-3: effect on mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:725-730.
11. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of low ω -6/ ω -3 ratio. PMC6269634.

Referências Científicas (2/2)

12. OMEGA-REMODEL Trial 2024. Int J Cardiol. EPA+DHA pós-EAM.
13. Zebrowska A et al. ω -3, função endotelial e VO_2 max. Eur J Sport Sci 2015.
14. Yamashita T et al. n-6/n-3 ratio and atherosclerosis. Thromb Res 2005;116:393-401.
15. JELIS Study. Yokoyama M et al. Lancet 2007;369:1090-1098.
16. Robinson JG, Stone NJ. Anti-atherosclerotic effects of omega-3. Am J Cardiol 2006.
17. Reiffel JA. Antiarrhythmic effects of omega-3. Am J Cardiol 2006;98:50i-60i.
18. Calder PC. Omega-3 and inflammatory processes. PMC3257651.
19. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2025: Omega-3 Index utility confirmed.
20. ScienceDirect 2024: n-6/n-3 ratio and CVD — comprehensive review.
21. ESC/EAS 2019 Guidelines for dyslipidaemias. Eur Heart J 2020;41:111-188.

Conclusão

A regulação do balanço ômega-6:ômega-3 para $\leq 3:1$ é uma intervenção complementar baseada em evidência com potencial para:

- ✓ Reduzir mortalidade cardiovascular em até 65% (Lyon) e eventos CV em 25% (REDUCE-IT)
- ✓ Diminuir morte súbita cardíaca em 45% (GISSI-Prevenzione)
- ✓ Melhorar função endotelial, perfil lipídico e pressão arterial
- ✓ Estabilizar placa aterosclerótica e reduzir inflamação vascular
- ✓ Atenuar remodelação cardíaca adversa pós-EAM
- ✓ Reduzir risco residual cardiovascular além das estatinas

O PRIMEIRO PASSO: MEDIR O RÁCIO E O OMEGA-3 INDEX DO PACIENTE

Depois de saber o número, a intervenção torna-se personalizada, mensurável e verificável a cada 120 dias.