SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS

OMEGA-3 SUPPLEMENTATION IN CARDIOVASCULAR PREVENTION: AN INTEGRATIVE REVIEW OF CURRENT EVIDENCE

SUPLEMENTACIÓN CON OMEGA-3 EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA EVIDENCIA ACTUAL

10.56238/IIMedCientifica-118

Danielle Moreno Fernandes Furtado Franco
Médica, Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA) e Universidade Federal do Maranhão (UFMA)
E-mail: danifurtado2013@gmail.com

João Paulo de Souza Guimarães
Médico
Instituição: Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)
E-mail: joaopaulosg3@gmail.com

Pedro Simões Vigna
Médico
Instituição: Centro Universitário Lusíada (UNILUS)
E-mail: pedrosimoesvigna@gmail.com

Ágata Raposo de Medeiros
Médica
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV)
E-mail: agataraposo22@gmail.com

Alexandre Alves Neves Pereira
Médico
Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)
E-mail: alexandrealvesn92@gmail.com

Ana Caroline Carvalho Bezerra
Médica
Instituição: Centro Universitário FACID
E-mail: aanaacarolinee@icloud.com

Gabriel Gonçalves Souza
Médico
Instituição: Faculdade Afya Ipatinga
E-mail: gabrielgsouza040@gmail.com

Giordanna Bomfim Vitorino
Medicina
Instituição: UNE
E-mail: dannabomfim@gmail.com

Jucilene Quesia Costa Cerquera
Medicina
Instituição: Universidad Sudamericana – Pedro Juan Caballero, Paraguai
E-mail: quesiaenf@gmai.com

Kelly Mayumi Sato
Medicina
Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
E-mail: sato1808@gmail.com

Lara Carolline Guidi
Médica
Instituição: Universidade CEUMA – Imperatriz/MA
E-mail: lcaguidi@gmail.com

Luís Felipe Cunha dos Santos
Médico, Pós-graduando em Cardiologia
Instituição: Faculdade São Judas Tadeu
E-mail: felipe_bh@hotmail.com

Mônica Henriques França
Médica
Instituição: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
E-mail: monicahfranca@gmail.com

Patrícia Rodrigues da Silva
Médica Anestesiologista
Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
E-mail: prodriguesbh@hotmail.com

Tânia Lopes Correa
Nutrição
Instituição: Universidade Positivo
E-mail: lopestancor8@gmail.com

Valdinei Klein Conti
Médico
Instituição: Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: valdineiconti@hotmail.com

Valéria Goulart
Médica, com Pós-graduação em Endocrinologia
Instituição: Afya Educação Médica
E-mail: dravaleriagoulart@gmail.com

Valmari Felix de Souza
Médico da Estratégia de Saúde da Família
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
E-mail: felixfarmed@gmail.com

Angelina Arroyos Angelici
Médica
Instituição: PUCCAMP
E-mail: angelina.aangelici@gmail.com

RESUMO
As doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de morte no mundo, e a suplementação com ácidos graxos ômega-3 segue amplamente utilizada como estratégia preventiva, muitas vezes sem indicação definida. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências publicadas entre 2021 e 2026 sobre a eficácia e a segurança da suplementação de ômega-3 na prevenção cardiovascular primária e secundária. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Biblioteca Cochrane, complementadas por diretrizes de sociedades científicas e por comunicado de agência reguladora. Foram analisados 18 documentos, entre metanálises, ensaios clínicos randomizados, análises secundárias, estudos de coorte e diretrizes. Os resultados mostram que o benefício cardiovascular não é uniforme entre as formulações. O ácido eicosapentaenoico (EPA) purificado em altas doses, na forma de icosapenta etila, associou-se à redução de eventos isquêmicos em pacientes de alto risco com hipertrigliceridemia residual em uso de estatina, enquanto as combinações de EPA e ácido docosa-hexaenoico (DHA) não reproduziram esse efeito de forma consistente. O óleo mineral usado como comparador no ensaio REDUCE-IT continua sendo motivo de controvérsia. Observou-se, ainda, aumento dependente da dose do risco de fibrilação atrial, mais evidente com doses elevadas em indivíduos de alto risco. Na prevenção primária, os suplementos de venda livre não demonstraram benefício clínico. Conclui-se que, na prevenção cardiovascular, a icosapenta etila deve ser entendida como intervenção farmacológica de indicação restrita a pacientes selecionados, conclusão que não se estende às demais formulações de ômega-3, nenhuma das quais deve ser tratada como medida preventiva universal.

Palavras-chave: Ácidos Graxos Ômega-3. Doenças Cardiovasculares. Prevenção Primária. Prevenção Secundária. Suplementos Nutricionais.

ABSTRACT
Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide, and omega-3 fatty acid supplementation is still widely used as a preventive strategy, often without a clear indication. This study aimed to analyze the evidence published between 2021 and 2026 on the efficacy and safety of omega-3 supplementation in primary and secondary cardiovascular prevention. This is an integrative literature review based on searches in PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS and the Cochrane Library, complemented by guidelines from scientific societies and a regulatory agency communication. Eighteen documents were analyzed, including meta-analyses, randomized clinical trials, secondary analyses, cohort studies and guidelines. The results show that cardiovascular benefit is not uniform across formulations. High-dose purified eicosapentaenoic acid (EPA), as icosapent ethyl, was associated with a reduction in ischemic events in high-risk patients with residual hypertriglyceridemia on statin therapy, whereas combinations of EPA and docosahexaenoic acid (DHA) did not consistently reproduce this effect. The mineral oil comparator used in the REDUCE-IT trial remains a matter of debate. A dose-dependent increase in the risk of atrial fibrillation was also observed, more evident with high doses in high-risk individuals. In primary prevention, over-the-counter supplements showed no clinical benefit. In cardiovascular prevention, icosapent ethyl should therefore be regarded as a pharmacological intervention restricted to selected patients; this conclusion does not extend to other omega-3 formulations, none of which should be considered a universal preventive measure.

Keywords: Omega-3 Fatty Acids. Cardiovascular Diseases. Primary Prevention. Secondary Prevention. Dietary Supplements.

RESUMEN
Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo, y la suplementación con ácidos grasos omega-3 continúa utilizándose ampliamente como estrategia preventiva, a menudo sin una indicación definida. Este estudio tuvo como objetivo analizar la evidencia publicada entre 2021 y 2026 sobre la eficacia y la seguridad de la suplementación con omega-3 en la prevención cardiovascular primaria y secundaria. Se trata de una revisión integradora de la literatura, con búsquedas en PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS y la Biblioteca Cochrane, complementadas con guías de sociedades científicas y un comunicado de agencia reguladora. Se analizaron 18 documentos, entre metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, análisis secundarios, estudios de cohorte y guías. Los resultados muestran que el beneficio cardiovascular no es uniforme entre las formulaciones. El ácido eicosapentaenoico (EPA) purificado en dosis altas, en forma de icosapento de etilo, se asoció con la reducción de eventos isquémicos en pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia residual en tratamiento con estatinas, mientras que las combinaciones de EPA y ácido docosahexaenoico (DHA) no reprodujeron este efecto de forma consistente. El aceite mineral utilizado como comparador en el ensayo REDUCE-IT sigue siendo motivo de controversia. Se observó, además, un aumento dependiente de la dosis del riesgo de fibrilación auricular, más evidente con dosis altas en individuos de alto riesgo. En la prevención primaria, los suplementos de venta libre no mostraron beneficio clínico. Se concluye que, en la prevención cardiovascular, el icosapento de etilo debe entenderse como una intervención farmacológica de indicación restringida a pacientes seleccionados, conclusión que no se extiende a las demás formulaciones de omega-3, ninguna de las cuales debe considerarse una medida preventiva universal.

Palabras clave: Ácidos Grasos Omega-3. Enfermedades Cardiovasculares. Prevención Primaria. Prevención Secundaria. Suplementos Dietéticos.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica seguem como a principal causa de morte e incapacidade em adultos, apesar dos avanços no controle do colesterol, da pressão arterial e do tabagismo. No Brasil, a diretriz de dislipidemias publicada em 2025 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia reafirma que a prevenção depende da estratificação do risco individual e da combinação entre mudanças no estilo de vida e terapia hipolipemiante, com metas cada vez mais rigorosas de LDL-colesterol (Rached *et al.*, 2025). Mesmo assim, uma parcela dos pacientes adequadamente tratados continua a apresentar eventos, fenômeno descrito como risco residual, no qual a hipertrigliceridemia e a inflamação crônica de baixo grau ocupam lugar de destaque (Virani *et al.*, 2021).

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de origem marinha, principalmente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA), despertam interesse desde as primeiras observações epidemiológicas em populações com alto consumo de peixe. Esses compostos fazem parte da estrutura das membranas celulares, modulam a síntese hepática de triglicerídeos e originam mediadores lipídicos envolvidos na resolução da inflamação, o que deu plausibilidade biológica à hipótese de proteção cardiovascular (Djuricic; Calder, 2021).

Do ponto de vista farmacêutico, o termo ômega-3 reúne produtos bastante diferentes entre si. Os suplementos vendidos como óleo de peixe contêm quantidades variáveis de EPA e DHA, na forma de triglicerídeos ou de ésteres etílicos, geralmente em doses inferiores a 1 g/dia dos ácidos graxos ativos. Já as formulações farmacológicas avaliadas nos grandes ensaios incluem a icosapenta etila, composta apenas por éster etílico de EPA altamente purificado, e misturas concentradas de EPA e DHA, como os ácidos carboxílicos utilizados no STRENGTH (Elagizi *et al.*, 2021). Essa diversidade é decisiva para a leitura das evidências, pois o resultado obtido com uma formulação não pode ser transferido automaticamente para outra.

A elevação dos triglicerídeos plasmáticos expressa o aumento das lipoproteínas ricas em triglicerídeos e de seus remanescentes, partículas que transportam colesterol e podem penetrar na parede arterial, participando da formação da placa aterosclerótica. Por esse motivo, a hipertrigliceridemia persistente em pacientes tratados com estatina passou a ser considerada marcador de risco residual e possível alvo terapêutico. Ainda assim, a simples redução dos triglicerídeos não se traduziu de forma uniforme em menos eventos nos ensaios com diferentes fármacos, o que sugere que outros mecanismos participam do efeito observado com o EPA (Virani *et al.*, 2021).

A tradução dessa hipótese em benefício clínico, porém, mostrou-se irregular. Ensaios com doses baixas de EPA e DHA em prevenção primária não reduziram eventos cardiovasculares maiores, ao passo que o REDUCE-IT, que randomizou 8.179 pacientes de alto risco em uso de estatina e com triglicerídeos elevados para receber 4 g/dia de icosapenta etila, forma purificada e estabilizada do EPA, ou óleo mineral, registrou redução relativa de 25% no desfecho primário de eventos isquêmicos (17,2% contra 22,0%; HR 0,75; IC 95%: 0,68-0,83), em seguimento mediano de 4,9 anos (Bhatt *et al.*, 2019). Pouco depois, o STRENGTH, que comparou 4 g/dia de ácidos carboxílicos de ômega-3, combinação de EPA e DHA, com óleo de milho em 13.078 pacientes de alto risco, foi interrompido por futilidade, sem diferença no desfecho primário (12,0% contra 12,2%; HR 0,99; IC 95%: 0,90-1,09) (Nicholls *et al.*, 2020). Esses dois ensaios, publicados antes do recorte temporal desta revisão, são aqui utilizados como referências fundamentais de contextualização. A divergência entre seus resultados reacendeu a discussão sobre o comparador empregado, as diferenças entre os ácidos graxos e a dose necessária para produzir efeito (Sherratt *et al.*, 2023).

Ao mesmo tempo, o consumo de cápsulas de óleo de peixe tornou-se comum na população geral, muitas vezes por iniciativa própria ou por orientação sem critério definido. Dados da coorte UK Biobank mostraram que o uso regular desses suplementos por pessoas sem doença cardiovascular prévia associou-se a maior risco de fibrilação atrial e de acidente vascular cerebral (AVC), o que indica que o produto não deve ser considerado inofensivo (Chen *et al.*, 2024). Em 2023, a Agência Europeia de Medicamentos passou a exigir alerta sobre o aumento do risco de fibrilação atrial relacionado à dose desses medicamentos (European Medicines Agency, 2023).

Diante de resultados aparentemente contraditórios e da publicação recente de novas metanálises, ensaios clínicos e diretrizes, torna-se necessário reunir e interpretar criticamente essa produção. Profissionais de saúde precisam distinguir as situações em que o ômega-3 possui indicação respaldada por evidências daquelas em que seu uso representa custo sem benefício ou mesmo risco adicional ao paciente.

Assim, este artigo tem como objetivo analisar as evidências científicas publicadas entre 2021 e 2026 sobre a eficácia e a segurança da suplementação de ômega-3 na prevenção cardiovascular, considerando as diferenças entre formulações, doses e perfis de pacientes, bem como as recomendações atuais de sociedades científicas e de agências reguladoras.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir estudos com diferentes delineamentos e sintetizar seus resultados de forma sistematizada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento sobre um tema e para a tomada de decisão na prática clínica. O percurso seguiu seis etapas: elaboração da questão norteadora, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca na literatura, categorização dos estudos, análise crítica dos resultados e apresentação da síntese.

A questão norteadora foi construída com base na estratégia PICO: em adultos com ou sem doença cardiovascular estabelecida (P), a suplementação com ácidos graxos ômega-3 (I), comparada a placebo, outro comparador ou ausência de suplementação (C), reduz eventos cardiovasculares e apresenta perfil de segurança aceitável (O)?

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Cochrane. Foram utilizados descritores controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), combinados pelos operadores booleanos AND e OR: “Fatty Acids, Omega-3”, “Eicosapentaenoic Acid”, “Docosahexaenoic Acids”, “icosapent ethyl”, “Cardiovascular Diseases”, “Primary Prevention”, “Secondary Prevention” e “Atrial Fibrillation”, além dos termos correspondentes em português. As estratégias de cada base, reconstruídas a partir desses descritores e operadores e adaptadas à sintaxe de cada fonte, são apresentadas no Quadro 1. A data exata da última busca não foi registrada; o período de busca abrangeu publicações de janeiro de 2021 até 2026, ano do estudo mais recente incluído. Diretrizes de sociedades de cardiologia e comunicados de agências reguladoras foram localizados por busca manual e incluídos por orientarem diretamente a prática clínica.

Quadro 1. Estratégias de busca por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed/MEDLINE	(“Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] OR “Eicosapentaenoic Acid”[MeSH] OR “Docosahexaenoic Acids”[MeSH] OR “icosapent ethyl”[tiab]) AND (“Cardiovascular Diseases”[MeSH] OR “Primary Prevention”[MeSH] OR “Secondary Prevention”[MeSH] OR “Atrial Fibrillation”[MeSH])
SciELO	(“ômega-3” OR “omega-3” OR “ácido eicosapentaenoico” OR “eicosapentaenoic acid” OR “icosapenta etila”) AND (“doenças cardiovasculares” OR “cardiovascular diseases” OR “prevenção primária” OR “prevenção secundária” OR “fibrilação atrial”)
LILACS (via BVS)	(mh:“Ácidos Graxos Ômega-3” OR mh:“Ácido Eicosapentaenoico” OR mh:“Ácidos Docosa-Hexaenoicos” OR “icosapenta etila”) AND (mh:“Doenças Cardiovasculares” OR mh:“Prevenção Primária” OR mh:“Prevenção Secundária” OR mh:“Fibrilação Atrial”), com filtro para a base LILACS
Biblioteca Cochrane	([mh “Fatty Acids, Omega-3”] OR [mh “Eicosapentaenoic Acid”] OR [mh “Docosahexaenoic Acids”] OR “icosapent ethyl”:ti,ab,kw) AND ([mh “Cardiovascular Diseases”] OR [mh “Primary Prevention”] OR [mh “Secondary Prevention”] OR [mh “Atrial Fibrillation”])
Busca manual	Diretrizes e documentos de posicionamento da ESC, do ACC, da AHA/ACC e da SBC e comunicados da Agência Europeia de Medicamentos, consultados nos sítios das instituições

Estratégias reconstruídas a partir dos descritores e operadores utilizados na busca, com filtro de período de 2021 a 2026 e idiomas português, inglês e espanhol.
Fonte: Elaboração própria (2026).

Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2021 e 2026, em português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível, que avaliassem a suplementação de EPA, DHA ou suas combinações sobre desfechos cardiovasculares, marcadores intermediários de risco ou eventos adversos. Priorizaram-se metanálises de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados e suas análises secundárias, estudos de coorte de grande porte e diretrizes. Foram excluídos estudos em animais ou in vitro, relatos de caso, editoriais, resumos de congresso, estudos que avaliaram somente o consumo alimentar de peixe e publicações duplicadas.

A seleção ocorreu em duas fases, com leitura de títulos e resumos seguida da leitura integral dos textos potencialmente elegíveis, e incluiu os documentos localizados por busca manual. Os registros recuperados em mais de uma base foram identificados pela comparação de título, autoria e DOI e considerados uma única vez. Durante a busca, não foi feito registro quantitativo padronizado de cada etapa da seleção, como o número de registros identificados em cada base, duplicados, excluídos e avaliados na íntegra. Esses números não foram reconstruídos retrospectivamente, para não apresentar dados estimados; por isso, não se apresenta fluxograma nos moldes do PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021), o processo é descrito de forma narrativa e essa ausência é reconhecida como limitação do estudo. O corpus final reuniu 18 documentos: 13 estudos primários ou de síntese quantitativa e cinco documentos normativos, entre diretrizes e comunicado regulatório. Revisões narrativas recentes foram consultadas de forma complementar para a discussão dos mecanismos biológicos. Os ensaios

REDUCE-IT (Bhatt *et al.*, 2019) e STRENGTH (Nicholls *et al.*, 2020), publicados antes de 2021, não integram o corpus analisado, mas foram consultados como referências fundamentais de contextualização, por constituírem a base das análises secundárias, das metanálises e das diretrizes incluídas. Os dados foram extraídos em instrumento próprio, com autor, ano, delineamento, população, intervenção e principais resultados, e organizados em eixos temáticos: mecanismos de ação; efeitos sobre desfechos cardiovasculares; diferenças entre formulações; populações específicas; segurança; e recomendações das diretrizes.

Na etapa de análise crítica, os 13 estudos foram classificados em quatro níveis de evidência, segundo a hierarquia dos delineamentos: nível 1, metanálises de ensaios clínicos randomizados; nível 2, ensaios clínicos randomizados; nível 3, análises secundárias e subestudos de ensaios clínicos; e nível 4, estudos observacionais. A classificação de cada estudo é apresentada no Quadro 2. Os cinco documentos normativos não foram classificados por essa hierarquia, por não constituírem estudos primários nem de síntese. A hierarquia baseada no delineamento, contudo, não substitui a avaliação formal do risco de viés. Por isso, os estudos que sustentam as conclusões centrais foram submetidos a avaliação estruturada. Os ensaios clínicos randomizados que originaram os dados analisados (REDUCE-IT, STRENGTH, OMEMI, VITAL Rhythm e RESPECT-EPA) foram avaliados pelos cinco domínios do RoB 2 (Sterne *et al.*, 2019), com base nas informações de delineamento publicadas; nas análises secundárias, considerou-se ainda se a comparação analisada preservava a randomização. As metanálises foram avaliadas pelos domínios do AMSTAR 2 (Shea *et al.*, 2017) quando o texto completo estava acessível, e os estudos observacionais foram descritos quanto ao risco de confundimento. O resultado é apresentado no Quadro 3. Também foram observados aspectos capazes de influenciar a interpretação dos resultados, como tamanho da amostra, tempo de seguimento, tipo de comparador, cegamento, dose e formulação empregadas e características da população estudada. A síntese foi conduzida de forma descritiva, já que a heterogeneidade entre os estudos não permitia a combinação estatística dos dados.

Por se tratar de pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários, publicados e de acesso público, não houve necessidade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as normas vigentes para estudos dessa natureza.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos 13 estudos analisados, cinco são metanálises de ensaios clínicos randomizados, três são ensaios clínicos randomizados, três são análises secundárias de grandes ensaios e dois são estudos de coorte, um deles planejado para reproduzir as condições de dois ensaios clínicos. A maior parte das investigações foi conduzida na América do Norte e na Europa, com contribuição relevante do Japão, país de consumo habitual elevado de peixe. O Quadro 2 apresenta as principais características, os resultados e o nível de evidência desses estudos.

É importante destacar que esses 13 estudos não constituem fontes de evidência independentes entre si. Três análises secundárias derivam dos mesmos dois ensaios: os trabalhos de Gaba *et al.* (2022) e de Ridker *et al.* (2022) utilizam dados do REDUCE-IT, e o de Nissen *et al.* (2021), dados do STRENGTH; o estudo de Doi, Langsted e Nordestgaard (2021), por sua vez, simula as condições desses dois ensaios em uma coorte. As metanálises incluídas também incorporam, em diferentes combinações, grandes ensaios como o REDUCE-IT, o STRENGTH, o VITAL e o OMEMI, de modo que as metanálises sobre fibrilação atrial reúnem dados também apresentados individualmente nesta revisão (Kalstad *et al.*, 2021; Albert *et al.*, 2021). Por esse motivo, a convergência entre esses estudos não foi interpretada como confirmação independente, e o REDUCE-IT e o STRENGTH foram considerados os dois núcleos de evidência dos quais deriva grande parte do corpus.

Quanto aos aspectos metodológicos com maior potencial de viés, o RESPECT-EPA teve delineamento aberto, sem placebo; o REDUCE-IT, fonte das análises de Gaba *et al.* (2022) e de Ridker *et al.* (2022), utilizou óleo mineral como comparador, cuja neutralidade é discutida adiante; as análises secundárias baseiam-se em subgrupos ou em biomarcadores, e não na comparação randomizada principal; e os estudos de coorte, por serem observacionais, estão sujeitos a confundimento residual.

Os trabalhos se distribuem em três grupos de interesse. O primeiro reúne as pesquisas que avaliaram eventos cardiovasculares maiores; o segundo busca explicar as divergências entre o REDUCE-IT e o STRENGTH; e o terceiro dedica-se à segurança, sobretudo ao risco de fibrilação atrial. Essa distribuição mostra que a pergunta científica deixou de ser apenas se o ômega-3 protege o coração e passou a ser qual formulação, em que dose e para qual paciente.

Quadro 2. Síntese dos estudos incluídos na revisão

Autor/ano	Delineamento e população	Intervenção	Principais resultados	Nível
Khan et al., 2021	Metanálise de 38 ECR; 149.051 participantes	EPA isolado ou EPA + DHA	Redução da mortalidade cardiovascular (RR 0,93); efeito maior com EPA isolado; aumento de fibrilação atrial (RR 1,26)	1
Bernasconi et al., 2021	Metanálise e metarregressão de 40 estudos; 135.267 participantes	EPA + DHA em doses variadas	Menor risco de infarto (RR 0,87) e de eventos coronarianos (RR 0,90); efeito dependente da dose	1
Gencer et al., 2021	Metanálise de 7 ECR; 81.210 participantes	Ômega-3 marinho	Aumento do risco de fibrilação atrial (HR 1,25), maior com doses acima de 1 g/dia (HR 1,49)	1
Kalstad et al., 2021 (OMEMI)	ECR; 1.027 idosos de 70 a 82 anos com infarto recente	1,8 g/dia de EPA + DHA por 2 anos	Sem redução de eventos (HR 1,08; IC 95%: 0,82-1,41); tendência a mais fibrilação atrial	2
Albert et al., 2021 (VITAL Rhythm)	ECR; 25.119 adultos sem doença cardiovascular	840 mg/dia de EPA + DHA	Sem efeito significativo sobre a incidência de fibrilação atrial	2
Nissen et al., 2021	Análise secundária do STRENGTH; 10.382 pacientes de alto risco	4 g/dia de ácidos carboxílicos de ômega-3	Maiores níveis de EPA ou DHA alcançados não se associaram a benefício nem a dano	3
Doi, Langsted e Nordestgaard, 2021	Coorte dinamarquesa simulando REDUCE-IT e STRENGTH	Efeito estimado do óleo mineral e do óleo de milho	Aumento de LDL-colesterol e PCR com óleo mineral explicaria parte da diferença entre os ensaios	4
Gaba et al., 2022	Subgrupo do REDUCE-IT; 3.693 pacientes com infarto prévio	4 g/dia de icosapenta etila	Redução do desfecho primário (HR 0,74) e de 30% na morte cardiovascular	3
Ridker et al., 2022	Subestudo de biomarcadores do REDUCE-IT	Icosapenta etila versus óleo mineral	Elevação de marcadores inflamatórios e aterogênicos no grupo óleo mineral	3
Zhang et al., 2022	Metanálise dose-resposta de 71 ECR; 4.973 participantes	EPA + DHA	Redução da pressão arterial, com dose ótima entre 2 e 3 g/dia	1
Miyauchi et al., 2024 (RESPECT-EPA)	ECR aberto; 2.506 japoneses com doença coronariana estável em uso de estatina	1,8 g/dia de icosapenta etila	Redução limítrofe do desfecho primário (HR 0,79; p = 0,055); mais fibrilação atrial (3,1% vs. 1,6%)	2
Chen et al., 2024	Coorte UK Biobank; 415.737 participantes	Uso regular de óleo de peixe	Maior risco de fibrilação atrial e AVC em pessoas saudáveis; menor progressão em quem já tinha doença	4
Abuknesha et al., 2026	Metanálise de 35 ECR; 114.592 participantes	EPA + DHA em diferentes doses	Aumento significativo de fibrilação atrial com doses altas em pacientes de alto risco (OR 1,43); sem associação significativa com doses baixas	1

ECR: ensaio clínico randomizado; RR: risco relativo; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; PCR: proteína C-reativa. Nível de evidência: 1, metanálise de ECR; 2, ECR; 3, análise secundária ou subestudo de ECR; 4, estudo observacional.
Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos incluídos (2026).

O Quadro 3 resume a avaliação estruturada dos estudos centrais. Os ensaios que originaram os dados sobre eventos cardiovasculares e fibrilação atrial apresentaram, em geral, baixo risco de viés, com exceção do RESPECT-EPA, cujo delineamento aberto gera algumas preocupações. As principais limitações não decorrem da condução desses ensaios, mas da validade do comparador do REDUCE-

IT, do caráter exploratório das análises de subgrupo e da perda da randomização nas análises por níveis plasmáticos alcançados. Entre as metanálises, apenas a de Gencer *et al.* (2021) pôde ser avaliada integralmente pelo AMSTAR 2, com confiança moderada.

Quadro 3. Avaliação estruturada do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos centrais

Estudo	Instrumento	Julgamento	Principais aspectos
REDUCE-IT (origem de Gaba et al., 2022, e Ridker et al., 2022)	RoB 2	Baixo risco no ensaio principal; interpretação exploratória das análises derivadas	Randomizado e duplo-cego; o óleo mineral usado como comparador alterou lipídios e marcadores inflamatórios, o que afeta a validade da comparação; a análise de pacientes com infarto prévio é de subgrupo
STRENGTH (origem de Nissen et al., 2021)	RoB 2	Baixo risco no ensaio principal; análise de Nissen et al. sujeita a confundimento	Randomizado e duplo-cego, com óleo de milho como comparador; a análise por níveis alcançados de EPA e DHA não preserva a randomização
OMEMI (Kalstad et al., 2021)	RoB 2	Baixo risco	Randomizado, duplo-cego, com placebo de óleo de milho; amostra limitada para desfechos clínicos, o que gera imprecisão, e não viés
VITAL Rhythm (Albert et al., 2021)	RoB 2	Baixo risco	Randomizado, duplo-cego, fatorial e controlado por placebo; fibrilação atrial confirmada por revisão de prontuários, com possível subdetecção de casos assintomáticos nos dois grupos
RESPECT-EPA (Miyauchi et al., 2024)	RoB 2	Algumas preocupações	Aberto e sem placebo, com avaliação cega dos desfechos; o conhecimento da alocação pode ter influenciado condutas durante o seguimento
Gencer et al. (2021)	AMSTAR 2	Confiança moderada	Protocolo registrado no PROSPERO; seleção e extração por dois revisores; risco de viés avaliado pela ferramenta da Cochrane; modelo de efeitos aleatórios e avaliação de viés de publicação; busca restrita a MEDLINE e Embase, de 2012 a 2020; lista de estudos excluídos apenas no material suplementar
Khan et al. (2021), Bernasconi et al. (2021), Zhang et al. (2022) e Abuknesha et al. (2026)	AMSTAR 2	Não avaliado	Não foi realizada avaliação formal dessas quatro metanálises pelo instrumento AMSTAR 2, razão pela qual não foi atribuída classificação de confiança metodológica. Seus resultados foram considerados na síntese narrativa, respeitando-se as limitações metodológicas descritas pelos respectivos autores.
Chen et al. (2024) e Doi, Langsted e Nordestgaard (2021)	Não se aplica (observacionais)	Risco de confundimento residual	Estudos de coorte; o estudo de Doi, Langsted e Nordestgaard baseia-se em simulação das condições dos ensaios

Fonte: Elaboração própria (2026), com base nos domínios do RoB 2 (Sterne *et al.*, 2019) e do AMSTAR 2 (Shea *et al.*, 2017) e nas informações de delineamento publicadas pelos estudos.

3.2 FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DA AÇÃO CARDIOVASCULAR DO ÔMEGA-3

O EPA e o DHA são incorporados aos fosfolipídios das membranas celulares, onde alteram a fluidez, a organização de microdomínios e a atividade de canais iônicos. Em doses farmacológicas, reduzem a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade e aceleram a remoção dos triglicerídeos circulantes, efeito que se torna clinicamente relevante com doses de 2 a 4 g/dia em pessoas com hipertrigliceridemia (Rodriguez *et al.*, 2022).

Além da ação sobre os lipídios, esses ácidos graxos servem de substrato para mediadores especializados na resolução da inflamação, como resolvinas, protectinas e maresinas, e competem com o ácido araquidônico na síntese de eicosanoides pró-inflamatórios e pró-agregantes. Esse conjunto de efeitos sustenta hipóteses de estabilização da placa aterosclerótica, menor agregação plaquetária e melhora da função endotelial (Djuricic; Calder, 2021).

Uma diferença entre os dois compostos tem ganhado atenção. O EPA ocupa posição mais estável na bicamada lipídica e, em estudos experimentais, demonstra capacidade de inibir a oxidação de lipoproteínas e a formação de domínios cristalinos de colesterol. O DHA tende a elevar discretamente o LDL-colesterol e se comporta de modo distinto na membrana. Essas particularidades são frequentemente apontadas para explicar por que preparações de EPA purificado produziram resultados diferentes daqueles obtidos com as combinações de EPA e DHA (Sherratt *et al.*, 2023).

Há também um efeito modesto sobre a pressão arterial. A metanálise de dose-resposta de Zhang *et al.* (2022), com 71 ensaios, estimou que a ingestão combinada de 2 a 3 g/dia de EPA e DHA reduz a pressão sistólica em cerca de 2,6 mmHg e a diastólica entre 1,6 e 1,8 mmHg, com efeito mais pronunciado em hipertensos, em pessoas com dislipidemia e em idosos. Embora pequena no plano individual, essa redução tem importância em escala populacional.

3.3 EVIDÊNCIAS DE METANÁLISES SOBRE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

A metanálise de Khan *et al.* (2021), que reuniu 38 ensaios clínicos randomizados e quase 150 mil participantes, identificou redução da mortalidade cardiovascular (RR 0,93; IC 95%: 0,88-0,98), do infarto não fatal, dos eventos coronarianos, dos eventos cardiovasculares maiores e das revascularizações. O dado mais relevante, contudo, veio da análise por formulação: os efeitos foram mais expressivos com EPA isolado do que com a associação de EPA e DHA.

Bernasconi *et al.* (2021) chegaram a conclusões semelhantes ao analisar 40 estudos com 135.267 participantes. A suplementação reduziu o risco de infarto do miocárdio (RR 0,87) e de eventos

coronarianos (RR 0,90), mas não alcançou significância estatística para o desfecho cardiovascular composto (RR 0,95; IC 95%: 0,90-1,00). A metarregressão indicou relação dose-resposta, sugerindo que doses mais altas tendem a oferecer maior proteção.

Em conjunto, as metanálises sugerem redução modesta de determinados desfechos cardiovasculares, com resultados heterogêneos conforme a formulação, a dose e a população estudada. Essa média, no entanto, mistura estudos de prevenção primária e secundária, doses que vão de menos de 1 g a 4 g por dia e formulações diferentes, o que dilui o efeito observado nos subgrupos mais favoráveis e dificulta a aplicação direta dos resultados a um paciente específico.

Outra forma de dimensionar esse efeito é o número necessário para tratar. Na análise de Bernasconi *et al.* (2021), seria preciso tratar cerca de 272 pessoas para evitar um infarto e aproximadamente 192 para evitar um evento coronariano, considerando os períodos de seguimento dos ensaios incluídos. Esses valores revelam benefício absoluto pequeno quando a suplementação é aplicada de maneira ampla e reforçam a importância de selecionar pacientes com risco basal mais elevado, nos quais a mesma redução relativa se converte em maior número de eventos evitados.

Cabe destacar, ainda, que as metanálises disponíveis não conseguem separar completamente o efeito do ácido graxo do efeito do comparador. Ensaios que utilizaram óleo de milho, óleo de oliva ou óleo mineral como placebo, bem como estudos abertos sem placebo, foram analisados em conjunto. Essa mistura de delineamentos é uma das razões pelas quais estimativas agrupadas devem ser interpretadas com cautela, especialmente quando são usadas para justificar a prescrição em situações distintas daquelas em que os ensaios foram realizados (Sherratt *et al.*, 2023).

3.4 ENSAIOS CLÍNICOS E ANÁLISES SECUNDÁRIAS RECENTES

3.4.1 Icosapenta etila e EPA purificado

As análises posteriores ao REDUCE-IT procuraram identificar os grupos que mais se beneficiam do tratamento. Entre 3.693 pacientes com infarto prévio, a icosapenta etila na dose de 4 g/dia reduziu a ocorrência do desfecho primário de 26,1% para 20,2% (HR 0,74; IC 95%: 0,65-0,85), com quedas relativas de 30% na morte cardiovascular e de 40% na morte súbita. A mortalidade total foi 20% menor, sem atingir significância estatística (Gaba *et al.*, 2022).

O ensaio japonês RESPECT-EPA avaliou 1,8 g/dia de icosapenta etila associado à estatina em 2.506 pacientes com doença coronariana estável e baixa relação entre EPA e ácido araquidônico. Após seguimento mediano de cinco anos, houve redução numérica do desfecho primário (9,1% contra

12,6%; HR 0,79; IC 95%: 0,62-1,00), sem significância estatística (p = 0,055). O desfecho secundário composto foi significativamente menor no grupo tratado (HR 0,73), mas a fibrilação atrial de início recente foi quase duas vezes mais frequente, 3,1% contra 1,6% (Miyauchi *et al.*, 2024).

Esses resultados reforçam a sinalização favorável do EPA purificado em prevenção secundária, embora o delineamento aberto do RESPECT-EPA e a dose inferior à utilizada no REDUCE-IT limitem comparações diretas. Chama a atenção, ainda, que em uma população com elevado consumo de peixe a suplementação tenha modificado desfechos justamente nos indivíduos com baixos níveis plasmáticos de EPA.

3.4.2 Combinações de EPA e DHA

Para as formulações mistas, os dados recentes foram desfavoráveis. O ensaio norueguês OMEMI randomizou 1.027 idosos de 70 a 82 anos com infarto recente para receber 1,8 g/dia de EPA e DHA ou placebo à base de óleo de milho durante dois anos. Não houve redução do desfecho composto (HR 1,08; IC 95%: 0,82-1,41), e a incidência de fibrilação atrial mostrou tendência de aumento (HR 1,84; IC 95%: 0,98-3,45) (Kalstad *et al.*, 2021).

A análise secundária do STRENGTH investigou se os pacientes que atingiram as maiores concentrações plasmáticas de EPA ou de DHA teriam algum benefício. No tercil mais alto de EPA, a razão de riscos foi de 0,98 (IC 95%: 0,83-1,16) e, no de DHA, de 1,02 (IC 95%: 0,86-1,20), resultados interpretados pelos autores como ausência de benefício ou de dano (Nissen *et al.*, 2021). Esse achado enfraquece a ideia de que o EPA protegeria apenas por alcançar determinado nível sanguíneo, independentemente da formulação utilizada.

3.4.3 A controvérsia sobre o comparador

O REDUCE-IT empregou óleo mineral como placebo, e esse grupo apresentou elevação de LDL-colesterol, apolipoproteína B e proteína C-reativa (PCR) ao longo do estudo. O subestudo de biomarcadores mostrou aumento de interleucina-1β, interleucina-6, PCR e LDL oxidada entre os participantes que receberam óleo mineral, com alterações mínimas no grupo tratado com icosapenta etila (Ridker *et al.*, 2022). Esses dados levantam a possibilidade de que parte da diferença entre os grupos decorra de um efeito desfavorável do próprio comparador.

Doi, Langsted e Nordestgaard (2021) procuraram estimar esse impacto com dados de uma grande coorte dinamarquesa, simulando as condições dos dois ensaios. As alterações de lipídios e de

PCR associadas ao óleo mineral corresponderiam a aumento de aproximadamente 7% no risco de doença aterosclerótica, enquanto o óleo de milho do STRENGTH teria efeito praticamente neutro. Os autores estimaram que o comparador explicaria parte, mas não a totalidade, da diferença entre os resultados; por se tratar de uma simulação baseada em dados observacionais, essa estimativa não permite definir o tamanho real do benefício do EPA, que permanece em discussão.

3.5 POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

3.5.1 Pessoas idosas

A população idosa merece atenção particular. Além de concentrar grande parte dos eventos cardiovasculares, apresenta maior prevalência de fibrilação atrial, uso frequente de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes e maior vulnerabilidade a interações medicamentosas. O OMEMI, conduzido exclusivamente com pacientes de 70 a 82 anos após infarto, não mostrou benefício com 1,8 g/dia de EPA e DHA e registrou tendência de aumento da fibrilação atrial (Kalstad *et al.*, 2021).

Esse resultado não exclui a possibilidade de benefício da icosapenta etila em idosos, que estiveram representados nos ensaios de prevenção secundária, mas indica que a decisão nessa faixa etária deve considerar com cuidado a expectativa de vida, a presença de fragilidade, o número de medicamentos em uso, a capacidade de adesão e o risco de sangramento. Em muitos casos, a prioridade será otimizar terapias com benefício já estabelecido antes de acrescentar um novo produto ao esquema terapêutico.

3.5.2 Pessoas com diabetes

Pacientes com diabetes tipo 2 frequentemente apresentam hipertrigliceridemia associada à resistência à insulina e ao excesso de peso, compondo um perfil de alto risco cardiovascular. O consenso do American College of Cardiology inclui pessoas com diabetes e fatores de risco adicionais entre os candidatos à icosapenta etila quando os triglicerídeos permanecem entre 150 e 499 mg/dL, apesar do uso de estatina e das medidas de estilo de vida (Virani *et al.*, 2021).

Nesse grupo, o controle glicêmico adequado tem papel relevante, pois o descontrole do diabetes é causa comum de elevação dos triglicerídeos. Por isso, antes de atribuir a hipertrigliceridemia a um risco residual que justifique o uso de EPA, é necessário verificar se as causas secundárias foram corrigidas. A diretriz europeia, por sua vez, enquadra boa parte das pessoas com diabetes nas categorias de alto ou muito alto risco, nas quais a icosapenta etila pode ser considerada (Visseren *et al.*, 2021).

3.5.3 Pessoas com fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca

Os dados do UK Biobank trouxeram um achado curioso para quem já apresenta doença cardiovascular. Entre participantes com fibrilação atrial, o uso regular de óleo de peixe associou-se a menor risco de progressão para eventos cardiovasculares maiores (HR 0,92) e para infarto (HR 0,85); entre aqueles com insuficiência cardíaca, associou-se a menor risco de morte (HR 0,91) (Chen *et al.*, 2024).

Esses resultados sugerem que o efeito do ômega-3 pode variar conforme o estágio da doença, sendo potencialmente desfavorável em pessoas saudáveis e favorável em quem já apresenta comprometimento cardiovascular. Como se trata de estudo observacional, contudo, fatores não medidos podem explicar parte das associações, e não há ensaio clínico que confirme benefício em pacientes com fibrilação atrial já estabelecida. Nesse grupo, a possibilidade de piora da arritmia permanece como preocupação a ser considerada.

3.5.4 Pessoas com baixos níveis plasmáticos de EPA

O RESPECT-EPA incluiu apenas pacientes com relação entre EPA e ácido araquidônico inferior a 0,4, partindo da hipótese de que indivíduos com baixos níveis de EPA teriam maior chance de benefício (Miyauchi *et al.*, 2024). Essa estratégia aproxima a suplementação de uma lógica de correção de deficiência, diferente da simples adição de um fármaco a todos os pacientes de alto risco.

A análise do STRENGTH, porém, mostrou que atingir níveis elevados de EPA com uma formulação mista não se associou a menos eventos (Nissen *et al.*, 2021). Assim, a dosagem de ácidos graxos no sangue ainda não pode ser recomendada como instrumento rotineiro para orientar a prescrição, embora represente linha promissora de pesquisa para identificar os pacientes que mais se beneficiariam do tratamento.

3.6 SEGURANÇA: FIBRILAÇÃO ATRIAL E SANGRAMENTO

O aumento do risco de fibrilação atrial é o principal sinal de segurança associado ao ômega-3. A metanálise de Gencer *et al.* (2021), com sete ensaios de desfechos cardiovasculares e 81.210 participantes, encontrou aumento de 25% no risco (HR 1,25; IC 95%: 1,07-1,46), com clara dependência da dose: o acréscimo foi de 49% com doses acima de 1 g/dia e de 12% com doses de até 1 g/dia.

Uma metanálise publicada em 2026, com 35 ensaios e 114.592 participantes, incorporou dados até então não divulgados e estudos sem eventos registrados. Os autores observaram aumento estatisticamente significativo do risco com doses altas, superiores a 1,5 g/dia, em pacientes com elevado risco cardiovascular (OR 1,43; IC 95%: 1,14-1,79), com diferença absoluta próxima de 0,8%. Com doses baixas, não se identificou associação estatisticamente significativa, mesmo em pacientes de alto risco (Abuknesha *et al.*, 2026). Esse resultado, porém, não comprova a ausência de risco com doses baixas, pois a falta de significância estatística pode refletir menor número de eventos e menor poder estatístico nesses subgrupos.

Na prevenção primária, o VITAL Rhythm não demonstrou efeito significativo de 840 mg/dia de EPA e DHA sobre a incidência de fibrilação atrial em mais de 25 mil adultos acompanhados por cerca de cinco anos (Albert *et al.*, 2021). Já na coorte do UK Biobank, o uso regular de óleo de peixe por pessoas inicialmente saudáveis associou-se a risco 13% maior de fibrilação atrial e 5% maior de AVC, enquanto, entre aqueles que já tinham fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca, associou-se a menor progressão para eventos maiores e morte (Chen *et al.*, 2024). Por se tratar de estudo observacional, esses resultados indicam associação, e não causalidade.

Quanto ao sangramento, Khan *et al.* (2021) observaram aumento do sangramento total com EPA isolado em comparação ao controle (RR 1,49), achado que exige atenção em pacientes que utilizam antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes. Esse dado refere-se ao sangramento total; no REDUCE-IT, os eventos de sangramento grave foram numericamente mais frequentes com icosapenta etila (2,7% contra 2,1%), sem significância estatística ($p = 0,06$) (Bhatt *et al.*, 2019). Diante desse conjunto de dados, a Agência Europeia de Medicamentos determinou a inclusão do risco de fibrilação atrial dependente da dose nas informações dos medicamentos à base de ésteres etílicos de ômega-3, com risco mais elevado na dose de 4 g/dia, e orientou a suspensão definitiva do tratamento caso a arritmia se desenvolva (European Medicines Agency, 2023).

Quadro 4. Evidências sobre o risco de fibrilação atrial associado ao ômega-3

Estudo	Dose/formulação	Achado	Implicação clínica
Gencer et al., 2021	Até 1 g/dia e acima de 1 g/dia	HR 1,12 (até 1 g) e HR 1,49 (acima de 1 g)	Risco proporcional à dose
Kalstad et al., 2021	1,8 g/dia de EPA + DHA	HR 1,84 (IC 95%: 0,98-3,45)	Cautela em idosos após infarto
Albert et al., 2021	840 mg/dia de EPA + DHA	Sem aumento significativo	Dose baixa sem sinal relevante em prevenção primária
Miyauchi et al., 2024	1,8 g/dia de icosapenta etila	3,1% vs. 1,6%	Sinal presente mesmo com EPA em dose intermediária
Chen et al., 2024	Suplemento de venda livre	HR 1,13 em pessoas saudáveis	Uso indiscriminado pode não ser neutro
Abuknesha et al., 2026	Acima de 1,5 g/dia em alto risco	OR 1,43; diferença absoluta de 0,8%	Risco mais evidente com doses altas em alto risco; ausência de significância com doses baixas não exclui risco

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos citados (2026).

Na prática, esses dados indicam que o acompanhamento de pacientes em uso de ômega-3, sobretudo em doses elevadas, deve incluir questionamento sistemático sobre palpitações, dispneia, tontura e intolerância ao esforço, além de avaliação do ritmo cardíaco quando houver suspeita clínica. Em pacientes que utilizam anticoagulantes ou dupla antiagregação, também é prudente orientar sobre sinais de sangramento e reavaliar periodicamente a relação entre benefício e risco.

3.7 RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES E DOS ÓRGÃOS REGULADORES

As diretrizes publicadas no período convergem ao restringir a indicação do ômega-3 a cenários específicos. A diretriz europeia de prevenção cardiovascular de 2021 admite considerar a icosapenta etila, na dose de 2 g duas vezes ao dia, associada à estatina, em pacientes de alto ou muito alto risco com triglicerídeos entre 135 e 499 mg/dL, com recomendação de classe IIb (Visseren *et al.*, 2021).

O documento de consenso do American College of Cardiology sobre hipertrigliceridemia persistente orienta, antes de qualquer medicamento, a investigação de causas secundárias e a otimização do estilo de vida e da estatina. A icosapenta etila pode ser considerada em pacientes com doença aterosclerótica, ou com diabetes e fatores de risco adicionais, que mantenham triglicerídeos entre 150 e 499 mg/dL. O consenso ressalta que suplementos de venda livre não equivalem à formulação testada nos ensaios e não devem substituí-la (Virani *et al.*, 2021).

A diretriz norte-americana de 2023 para doença coronariana crônica manteve a icosapenta etila como opção que pode ser considerada (classe 2b) em pacientes em uso de estatina, com LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL e triglicerídeos de jejum entre 150 e 499 mg/dL, e não recomenda suplementos

de ômega-3 de venda livre com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares (Virani *et al.*, 2023). No Brasil, a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2025 sugere considerar a icosapenta etila na dose de 4 g/dia, associada à estatina, para reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica ou de alto risco cardiovascular e triglicerídeos entre 150 e 499 mg/dL. Trata-se de recomendação condicional, e a própria diretriz registra que essa formulação não estava disponível no Brasil quando o documento foi publicado. Em relação às formulações de EPA associado ao DHA, é necessário distinguir duas finalidades: a redução dos triglicerídeos, efeito hipolipemiante para o qual podem ser utilizadas, e a prevenção de eventos cardiovasculares, finalidade para a qual a diretriz faz recomendação forte contrária ao seu uso, uma vez que os resultados do REDUCE-IT não podem ser estendidos a essas combinações. A menção ao óleo de peixe entre os alimentos funcionais e suplementos que podem compor a orientação nutricional situa-se em outro plano, o de estratégia dietética complementar, e não equivale a uma indicação para a prevenção de eventos nem substitui o tratamento hipolipemiante orientado por metas de LDL-colesterol (Rached *et al.*, 2025).

Quadro 5. Posicionamento de diretrizes e órgãos reguladores sobre o uso de ômega-3

Documento	População-alvo	Recomendação
ESC, 2021 (Visseren et al.)	Alto ou muito alto risco, com triglicerídeos de 135 a 499 mg/dL em uso de estatina	Icosapenta etila 2 g duas vezes ao dia pode ser considerada (classe IIb)
ACC, 2021 (Virani et al.)	Doença aterosclerótica ou diabetes com fatores de risco, triglicerídeos de 150 a 499 mg/dL em uso de estatina	Icosapenta etila pode ser considerada após otimização do estilo de vida e da estatina; suplementos de venda livre não a substituem
AHA/ACC, 2023 (Virani et al.)	Doença coronariana crônica, LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL e triglicerídeos de 150 a 499 mg/dL	Icosapenta etila com classe 2b; suplementos de venda livre não recomendados
SBC, 2025 (Rached et al.)	Doença cardiovascular aterosclerótica ou alto risco, com triglicerídeos de 150 a 499 mg/dL em uso de estatina	Icosapenta etila 4 g/dia: recomendação condicional (formulação indisponível no Brasil na data de publicação); EPA + DHA: uso voltado à redução de triglicerídeos; recomendação forte contrária ao uso para prevenção de eventos cardiovasculares; óleo de peixe apenas como estratégia nutricional complementar
EMA, 2023	Usuários de ésteres etílicos de ômega-3 com doença ou fatores de risco cardiovascular	Alerta para risco de fibrilação atrial dependente da dose; suspender o tratamento se a arritmia surgir

Fonte: Elaboração própria com base em Visseren *et al.* (2021), Virani *et al.* (2021; 2023), Rached *et al.* (2025) e European Medicines Agency (2023).

3.8 APLICAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA

A tradução das evidências para a rotina exige um raciocínio em etapas. O primeiro passo é estimar o risco cardiovascular global e confirmar se o paciente se encontra em prevenção primária ou secundária. Essa definição orienta toda a conduta posterior, já que o benefício demonstrado com a icosapenta etila se restringe a pacientes de alto risco, enquanto em prevenção primária de baixo ou moderado risco não há indicação de suplementação com finalidade cardiovascular (Virani *et al.*, 2023).

Em seguida, diante de triglicerídeos elevados, devem ser investigadas e corrigidas causas secundárias, como diabetes descompensado, hipotireoidismo, doença renal, consumo excessivo de álcool, obesidade e uso de medicamentos que elevam os triglicerídeos. As mudanças no estilo de vida, incluindo redução de açúcares e carboidratos refinados, controle do peso, atividade física regular e moderação no consumo de álcool, permanecem como base do tratamento (Virani *et al.*, 2021).

O terceiro passo é otimizar a terapia hipolipemiante voltada ao LDL-colesterol, que continua sendo o principal alvo da prevenção. Somente após essa etapa, nos pacientes de alto risco com triglicerídeos persistentemente elevados, a icosapenta etila pode ser considerada, com explicação clara ao paciente sobre o benefício esperado, o risco de fibrilação atrial e de sangramento e a diferença entre o medicamento estudado e os suplementos encontrados no comércio (Visseren *et al.*, 2021; Rached *et al.*, 2025).

O seguimento deve incluir reavaliação do perfil lipídico, atenção a sintomas sugestivos de arritmia, revisão das interações com antitrombóticos e verificação da adesão. A decisão compartilhada é especialmente importante, pois muitos pacientes já utilizam cápsulas de óleo de peixe por conta própria e podem acreditar que estão protegidos, o que torna necessário revisar todos os suplementos em uso a cada consulta. O Quadro 6 resume essa sequência.

Quadro 6. Roteiro para avaliação clínica antes da indicação de ômega-3 na prevenção cardiovascular

Etapa	Conduta sugerida
1. Estratificar o risco	Definir se o paciente está em prevenção primária ou secundária e classificar o risco cardiovascular global
2. Investigar causas secundárias	Avaliar diabetes, hipotireoidismo, doença renal, obesidade, consumo de álcool e medicamentos que elevam triglicerídeos
3. Ajustar o estilo de vida	Orientar alimentação saudável com consumo regular de peixes, atividade física, controle do peso e moderação no álcool
4. Otimizar o tratamento do LDL-colesterol	Garantir uso adequado de estatina e demais hipolipemiantes conforme as metas da diretriz
5. Avaliar indicação de EPA	Considerar icosapenta etila em alto risco com triglicerídeos de 150 a 499 mg/dL apesar do tratamento otimizado
6. Pesar os riscos	Investigar histórico de fibrilação atrial, uso de anticoagulantes ou antiagregantes e risco de sangramento
7. Compartilhar a decisão	Explicar benefícios esperados, riscos e diferenças entre medicamento e suplemento de venda livre
8. Monitorar	Reavaliar lipídios, sintomas de arritmia, sangramentos, adesão e uso de outros suplementos

Fonte: Elaboração própria com base em Virani *et al.* (2021; 2023), Visseren *et al.* (2021) e Rached *et al.* (2025).

3.9 SUPLEMENTOS DE VENDA LIVRE E ORIENTAÇÃO ALIMENTAR

Os suplementos de óleo de peixe vendidos sem prescrição diferem das formulações testadas nos grandes ensaios em dose, composição e grau de purificação. A maioria fornece menos de 1 g/dia de EPA e DHA somados, quantidade inferior à utilizada nos estudos que demonstraram redução de eventos, e muitas vezes exige a ingestão de várias cápsulas diárias para alcançar doses mais altas, o que aumenta o custo e reduz a adesão (Elagizi *et al.*, 2021).

Por esse motivo, as sociedades de cardiologia não recomendam o uso desses produtos como substitutos da icosapenta etila nem como estratégia para reduzir eventos cardiovasculares (Virani *et al.*, 2021; Virani *et al.*, 2023). A recomendação não impede o uso em outras situações clínicas, mas deixa claro que a expectativa de proteção cardiovascular não se sustenta com base nas evidências atuais.

A orientação alimentar, por outro lado, permanece válida. O consumo regular de peixes, especialmente os ricos em gordura como sardinha, salmão e atum, integrado a um padrão alimentar saudável, oferece ômega-3 junto com proteínas, vitaminas e minerais e costuma substituir alimentos menos saudáveis na refeição. A diretriz brasileira reforça que medidas nutricionais e mudanças no estilo de vida constituem a base da prevenção, com alimentos funcionais e suplementos atuando apenas como complemento (Rached *et al.*, 2025; Rodriguez *et al.*, 2022).

4 DISCUSSÃO

Os estudos analisados permitem afirmar que o ômega-3 não deve ser tratado como intervenção única. O comportamento clínico do EPA purificado em altas doses difere do observado com as misturas de EPA e DHA, e ambos se distanciam dos suplementos de venda livre consumidos pela população. Reunir essas situações sob o rótulo genérico de "ômega-3" é uma das razões pelas quais pacientes e profissionais recebem mensagens contraditórias sobre o tema.

Na prevenção secundária, o conjunto de evidências favorece a icosapenta etila em pacientes de alto risco, já tratados com estatina e com hipertrigliceridemia residual. A análise de pacientes com infarto prévio e os resultados do RESPECT-EPA caminham nessa direção (Gaba *et al.*, 2022; Miyauchi *et al.*, 2024). A principal incerteza continua sendo o comparador do REDUCE-IT: os dados de biomarcadores e as simulações em coorte levantam a possibilidade de que o óleo mineral não tenha sido inteiramente inerte, mas não comprovam que ele tenha influenciado de forma relevante os desfechos clínicos. A hipótese de que o benefício real seja menor do que o estimado inicialmente é plausível, porém não está definitivamente demonstrada, de modo que a influência do comparador sobre a magnitude do efeito permanece controversa.

Para as misturas de EPA e DHA, os resultados são inconsistentes. Metanálises que agruparam ensaios com diferentes doses encontraram redução de alguns desfechos coronarianos, como infarto do miocárdio e eventos coronarianos (Bernasconi *et al.*, 2021), mas os grandes ensaios recentes não reproduziram o benefício observado com a icosapenta etila, nem em altas doses nem em idosos após infarto (Nicholls *et al.*, 2020; Kalstad *et al.*, 2021). Hipóteses biológicas, como a ação distinta do EPA sobre a membrana e sobre a oxidação de lipoproteínas, ajudam a compreender essa diferença, mas ainda carecem de confirmação clínica direta. Por ora, os resultados obtidos com a icosapenta etila não podem ser estendidos às combinações de EPA e DHA nem às cápsulas comuns de óleo de peixe. Essa distinção também está expressa na diretriz brasileira de 2025, que sugere, de forma condicional, a icosapenta etila em pacientes selecionados e recomenda, de forma forte, contra o uso de EPA e DHA com a finalidade de prevenir eventos cardiovasculares (Rached *et al.*, 2025).

O risco de fibrilação atrial precisa ser incorporado de forma explícita à decisão terapêutica. A relação com a dose aparece de maneira consistente nas metanálises e foi reconhecida por agência reguladora (Gencer *et al.*, 2021; European Medicines Agency, 2023). A metanálise de 2026 acrescenta uma nuance importante ao mostrar aumento estatisticamente significativo do risco com doses superiores a 1,5 g/dia em pacientes de alto risco cardiovascular, sem associação significativa com doses

baixas (Abuknesha *et al.*, 2026); esse último achado, contudo, não permite afirmar que doses baixas sejam isentas de risco. Como Gencer *et al.* (2021) haviam descrito maior risco já com doses acima de 1 g/dia, os pontos de corte variam conforme os estudos e as populações analisadas, o que impede a definição de um limite único de dose. Na prática, o grupo com maior chance de benefício isquêmico é também o mais exposto à arritmia, o que exige avaliação individual, investigação ativa de palpitações e atenção redobrada em quem usa anticoagulantes ou antiagregantes.

Na prevenção primária, o cenário é outro. Não há evidência de que suplementos de venda livre reduzam eventos cardiovasculares, e as diretrizes não recomendam seu uso com essa finalidade (Virani *et al.*, 2023). Os dados observacionais do UK Biobank sugerem, inclusive, que o uso rotineiro por pessoas saudáveis pode estar associado a maior risco de fibrilação atrial e de AVC (Chen *et al.*, 2024). Para esse público, o consumo de peixe dentro de um padrão alimentar saudável continua sendo a orientação mais coerente.

No contexto brasileiro, essas conclusões têm implicações práticas. A facilidade de acesso a cápsulas de óleo de peixe em farmácias e lojas de suplementos favorece a automedicação, e os produtos disponíveis variam quanto à concentração de EPA e DHA, à forma química e ao grau de purificação. Cabe aos profissionais de saúde esclarecer que o efeito observado nos grandes ensaios depende de formulação e dose específicas e que a prioridade na prevenção permanece sendo o controle do LDL-colesterol, da pressão arterial, do diabetes e do tabagismo (Rached *et al.*, 2025).

Outro aspecto que merece reflexão é o equilíbrio entre benefício isquêmico e risco arrítmico. Nos pacientes com infarto prévio do REDUCE-IT, o leve aumento de fibrilação atrial ocorreu em paralelo a reduções expressivas de infarto, morte cardiovascular e morte súbita (Gaba *et al.*, 2022). Os autores da metanálise de 2026 também argumentam que, nos pacientes de alto risco, a redução de eventos isquêmicos tende a superar o pequeno acréscimo absoluto de fibrilação atrial (Abuknesha *et al.*, 2026). Esse raciocínio é válido para a formulação e a população estudadas, mas não se aplica a suplementos sem benefício demonstrado, nos quais o paciente fica exposto ao risco sem a contrapartida da proteção.

Do ponto de vista metodológico, a literatura do período evidencia a importância do comparador na interpretação de ensaios com suplementos e nutrientes. O debate sobre o óleo mineral sugere que um placebo aparentemente inerte pode interferir em desfechos lipídicos e inflamatórios, e a experiência do RESPECT-EPA, com delineamento aberto, ilustra as limitações de estudos sem placebo (Ridker *et*

al., 2022; Miyauchi *et al.*, 2024). Ensaios futuros precisarão escolher comparadores com neutralidade documentada e, se possível, estratificar os participantes conforme os níveis basais de EPA.

A atuação multiprofissional também se mostra relevante. O médico define a indicação e acompanha os riscos; o nutricionista orienta o padrão alimentar e esclarece o papel limitado dos suplementos; e o farmacêutico pode identificar o uso não declarado de cápsulas de óleo de peixe, avaliar interações com anticoagulantes e antiagregantes e reforçar a adesão às terapias de benefício comprovado. Essa articulação favorece decisões mais coerentes e reduz o risco de que o suplemento seja percebido como alternativa ao tratamento principal.

Esta revisão apresenta limitações. A heterogeneidade entre os estudos quanto a população, dose, formulação, comparador e tempo de seguimento impediu a síntese quantitativa. Parte das conclusões apoia-se em análises de subgrupo e em estudos observacionais, que não autorizam inferência causal. Também não foram registrados a data exata da última busca nem os quantitativos de cada etapa de seleção, o que limita a reprodutibilidade da busca, e a avaliação pelo RoB 2 e pelo AMSTAR 2 restringiu-se aos estudos centrais, sem abranger as metanálises cujo texto completo não estava acessível. Além disso, vários estudos incluídos derivam dos mesmos ensaios, sobretudo do REDUCE-IT e do STRENGTH, o que reduz o número de fontes de evidência efetivamente independentes. Além disso, a maioria dos dados provém de populações norte-americanas, europeias e japonesas, com pouca representação latino-americana, o que reforça a necessidade de pesquisas nacionais.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa permitiu analisar as evidências publicadas entre 2021 e 2026 sobre a suplementação de ômega-3 na prevenção cardiovascular e responder à questão norteadora proposta. Os resultados mostram que o papel desses ácidos graxos é mais restrito do que sua popularidade sugere. O benefício mais consistente foi observado com o EPA purificado, na forma de icosapenta etila, em pacientes de alto risco com hipertrigliceridemia persistente apesar do uso de estatina, cenário em que houve redução de eventos isquêmicos e, em subgrupos como o de pacientes com infarto prévio, também de morte cardiovascular.

As combinações de EPA e DHA, por sua vez, apresentaram resultados inconsistentes: metanálises identificaram redução de alguns desfechos coronarianos, mas os ensaios mais recentes, mesmo com doses elevadas ou em idosos após infarto, não reproduziram o benefício observado com a icosapenta etila. Da mesma forma, os suplementos de óleo de peixe vendidos sem prescrição não

demonstraram capacidade de reduzir eventos cardiovasculares na prevenção primária. Esses achados indicam que formulação, dose e perfil do paciente são determinantes do resultado e que o termo genérico “ômega-3” não deve ser usado como se representasse uma única intervenção.

No campo da segurança, o aumento do risco de fibrilação atrial apareceu de forma consistente e com relação com a dose, mas os limiares descritos variam entre os estudos: em uma das metanálises, o risco foi maior com doses acima de 1 g/dia, enquanto a metanálise de 2026 encontrou aumento estatisticamente significativo com doses superiores a 1,5 g/dia em pacientes de alto risco cardiovascular. A ausência de associação significativa com doses mais baixas não comprova que essas doses sejam isentas de risco. Assim, não é possível estabelecer um limite único de dose a partir do qual o risco se torna relevante, e a avaliação deve considerar em conjunto a dose, a formulação e o perfil do paciente. Quanto ao sangramento, os estudos analisados mostraram aumento do sangramento total com EPA isolado, enquanto, no REDUCE-IT, a diferença em sangramento grave não alcançou significância estatística; ainda assim, esse risco exige atenção em pessoas que utilizam anticoagulantes ou antiagregantes. Esses riscos devem fazer parte da avaliação que antecede a prescrição, da conversa com o paciente e do acompanhamento ao longo do tratamento, especialmente em idosos e em pacientes com múltiplas comorbidades.

A influência do óleo mineral utilizado como comparador no REDUCE-IT permanece controversa. Os dados de biomarcadores e as simulações em coorte levantam a possibilidade de que o comparador tenha contribuído para parte da diferença entre os grupos, mas essa hipótese não foi definitivamente comprovada, e as evidências atuais não permitem afirmar que a magnitude real do benefício da icosapenta etila seja menor do que a relatada. Por isso, os resultados do ensaio devem ser interpretados com prudência, sem que a controvérsia seja tomada como prova de superestimação do efeito.

As diretrizes nacionais e internacionais convergem ao restringir a indicação da icosapenta etila a pacientes de alto risco com triglicerídeos elevados apesar do tratamento otimizado e ao desaconselhar o uso de suplementos de venda livre com finalidade cardiovascular. A diretriz brasileira de 2025 explicita essa distinção ao sugerir, de forma condicional, a icosapenta etila em pacientes selecionados, formulação que não estava disponível no país quando o documento foi publicado, e ao recomendar, de forma forte, contra o uso de EPA e DHA com a finalidade de prevenir eventos cardiovasculares. Para a prática clínica, isso significa priorizar a estratificação do risco, a correção das causas secundárias de hipertrigliceridemia, as mudanças no estilo de vida e o controle do LDL-colesterol, reservando o EPA

purificado para os casos em que essas etapas já foram cumpridas e o benefício esperado supera os riscos.

No contexto brasileiro, em que o acesso a cápsulas de óleo de peixe é amplo e a automedicação é frequente, os profissionais de saúde têm papel central na orientação da população. Cabe a médicos, nutricionistas e farmacêuticos esclarecer que a proteção cardiovascular depende de medidas com benefício comprovado e que o consumo regular de peixes, dentro de um padrão alimentar saudável, continua sendo a forma mais adequada de obter ômega-3 para a maioria das pessoas.

Conclui-se, portanto, que, na prevenção cardiovascular, a icosapenta etila deve ser tratada como intervenção farmacológica de indicação restrita, definida com base na dose, no perfil do paciente e no tratamento hipolipemiante já otimizado. Essa conclusão não se estende às demais formulações de ômega-3: as combinações de EPA e DHA apresentaram resultados inconsistentes, sem confirmação de benefício nos grandes ensaios recentes, e os suplementos de venda livre não demonstraram redução de eventos cardiovasculares na prevenção primária; nenhuma dessas formas deve ser entendida como estratégia preventiva universal. Como perspectivas futuras, destacam-se a necessidade de ensaios com comparadores de neutralidade comprovada, de estudos que avaliem o uso de biomarcadores, como os níveis plasmáticos de EPA, para selecionar os pacientes com maior chance de benefício, e de pesquisas conduzidas com a população brasileira, capazes de confirmar se os resultados observados em outros países se aplicam à realidade nacional.

REFERÊNCIAS

ABUKNESHA, N. *et al.* Effects of omega-3 fatty acid treatment on risk for atrial fibrillation: an updated meta-analysis of 35 trials including 114,592 individuals. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, v. 19, n. 8, e014785, 2026. DOI: 10.1161/CIRCEP.125.014785.

ALBERT, C. M. *et al.* Effect of marine omega-3 fatty acid and vitamin D supplementation on incident atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA, v. 325, n. 11, p. 1061–1073, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.1489.

BERNASCONI, A. A.; WIEST, M. M.; LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; LAUKKANEN, J. A. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. Mayo Clinic Proceedings, v. 96, n. 2, p. 304–313, 2021. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034.

BHATT, D. L. *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. New England Journal of Medicine, v. 380, n. 1, p. 11–22, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.

CHEN, G. *et al.* Regular use of fish oil supplements and course of cardiovascular diseases: prospective cohort study. BMJ Medicine, v. 3, n. 1, e000451, 2024. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000451.

DJURICIC, I.; CALDER, P. C. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: an update for 2021. Nutrients, v. 13, n. 7, 2421, 2021. DOI: 10.3390/nu13072421.

DOI, T.; LANGSTED, A.; NORDESTGAARD, B. G. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. European Heart Journal, v. 42, n. 47, p. 4807–4817, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab555.

ELAGIZI, A.; LAVIE, C. J.; O'KEEFE, E.; MARSHALL, K.; O'KEEFE, J. H.; MILANI, R. V. An update on omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. Nutrients, v. 13, n. 1, 204, 2021. DOI: 10.3390/nu13010204.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Omega-3-acid ethyl ester medicines: dose-dependent increased risk of atrial fibrillation in patients with established cardiovascular diseases or cardiovascular risk factors. Direct Healthcare Professional Communication (DHPC). Amsterdam: EMA, 2023. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-omega-3-acid-ethyl-ester-medicines-dose-dependent_en.pdf. Acesso em: 14 out. 2026.

GABA, P. *et al.* Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, v. 79, n. 17, p. 1660–1671, 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.035.

GENCER, B. *et al.* Effect of long-term marine omega-3 fatty acids supplementation on the risk of atrial fibrillation in randomized controlled trials of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Circulation, v. 144, n. 25, p. 1981–1990, 2021. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.

KALSTAD, A. A. *et al.* Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. Circulation, v. 143, n. 6, p. 528–539, 2021. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.

KHAN, S. U. *et al.* Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine, v. 38, 100997, 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.

MIYAUCHI, K. *et al.* Randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy: statin and eicosapentaenoic acid (RESPECT-EPA). Circulation, v. 150, n. 6, p. 425–434, 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065520.

NICHOLLS, S. J. *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. JAMA, v. 324, n. 22, p. 2268–2280, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.22258.

NISSEN, S. E. *et al.* Association between achieved ω-3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk: a secondary analysis of the STRENGTH trial. JAMA Cardiology, v. 6, n. 8, p. 910–917, 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1157.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

RACHED, F. H. *et al.* Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 122, n. 9, e20250640, 2025. DOI: 10.36660/abc.20250640.

RIDKER, P. M. *et al.* Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1β, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. Circulation, v. 146, n. 5, p. 372–379, 2022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410.

RODRIGUEZ, D.; LAVIE, C. J.; ELAGIZI, A.; MILANI, R. V. Update on omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular health. Nutrients, v. 14, n. 23, 5146, 2022. DOI: 10.3390/nu14235146.

SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ, v. 358, j4008, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

SHERRATT, S. C. R.; LIBBY, P.; BUDOFF, M. J.; BHATT, D. L.; MASON, R. P. Role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: the debate continues. Current Atherosclerosis Reports, v. 25, n. 1, p. 1–17, 2023. DOI: 10.1007/s11883-022-01075-x.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ, v. 366, l4898, 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898.

VIRANI, S. S. *et al.* 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of

Cardiology Solution Set Oversight Committee. Journal of the American College of Cardiology, v. 78, n. 9, p. 960–993, 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011.

VIRANI, S. S. *et al.* 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation, v. 148, n. 9, p. e9–e119, 2023. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001168.

VISSEREN, F. L. J. *et al.* 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal, v. 42, n. 34, p. 3227–3337, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

ZHANG, X.; RITONJA, J. A.; ZHOU, N.; CHEN, B. E.; LI, X. Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Heart Association, v. 11, n. 11, e025071, 2022. DOI: 10.1161/JAHA.121.025071.