

SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO DE EPA E DHA

Texto elaborado pelo Depto. Científico da VP Consultoria Nutricional

Recentemente, o Painel dos Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias¹ da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar publicou um parecer científico sobre o nível de ingestão tolerável (UL) dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFAs) ω -3: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido docosapentaenoico (DPA).

Os LCPUFAs ω -3 são importantes componentes estruturais das membranas celulares, contribuindo para a sua fluidez e permeabilidade, a atividade de enzimas ligadas e dos receptores, a transdução de sinal e a regulação da expressão dos genes¹.

O DHA é um componente de lipídios de membranas estruturais, especialmente de fosfolipídios no tecido nervoso e na retina. O EPA pode ser transformado em eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos e prostanoídeos), que participam na regulação da pressão arterial, da função renal, coagulação sanguínea, reações inflamatórias e imunológicas, entre outras funções em tecidos. Outros metabólitos de EPA e DHA (resolvinas, protectinas) estão envolvidos na resolução da resposta inflamatória¹.

Embora o DPA possa ser retroconvertido minimamente em EPA e DHA, pouco se sabe sobre seus efeitos biológicos *in vivo*². Os efeitos de EPA, DHA e DPA na atividade enzimática, na expressão do gene e na agregação de plaquetas foram descritos *in vitro*^{2,3}.

O peixe é uma fonte rica em LCPUFAs ω -3 de forma exclusiva¹. A tabela 1 apresenta a composição em porcentagem de ácidos graxos EPA e DHA de diferentes espécies de peixes marinhos da costa brasileira⁴. Outras fontes naturais de LCPUFAs ω -3 são o leite humano, algas marinhas cultivadas, mamíferos marinhos e krill (crustáceo semelhante ao camarão). O EPA, o DHA e o DPA podem também ser fornecidos por alimentos e suplementos enriquecidos com LCPUFAs ω -3. As proporções de EPA: DHA: DPA diferem entre as várias fontes de LCPUFAs ω -3, embora DPA seja geralmente um componente de menor quantidade em comparação com EPA e DHA. Os suplementos alimentares que contêm principalmente EPA, ou principalmente DHA (isolado a partir de microalgas), também estão disponíveis. O DPA puro não é comercializado para o consumo humano¹.

espécies	partes	DHA (%) \pm dp	EPA (%) \pm dp
Atum	olho	28,35 \pm 0,44	6,05 \pm 0,09
Atum	filé	16,25 \pm 0,55a	9,48 \pm 0,18
Bonito	olho	26,24 \pm 0,31	10,56 \pm 0,12
Bonito	filé	16,50 \pm 0,19	14,00 \pm 0,11
Olho de boi	olho	16,20 \pm 0,24a	12,79 \pm 0,20
Olho de boi	filé	10,37 \pm 0,09	2,90 \pm 0,11
Cavalinha	olho	13,95 \pm 0,13b	5,09 \pm 0,10c
Cavalinha	filé	12,71 \pm 0,30	4,81 \pm 0,11
Sardinha	olho	14,81 \pm 0,31	20,16 \pm 0,12
Sardinha	filé	13,77 \pm 0,19b	18,68 \pm 0,21
Serra	olho	18,60 \pm 0,50	6,78 \pm 0,17
Serra	filé	15,39 \pm 0,19	4,99 \pm 4,99 \pm 0,10c

Fonte: Visentainer et al⁴.

Médias seguidas pela mesma letra na coluna não são significativamente diferentes ($p=0,05$). Dp=desvio padrão. O Painel observou o consumo médio de LCPUFA ω -3 em adultos: os mais altos percentuais de ingestão foram geralmente <1200 mg/dia a partir de fontes dietéticas (em mulheres de 18 a 39 anos na Bélgica), e <1300 mg/dia em suplementos alimentares (pessoas de 51 a 64 anos na Irlanda). A maior ingestão foi <2,7 g/dia, quando considerado o alto consumo de peixes e suplementação em conjunto (homens de 16 a 79 anos na Noruega)¹. Não foram encontrados estudos que avaliassem o consumo de LCPUFA ω -3 na população brasileira.

A maioria dos estudos de intervenção em humanos que investigaram os efeitos do LCPUFA ω -3 usou óleo de peixe contendo quantidades conhecidas de EPA e DHA, combinados ou isolados, e quantidades geralmente desconhecidas (mas relativamente baixas) do DPA. Poucos estudos estão disponíveis usando óleo de krill como fonte de EPA e DHA e não foram

realizados estudos com fontes contendo principalmente DPA ou com DPA isolado¹.

O Painel considerou que a produção endógena de EPA, DPA e DHA, a partir de ALA, pode ser insignificante em comparação com as doses utilizadas nos estudos analisados para avaliação da segurança destes LCPUFAs n-3¹.

Indicação dos LCPUFAs n-3 para diferentes condições clínicas

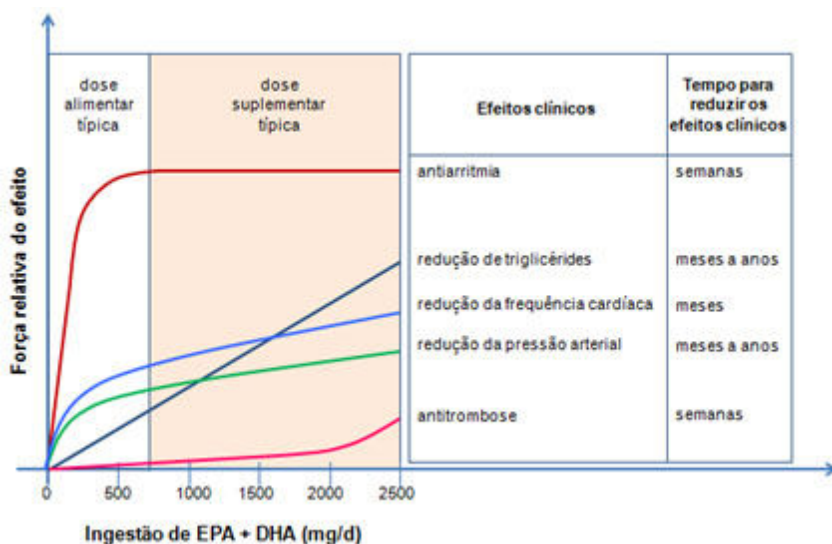
Os pareceres científicos da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos sobre a fundamentação das alegações de saúde relacionadas com EPA e DHA propuseram a ingestão de EPA e DHA em cerca de 2-4 g/dia, a fim de obter os efeitos^{5,6,7}.

As recomendações dietéticas de organismos internacionais para n-3 (principalmente EPA e DHA) variam de 200 mg a >600 mg/dia para adultos e de 40 mg a 250 mg/dia para lactentes com mais de 6 meses, para crianças e adolescentes. Estas recomendações têm sido estabelecidas com base na relação inversa entre o consumo desses LCPUFAs n-3 (principalmente a partir de óleos de peixe e peixe) e um menor risco de doença arterial coronariana¹.

As recomendações específicas de DHA foram também estabelecidas para bebês e crianças pequenas (6 a 24 meses de idade), que variam de 70-100 mg/dia com base em seu acúmulo no sistema nervoso central e os seus efeitos sobre a função visual durante o período de alimentação complementar; assim como também para o DHA adicional (100-200 mg/dia) para mulheres grávidas e em lactação, a fim de compensar as perdas oxidativas de DHA na dieta materna e acúmulo de DHA em gordura corporal do feto/criança¹. As mais altas recomendações dietéticas para EPA e DHA (principalmente EPA e DHA combinados ou somente DHA) para diferentes subgrupos populacionais são 610 mg/dia (Austrália)¹.

A revisão de Lavie et al.⁸ resumiu os dados científicos sobre os efeitos da dosagem dos LCPUFA n-3 na prevenção primária e secundária de distúrbios cardiovasculares (Figura 1).

Figura 1. Dosagem de óleo de peixe e o efeito cardiovascular



Fonte: adaptado de Lavie et al.⁸

* EPA= ácido eicosapentaenoico; DHA= ácido docosahexaenoico.

Observando a figura 1, podemos concluir que as doses de aproximadamente 700-1000 mg apresentam efeito antiarritmia e redutor da frequência cardíaca e da pressão arterial. No entanto, na hipertrigliceridemia, o efeito é proporcional a dose. Na dose em que há o benefício cardiovascular, não há risco antitrombótico. A atividade antitrombótica (antiagregante plaquetária) aumenta com dose = 2000 mg.

O óleo de peixe também foi apontado por seus efeitos benéficos no diabetes tipo 2, em doenças renais e inflamatórias, na saúde materna e infantil, na função do sistema nervoso central, em idosos, em transtornos psiquiátricos e em vários tipos de câncer⁹.

Efeitos adversos

Estudos de intervenção em humanos, em longo prazo, que investigaram os efeitos de doses suplementares de EPA e DHA, isolados ou combinados, em doses de até 1 g/dia aproximadamente, geralmente não relataram efeitos adversos em relação ao consumo de EPA ou DHA. No entanto, alguns efeitos adversos descritos em associação com doses elevadas de EPA e DHA incluem: episódios de hemorragia, supressão da função imunitária, peroxidação lipídica aumentada e metabolismo de lipídios e glicose prejudicados¹.

Segurança da suplementação

Nenhum nível de ingestão tolerável (UL) para EPA, DHA e DPA foi definido por qualquer órgão competente¹. O Instituto de Medicina dos EUA¹⁰ concluiu que os dados disponíveis são insuficientes para definir uma UL para EPA e DHA, embora os indivíduos com intolerância à glicose ou diabetes tipo 2 e indivíduos com hipercolesterolemia familiar em uso de anticoagulantes devam ser suplementados com cautela.

A Agência Alemã de Avaliação de Risco Federal Alemã estabeleceu o nível de consumo máximo recomendado para LCPUFA n-3 de 1,5 g/dia. O Food and Drug Administration (FDA)¹² recomendou não exceder a ingestão de 3 g/dia de EPA e DHA, para

evitar possíveis efeitos adversos.

Em 2011, o Comitê Científico Norueguês para a Segurança dos Alimentos³ realizou uma avaliação de segurança de LCPUFA ω -3 de todas as fontes. Nenhum efeito colateral foi claramente associado com EPA e DHA com ingestão de até 6,9 g/dia e nenhuma UL pôde ser estabelecida.

O parecer científico sobre o nível de ingestão tolerável (UL) dos LCPUFAs ω -3 realizado pelo Painel dos Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias¹, publicado neste ano, fez considerações sobre a dose-resposta de efeitos adversos com base nos estudos realizados em humanos. As mesmas estão expostas a seguir.

Considerações do Painel em relação às condições avaliadas¹

O Painel considerou que a suplementação de EPA e DHA combinados com doses até 5 g/dia, ou de EPA isolado até 1,8 g/dia ou de DHA isolado até 1 g/dia, não suscitam preocupações de segurança para a população. No entanto, segundo o Painel, os dados disponíveis foram insuficientes para estabelecer uma UL para LCPUFA ω -3 (individualmente ou combinadas) para qualquer grupo populacional.

O Painel considerou que a avaliação da segurança das doses de LCPUFA ω -3 deve ser baseada em estudos disponíveis em humanos. O quadro 1 apresenta as dosagens consideradas seguras pelo Painel, para evitar os efeitos adversos, baseadas nesse tipo de intervenção.

Quadro 1. Dosagem segura para evitar efeitos adversos

Complicações clínicas descritas	Dosagem segura
Complicações hemorrágicas	EPA + DHA \leq 5 g/dia até 2 anos, e \leq 7 g/dia até 6 meses*, mesmo em indivíduos com alto risco de sangramento (uso de anticoagulantes)
Tempo de sangramento	EPA + DHA \leq 6 g/dia não aumentam os efeitos dos medicamentos antiplaquetários ou antitrombóticos
Função plaquetária	EPA e DHA (isolados ou combinados) \leq 4 g/dia
Homeostase da glicose	EPA + DHA \leq 5 g/dia, até 12 semanas em indivíduos saudáveis ou diabéticos*
Concentração de LDL no sangue	EPA \leq 4 g/dia
Peroxidação lipídica	EPA e DHA (isolados ou combinados) \leq 5 g/dia, até 16 semanas, se a estabilidade oxidativa for garantida
Função imune	EPA e DHA \leq 5 g/dia*

Fonte: adaptado de Painel dos Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias¹.

*dados disponíveis são insuficientes para concluir se as mesmas doses administradas, principalmente como EPA ou principalmente como DHA, têm efeitos diferentes sobre esse resultado.

Como complicações hemorrágicas, foi considerado o aumento do risco de episódios de sangramento espontâneo ou complicações hemorrágicas, mesmo em indivíduos com alto risco de sangramento (por exemplo, a ingestão de ácido acetilsalicílico ou anticoagulantes).

Em tempo de sangramento, foi considerado o aumento dos efeitos dos medicamentos antiplaquetários ou antitrombóticos sobre o tempo de sangramento. As mudanças nos tempos de sangramento, observadas em alguns estudos de intervenção, estavam dentro do intervalo normal e não associadas ao aumento do risco de complicações clínicas (por exemplo, hemorragia espontânea).

As alterações na função das plaquetas observadas com doses suplementares de EPA e DHA (isolados ou em combinação), até cerca de 4 g/dia, não foram consideradas negativas, uma vez que não foram associadas com um risco aumentado de complicações clínicas (hemorragia espontânea, por exemplo).

Para homeostase da glicose, o Painel considerou a necessidade de insulina, o aumento dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e o aumento da glicemia em jejum e pós-prandial, em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Os estudos de intervenção em humanos, na maior parte, não controlados, descreveram os efeitos adversos da suplementação de ω -3 LCPUFA (10 g/dia)¹³.

Em relação à concentração de colesterol LDL no sangue, o Painel considerou que o pequeno aumento nos níveis de colesterol LDL (aproximadamente 3%), vinculado ao EPA e DHA (de 2-6 g/dia) ou somente DHA (2-4 g/dia) podem não ser adversos em relação ao risco de DCVs. Esse aumento foi acompanhado por uma diminuição em triglicérides, sem alterações na concentração do colesterol total (ou não HDL). As doses de EPA, até 4 g/dia, não tiveram efeito significativo nos níveis de

colesterol LDL.

As doses consideradas seguras para peroxidação lipídica foram encontradas em estudos com diferentes marcadores: F2-isoprostanos (EPA e DHA, isolados ou combinados, até 4 g/dia por 6 semanas); oxidação das partículas de LDL (EPA e DHA, combinados, até 5 g/dia por até 16 semanas); substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), de malondialdeído (MDA), dienos conjugados e hidroperóxidos lipídicos (EPA e DHA, até 4,5 g/dia)³. As primeiras observações que ligam o consumo de DHA com o aumento de peroxidação lipídica e dano oxidativo nas células e moléculas em animais de laboratório, podem ter sido afetadas pela presença de produtos de oxidação primária e secundária em suplementos sem antioxidantes. Esse efeito foi, de fato, revertido quando o DHA foi administrado com a suplementação de vitamina E^{3,10}. No entanto, a adição de antioxidantes aos suplementos alimentares que contenham LCPUFA ω -3 para garantir a estabilidade do produto, parece ser opcional¹⁴.

O Painel também considerou a susceptibilidade de indução de alterações nas funções imunes, que podem levantar preocupações em relação ao risco de infecções ou de ativação inapropriada de respostas inflamatórias (aumento de PCR-us, citocinas, ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E)¹.

Considerações finais

O painel considerou que a suplementação de EPA e DHA, combinados com doses até 5 g/dia, parece não aumentar o risco de episódios de sangramento espontâneo ou complicações hemorrágicas ou afetar a função imune, a homeostase da glicose ou a peroxidação lipídica, desde que a estabilidade oxidativa dos LCPUFAs ω -3 seja garantida. A ingestão de suplementação de EPA isolado até 1,8 g/dia também não suscita preocupações de segurança para a população adulta e a de DHA isolado até 1 g/dia é segura para a população em geral. Não há dados disponíveis para o DPA, quando consumido sozinho. O Painel observou que, na maioria dos estudos com humanos considerados, o óleo de peixe foi a fonte de EPA e DHA e também continha DPA em quantidades geralmente desconhecidas (mas relativamente baixas)¹.

Apesar de serem estabelecidas algumas considerações em relação às dosagens consideradas seguras, não foi determinada a UL. Além disso, a individualidade bioquímica deve ser respeitada. Algumas pessoas podem ser hipersensíveis e apresentar efeitos adversos em uma dosagem mais baixa que as estabelecidas.

Os peixes estão expostos a contaminantes ambientais, tais como arsênico, metilmercúrio e poluentes orgânicos persistentes, que podem desencadear ou agravar determinadas doenças. Portanto, é importante o conhecimento de laudos que comprovem a purificação dos suplementos¹⁵.

Referências Bibliográficas:

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
2. KAUR, G.; CAMERON-SMITH, D; GARG, M.; et al. Docosapentaenoic acid (22:5n-3): a review of its biological effects. Progress in Lipid Research; 50:28-34, 2011. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
3. VKM (Norwegian Scientific Committee for Food Safety). Opinion of the Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety: Evaluation of negative and positive health effects of n-3 fatty acids as constituents of food supplements and fortified foods. Doc. no.: 08-707-final, 88 pp, 2011. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
4. VISENTAINER, J.V.; CARVALHO, P.O.; IKEGAKI, M.; ET al. Concentração de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) em peixes marinhos da costa brasileira. Ciênc Tecnol Aliment; 20(1):90-3, 2000.
5. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal; 7(9):1263, 26 pp, 2009. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
6. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of claims related to docosahexaenoic acid (DHA) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 533, 691, 3150), protection of blood lipids from oxidative damage (ID 630), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 629), brain, eye and nerve development (ID 627, 689, 704, 742, 3151), maintenance of normal brain function (ID 627, 632, 743, 3149) and maintenance of normal spermatozoa motility (ID 628) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal, 8(10):1734, 2010. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
7. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689), protection of the skin from photo-oxidative (UV-induced) damage (ID 530), improved absorption of EPA and DHA (ID 522, 523), contribution to the normal function of the immune system by decreasing the levels of eicosanoids, arachidonic

- acid-derived mediators and pro-inflammatory cytokines (ID 520, 2914), and "immunomodulating agent" (4690) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010; 8(10):1796. [32 pp.]. EFSA Journal; 8(10):1796, 2010. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
8. LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; MEHRA, M.R.; et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol*; 54:585-94, 2009.
9. TUR, J.A.; BIBILONI, M.M.; SUREDA, A.; et al. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. *British Journal of Nutrition*; 107(S2):S23-S52, 2012.
10. IOM, 2005. Institute of Medicine: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. National Academies Press, Washington DC. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
11. BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung). Für die Anreicherung von Lebensmitteln mit Omega-3-Fettsäuren empfiehlt das BfR die Festsetzung von Höchstmengen. Stellungnahme Nr. 030/2009, 10 pp., 2009. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
12. FDA (Food and Drug Administration). Federal Register. Volume 62, Issue 108 62 FR 30751, 6 pp, 1997. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
13. DE CATERINA, R.; MADONNA, R.; BERTOLOTTO, A. N-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care*; 30, 1012-26, 2007. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
14. GOED (Global Organisation for EPA and DHA Omega-3s). Hazard characterization of the long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids, DHA, EPA and DPA. Prepared for and on behalf of the GOED membership by Spherix Consulting, Inc., 177 pp., 2012. Apud: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal; 10(7):2815, 2012.
15. SIROT, V.; LEBLANC, J.C.; MARGARITIS, I. A risk-benefit analysis approach to seafood intake to determine optimal consumption. *Br J Nutr*; 107(12):1812- 22, 2012.