

## SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS E O CORAÇÃO

### SEMINÁRIO FOCADO DO JACC

# Suplementos vitamínicos e minerais para prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares



## Seminário Focado do JACC

David J.A. Jenkins, MD, PHD,<sup>a,b,c,d,e</sup> J. David Spence, MD,<sup>f</sup> Edward L. Giovannucci, MD, SCD,<sup>g</sup> Young-in Kim, MD,<sup>a,h,i</sup> Robert G. Josse, MD,<sup>a,b,e</sup> Reinhold Vieth, PHD,<sup>3</sup> Sandhya Sahye-Pudurath, MPH, RD,<sup>a,d</sup> Melanie Paquette, MSC, RD,<sup>a,d</sup> Darshna Patel, BA,<sup>a,d</sup> Sonia Blanco Mejia, MD, MSC,<sup>a,c,d</sup> Effie Vigiuliouk, MSC,<sup>a,c,d</sup> Stephanie K. Nishi, PHD, RD,<sup>a,c,d</sup> Meaghan Kavanagh, MSC,<sup>a,d</sup> Tom Tsirakis, BA,<sup>d</sup> Cyril W.C. Kendall, PHD,<sup>a,c,d,j</sup> Sathish C. Pichika, MSC,<sup>a,k</sup> John L. Sievenpiper, MD, PHD<sup>a,b,c,d,e</sup>

### RESUMO

Esta é uma atualização da revisão sistemática e metanálise anterior de 2018 sobre o efeito da suplementação de vitaminas e minerais em doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Novos ensaios clínicos randomizados e metanálises foram identificados por buscas na Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE, e os dados foram analisados usando modelos de efeitos aleatórios e classificados com a abordagem de *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE). Esta revisão atualizada apresenta achados semelhantes ao relato anterior em relação aos benefícios preventivos do ácido fólico e da vitamina B para acidentes vasculares cerebrais e foi graduada com qualidade moderada. Não foi observado efeito para o uso das multivitaminas mais usadas, vitamina D, cálcio e vitamina C, e foi observado risco aumentado com uso de niacina (com estatina) para mortalidade por todas as causas. Não foram demonstradas evidências conclusivas sobre o benefício dos suplementos em diferentes contextos nutricionais quando a ingestão de nutrientes é suficiente. (J Am Coll Cardiol 2021;77:423-36) © 2021 Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

Até 52% da população consome suplementos. As multivitaminas são consumidas por 31% da população; a vitamina D, por 19%; o cálcio, por 14%; e a vitamina C, por 12% (1). A cada ano, os americanos gastam mais de 30 bilhões de dólares com suplementos vitamínicos (2). Os dados do estudo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*/Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição)

sobre 36.034 homens e mulheres, de 2009, indicam uma ampla variedade de uso de suplementos, com forte gradiente norte-sul, o qual foi maior no norte (por exemplo, Dinamarca: 51% dos homens e 65,8% das mulheres) e menor no sul (por exemplo, Grécia: 2,0% dos homens e 6,7% das mulheres), e maior uso de suplementos pelas mulheres (3). Ainda assim, não há consenso quanto ao uso de vitaminas e minerais individuais ou suas com-



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

<sup>a</sup>Departamento de Ciências da Nutrição, Temerty, Faculdade de Medicina, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>b</sup>Li Ka Shing Knowledge Institute do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>c</sup>Unidade de Síntese do Conhecimento e Ensaios Clínicos Toronto 3D do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>d</sup>Centro de Modificação de Fatores de Riscos Nutricionais Clínicos do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>e</sup>Divisão de Endocrinologia e Metabolismo do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>f</sup>Centro de Pesquisa em Prevenção de Acidentes Vasculares Cerebrais e Aterosclerose, Robarts Research Institute, Western University, London, Ontário, Canadá; <sup>g</sup>Departamentos de Nutrição e Epidemiologia, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; <sup>h</sup>Centro de Pesquisa Keenan em Ciências Biomédicas do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>i</sup>Divisão de Gastroenterologia do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; <sup>j</sup>Faculdade de Farmácia e Nutrição, Universidade de Saskatchewan, Saskatoon, Canadá; e <sup>k</sup>Departamento de Matemática e Estatística, Universidade de Windsor, Windsor, Ontário, Canadá.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 23 de julho de 2020; manuscrito revisado recebido em 14 de setembro de 2020, aceito em 22 de setembro de 2020.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**AVC** = acidente vascular cerebral  
**DCV** = doença cardiovascular  
**ECR** = ensaio clínico randomizado  
**IC** = intervalo de confiança  
**IM** = infarto do miocárdio  
**NNT** = número necessário para tratar  
**RR** = razão de riscos  
**USPSTF** = *United States Preventive Services Task Force* - Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA

binacões como suplemento para prevenção ou tratamento das doenças cardiovasculares (DCV). Apenas a *Canadian Cancer Society* recomenda um suplemento (1.000 UI de vitamina D durante o outono e o inverno) se aprovado pelo médico do paciente (4). Internacionalmente, a recomendação geral é o consumo de uma boa dieta como parte de um estilo de vida saudável. O relatório científico do Comitê de Aconselhamento das Diretrizes Alimentares dos EUA de 2015, também preocupado com a redução do risco de DCV, não recomenda suplementos, mas recomenda três padrões alimentares: 1) uma dieta americana saudável com baixo teor de

gorduras saturadas e trans e carne vermelha, mas com muitas frutas e vegetais; 2) uma dieta mediterrânea; e 3) uma dieta vegetariana (5). A *Health Canada* seguiu o exemplo com o seu Guia de Alimentos (*Food Guide*), que enfatiza que os nutrientes devem ser obtidos pelo consumo de padrões alimentares saudáveis, que enfatizem alimentação à base de plantas (do inglês *plant-based*) e especialmente proteínas vegetais, mas não apresenta recomendações quanto ao uso de suplementos (6). Esse padrão de aconselhamento também é oferecido por diversas outras jurisdições mundiais para os seus cidadãos (Suécia, Reino Unido, Bélgica, China etc.) (7-10). Essas dietas e as recomendações que as acompanham continuarão a avançar no sentido do consumo de alimentos de origem vegetal relativamente ricos em vitaminas e minerais, que satisfazem com folga seus requisitos (Ingestão Dietética de Referência). Assim, para o público em geral, o foco está em atender os requisitos por meio da dieta, não de suplementação. Portanto, atualizamos nossa revisão sobre as evidências relativas ao uso de suplementos durante os últimos 6 anos, desde a publicação das evidências (11) e diretrizes (12) para o uso de suplementos pela *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF, Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA).

**MÉTODOS**

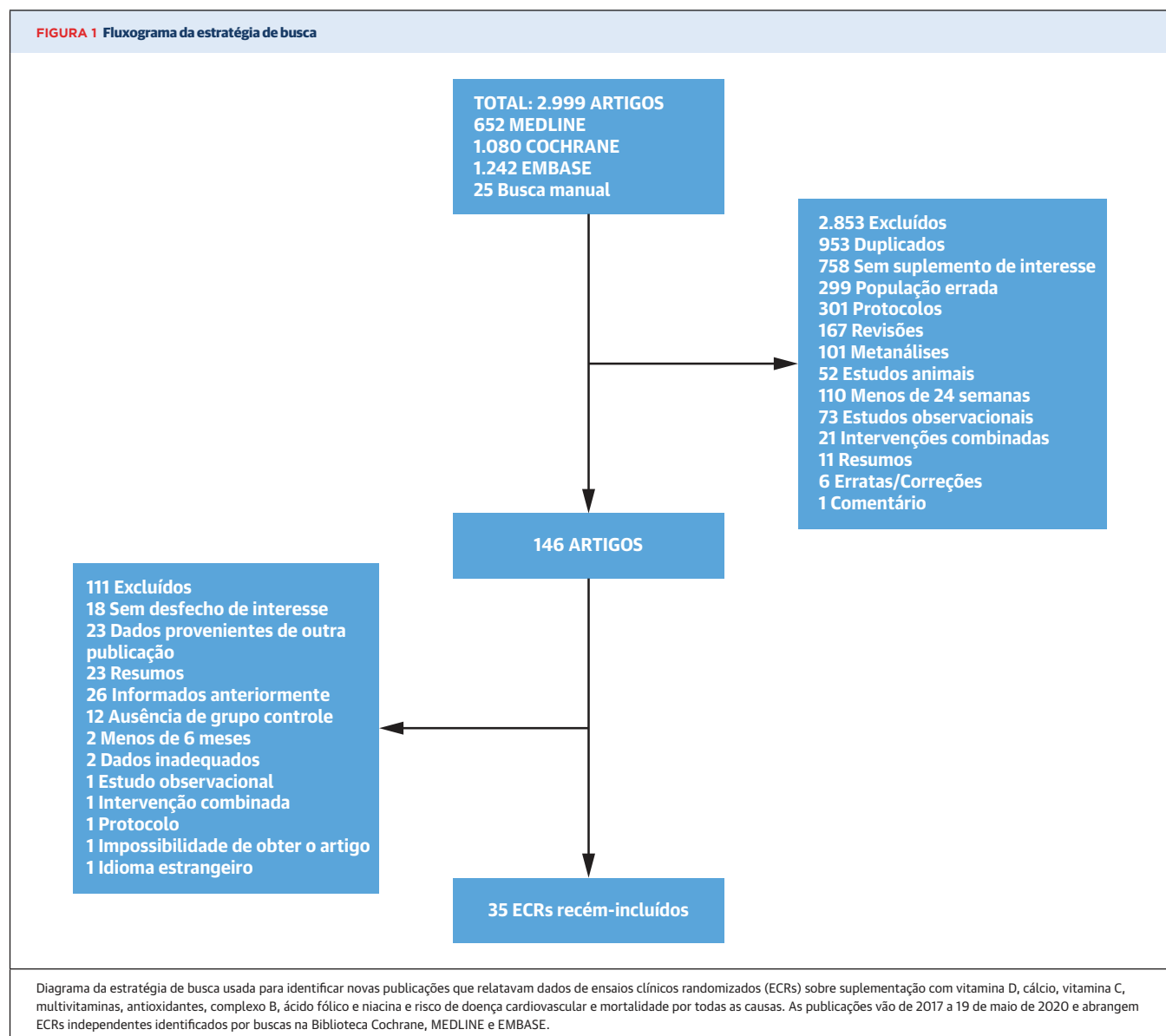
Conduzimos uma atualização do nosso trabalho de 2018 (13), uma revisão sistemática e metanálises de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados em inglês entre janeiro de 2012 e outubro de 2017, e agora incluímos estudos publicados desde então até 19 de maio de 2020 (11,12). Realizamos uma busca de estudos publicados na Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE, como recomendado pelo Cochrane Handbook (14), e usamos os seguintes termos nas buscas: “dietary supplements or supplement\*” AND “cardiovascular disease or coronary heart disease or myocardial infarction or stroke or cardiovascular

**DESTAQUES**

- O consumo de suplementos vitamínicos e minerais é comum, apesar da ausência de evidências que apoiem a sua eficácia para prevenção de DCV.
- Folato e vitaminas B reduzem o risco de AVC, mas metilcobalamina ou oxocobalamina podem ser preferidos à cianocobalamina.
- Uma alimentação à base de plantas (*plant-based*) é uma abordagem segura para o aumento da ingestão de micronutrientes.

death or mortality or all-cause mortality or death” (“suplementos alimentares ou suplemento\*” e “doença cardiovascular ou coronariopatia ou infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas ou morte”). Buscas específicas foram conduzidas para suplementos vitamínicos e minerais individuais anteriormente informados como sendo os mais usados pela população ou para os quais havia um achado significativo relativo a desfechos de DCV ou mortalidade total (13). A busca se limitou a ECRs e metanálises, que também foram revisados para identificar ECRs adicionais. Estudos foram excluídos se não eram relevantes ou não forneciam dados.

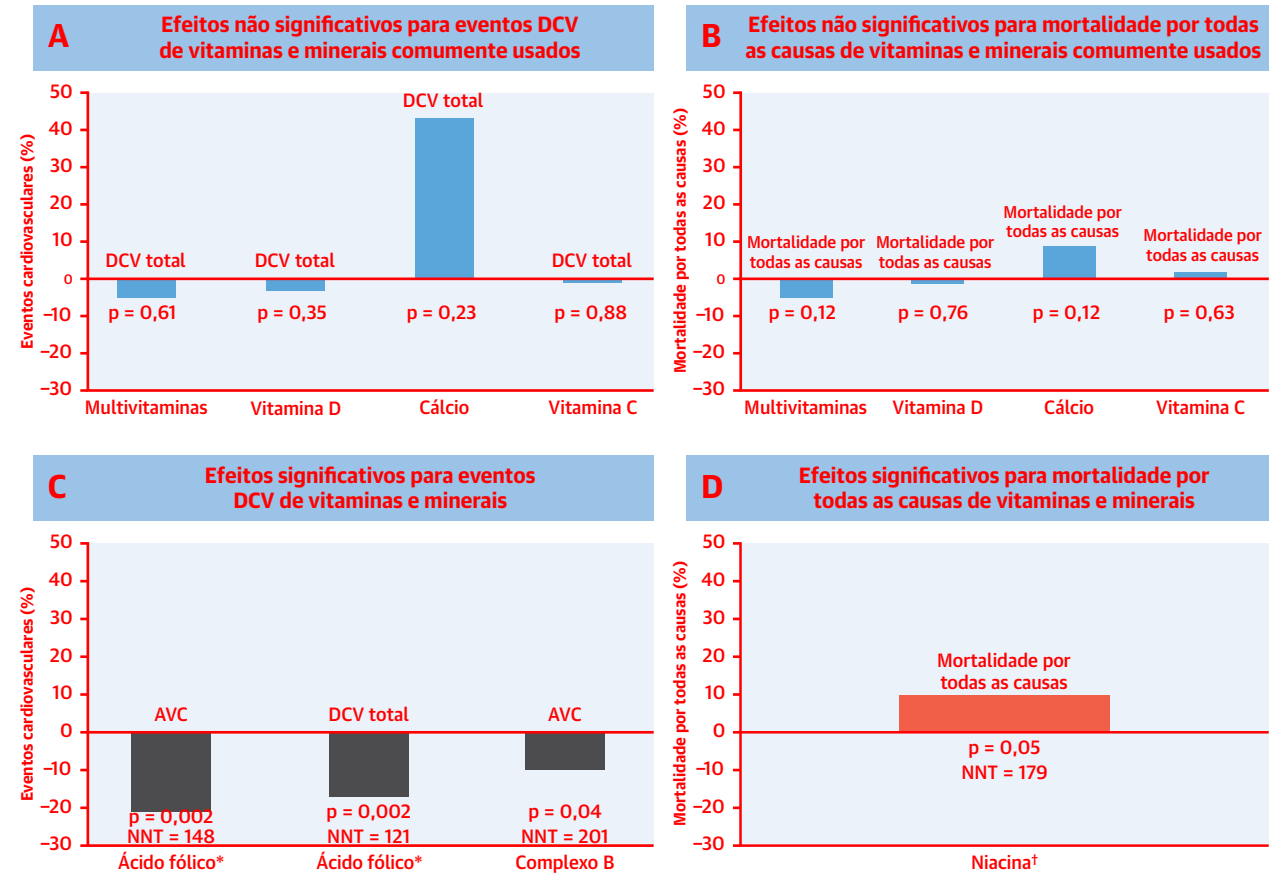
A revisão dos artigos e a extração dos dados foram conduzidas por dois investigadores independentes (M.P. e S.S.P.), com todas as instâncias de discordância reconciliadas por consenso. Os dados extraídos dos ECRs incluíram o número de casos e o total dos participantes/população para o grupo intervenção e para o grupo controle. Quando havia múltiplos grupos intervenção (por exemplo, estudos com desenho fatorial 2 × 2), apenas os dados do grupo controle sem nenhuma outra intervenção e o grupo com suplementação também sem qualquer outra intervenção foram extraídos, a menos que os dados fossem apresentados combinados. Os dados foram analisados com o Review Manager (RevMan) versão 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca), e a análise do viés de publicação foi conduzida usando o *software* STATA, versão 13.0 (College Station, Texas, EUA). Para obter estimativas sintéticas, os dados foram combinados usando o método Mantel-Haenszel com os dados apresentados apenas para modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran com  $p < 0,10$  e quantificado pela estatística  $I^2$ . Um valor de  $I^2 \geq 50\%$  indicava heterogeneidade significativa (9). O viés de publicação foi investigado pela inspeção visual de gráficos de funil e avaliação quantitativa usando os testes de Begg e de Egger, em que  $p < 0,05$  foi considerado evidência de efeitos de estudos



pequenos (15). Se menos de 10 estudos estivessem disponíveis em uma metanálise, a análise de viés de publicação não foi conduzida devido à insuficiência de poder estatístico. O número necessário para tratar (NNT) e o número necessário para causar dano foram calculados pelo inverso da redução absoluta de risco (RAR) ( $NNT = 1/RAR$ , número necessário para causar dano =  $1/RAR$ ). A RAR pode ser calculada como a diferença entre a taxa de evento controle (TEC) e a taxa de evento experimental (TEE) ( $RAR = TEC - TEE$ ) (16) ou pela multiplicação da TEC pela redução relativa de risco (RRR) ( $RAR = TEC \times RRR$ ); RRR é calculado como:  $1 - \text{razão de riscos (RR)}$  (17). Esta última abordagem foi usada nesta análise para evitar valores infinitos de NNT em algumas situações.

**VITAMINAS E MINERAIS AVALIADOS.** Avaliamos os suplementos que haviam sido informados anteriormente como sendo comumente usados: vitamina D, cálcio, multivitaminas e vitamina C; ou que eram significativos: antioxidantes, ácido fólico, complexo B e niacina. O termo “multivitaminas” é usado para denotar o uso de suplementos que incluem a maioria das vitaminas e minerais, como a marca Centrum, e não um conjunto limitado. Além disso, incluímos as vitaminas do complexo B (uma combinação de duas ou mais das seguintes: B6, B10 [ácido fólico], B12) e misturas de antioxidantes (uma combinação de duas ou mais das seguintes: vitaminas A, C, E, betacaroteno, selênio, zinco) como entidades compostas, pois, para ambos os tipos de suplementos, havia mais de 10

## ILUSTRAÇÃO CENTRAL Riscos e benefícios de micronutrientes



Jenkins, D.J.A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):423-36.

Efeitos de vitaminas e minerais comumente usados (A, B) e vitaminas com efeitos significativos (C, D) derivados de estimativas de gráficos sintéticos de razões de riscos expressas como porcentagens. Os suplementos populares não tiveram efeitos demonstráveis nas doenças cardiovasculares (DCVs) ou na mortalidade por todas as causas. O ácido fólico e as vitaminas B tiveram benefícios para acidentes vasculares cerebrais (AVCs), enquanto a niacina apresentou um aumento marginalmente significativo na mortalidade por todas as causas. Os dados destacam a falta de efeito dos suplementos populares nas DCVs e mortalidade por todas as causas, mas demonstram os possíveis benefícios da suplementação com ácido fólico para AVCs. \*Especificamente para aqueles em áreas sem fortificação de alimentos com ácido fólico. †Niacina de liberação lenta com estatinas de base.

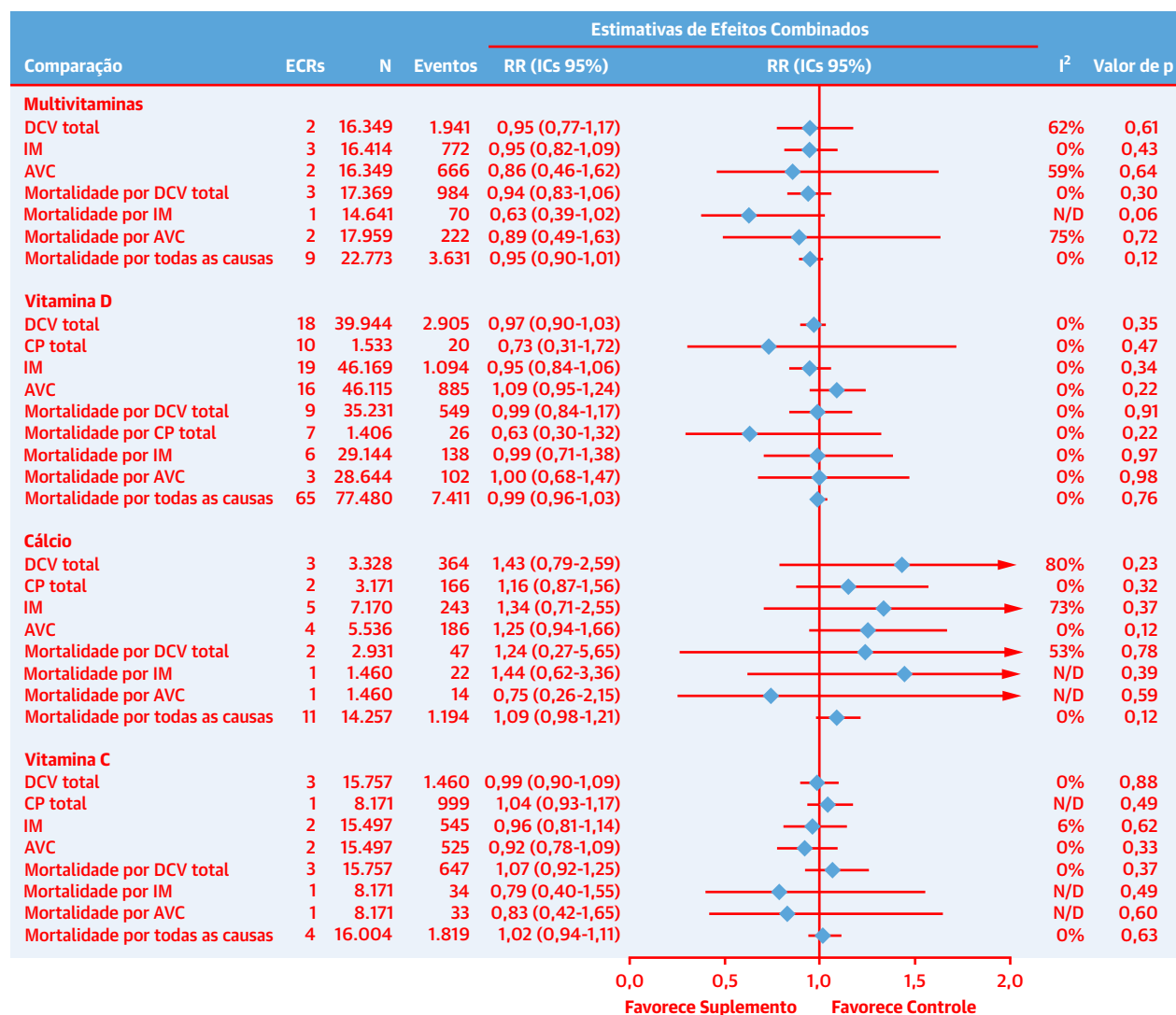
ECRs com dados de mortalidade por todas as causas. Também foram criados gráficos sintéticos para sumarizar estimativas de efeitos combinados que incluíam todos os desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas.

**RISCO DE VIÉS.** A Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane, que se baseia em randomização, alocação oculta, cegamento, completude do seguimento e intenção de tratar, foi usada para avaliar os ECRs elegíveis (18).

**CLASSIFICAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.** A qualidade e força das evidências foi avaliada usando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE, Classificação da avaliação e desenvolvimento de recomendações) (13,19). Usando a

ferramenta GRADE, as evidências foram classificadas como evidências de qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa. Por padrão, os ECRs foram classificados como evidências de alta qualidade. Os critérios usados para rebaixar as evidências incluíam: limitações do estudo (segundo avaliação da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane), inconsistência (significativa), heterogeneidade entre estudos não explicada,  $I^2 > 50\%$  e  $p < 0,10$ ; natureza indireta (presença de fatores que limitam a generalização dos resultados); imprecisão (o intervalo de confiança [IC] de 95% para estimativas de efeito sobrepôs-se a uma diferença minimamente importante de 5% [RR: 0,95 a 1,05] a partir da linha de unidade); e viés de publicação (evidências significativas de efeitos de estudos pequenos) (13).

FIGURA 2 Gráficos sintéticos de vitaminas e minerais comumente usados



Os gráficos apresentam dados sintéticos derivados da metanálise de gráfico de floresta de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que mostram as razões de riscos derivadas da metanálise de ECRs dos quatro suplementos vitamínicos e minerais consumidos mais comumente (multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C) para doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas. Um dado importante é que nenhum dos suplementos populares tem efeito para DCV ou mortalidade por todas as causas. IM = infarto do miocárdio.

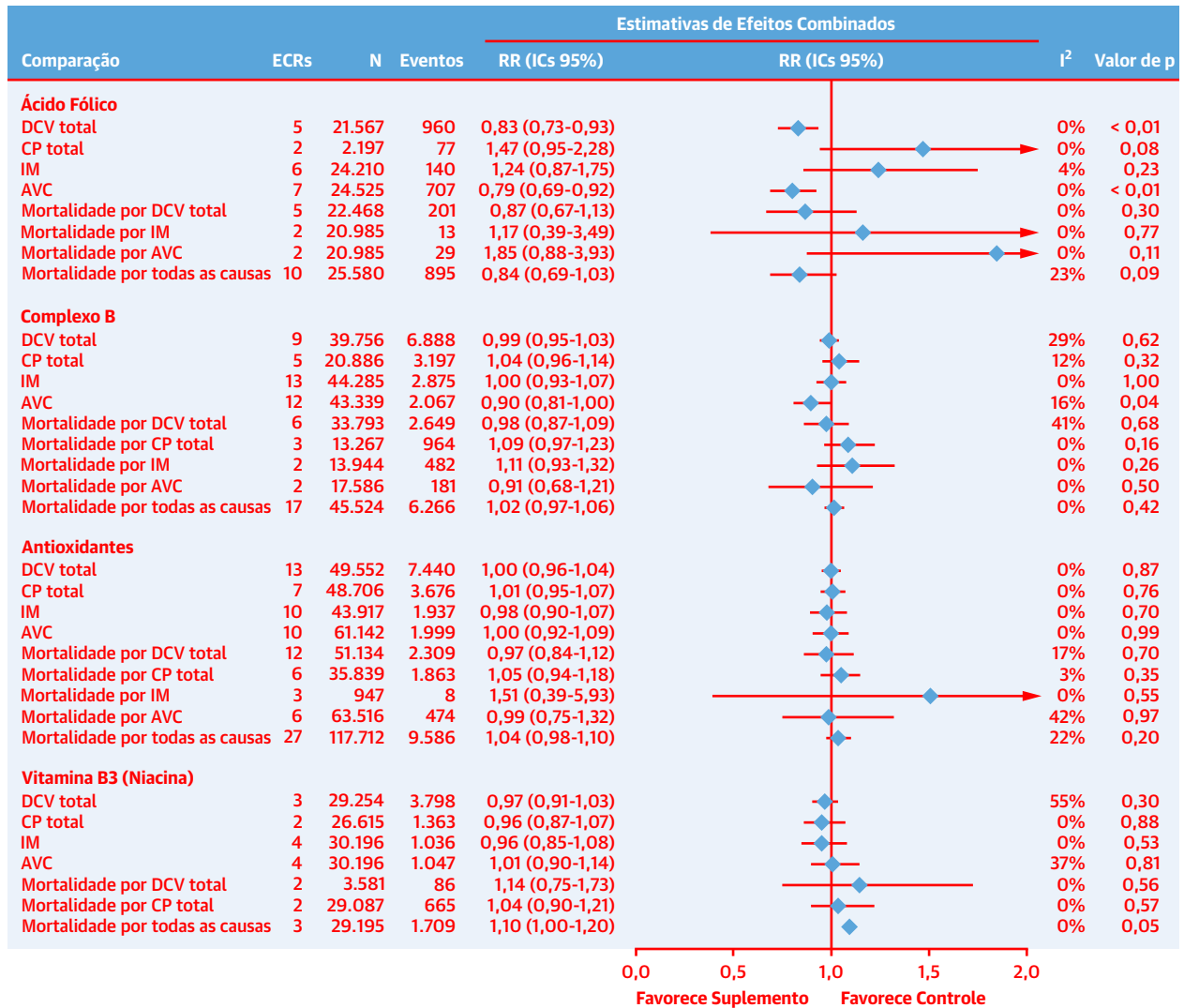
Foi chamada atenção para os resultados de metanálises que apresentavam significância com evidências de qualidade moderada a alta (com >1 ECR). Dessa forma, reduzimos o risco de erros tipo 1 na comparação múltipla realizada e evitamos o uso de correções, como a correção de Bonferroni, que podem ter sido conservadoras demais (20).

## RESULTADOS

A avaliação das metanálises e ECRs independentes gerou 156 estudos individuais, dos quais 35 foram

estudos recém-identificados; 13 foram publicados após a nossa última avaliação, 9 foram identificados na metanálise, 10 foram excluídos incorretamente da nossa última avaliação, e 3 foram identificados pelo nosso trabalho que atualmente está sob revisão em outro contexto. O fluxograma é apresentado na Figura 1. As características do estudo, o risco de viés de Cochrane e as classificações GRADE foram realizadas para todas as metanálises (Tabelas Suplementares 1 a 11 e Figuras Suplementares 1 a 80). São fornecidos os dados para os quatro suplementos mais comuns (multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C) e também para aqueles

FIGURA 3 Gráficos sintéticos de vitaminas e minerais com efeitos significativos



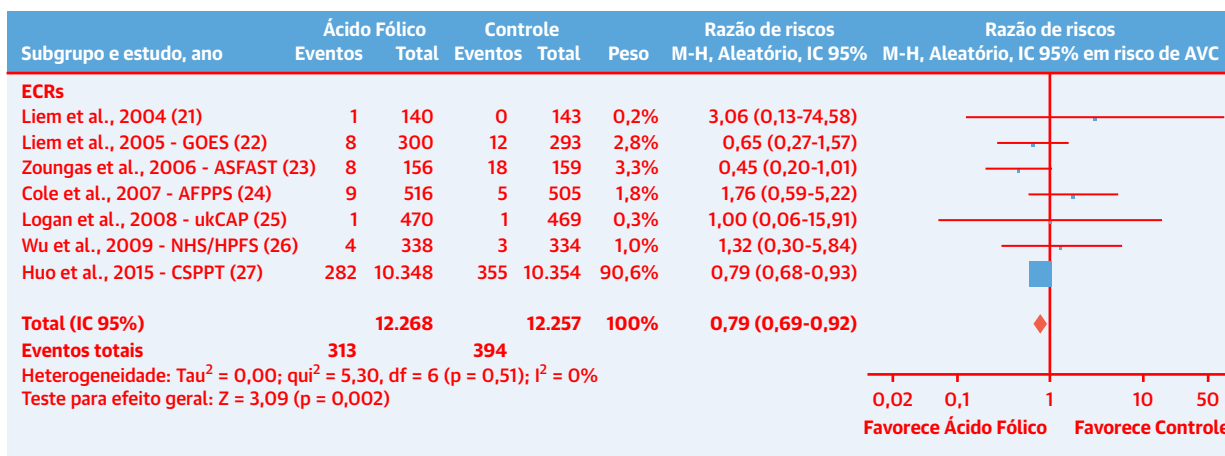
Os gráficos apresentam dados sintéticos derivados da metanálise de gráfico de floresta de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que demonstram os efeitos positivos de suplementos de vitamina B e ácido fólico, dos quais o ácido fólico é um componente nos AVCs, e efeitos adversos marginalmente significativos dos antioxidantes nos AVCs e da niacina na mortalidade por todas as causas. O ácido fólico e a prevenção de AVCs (especialmente em áreas sem fortificação com ácido fólico) é um dos achados mais conclusivos nessa área nos últimos 8 anos. IM = infarto do miocárdio.

anteriormente significativos para qualquer um dos seguintes fatores: mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV e risco total de DCV ou desfechos relacionados (por exemplo, infarto do miocárdio [IM] ou acidente vascular cerebral [AVC]), dado que GRADE > evidências de baixa qualidade e que mais de um ECR estava disponível para avaliação (Ilustração Central).

Dos quatro suplementos mais consumidos (multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C), não foi observado efeito significativo para desfechos cardiovasculares para nenhum deles. Os gráficos sintéticos se encontram na Figura 2. Além disso, nenhum teve efeito

na mortalidade por todas as causas (Figura 2). O gráfico de floresta para vitamina D, o nutriente mais estudado, com 65 ECRs, ilustra a ausência de danos ou benefícios, com 3.699 das 38.821 mortes no teste e 3.712 das 38.659 mortes no controle, e as estimativas pontuais se dividiram igualmente em favor da vitamina D (28 ensaios) e em favor do controle (31 ensaios), com 6 ensaios na linha de unidade. A RR geral foi de 0,99 (IC 95%: 0,96 a 1,03;  $p = 0,76$ ), sem heterogeneidade ( $I^2 = 0$ ), com evidências de alta qualidade, demonstrando de forma convincente o efeito nulo. Os nutrientes com efeitos significativos incluíram o ácido fólico e as vitaminas do complexo B

**FIGURA 4** Gráfico de floresta da suplementação com ácido fólico e risco de AVC



O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância p < 0,10 e quantificado pela estatística I<sup>2</sup>. O resultado mostra uma razão de riscos de 0,79 favorável ao ácido fólico. A redução de 21% no risco de acidente vascular cerebral (AVC) foi determinada pelo estudo chinês altamente influente sobre suplementação com ácido fólico, realizada em uma comunidade sem fortificação com ácido fólico, mas que é o principal achado sobre suplementação dos últimos 8 anos. O número necessário para tratar (NNT) da suplementação com ácido fólico e risco de AVC é de 148. M-H = Mantel-Haenszel.

para redução de AVCs e a niacina, que aumentou a mortalidade por todas as causas (Figura 3).

O *ácido fólico* reduziu o risco de AVC (RR: 0,79; p = 0,002) (Figura 4) (21-27) sem heterogeneidade e com evidências de qualidade moderada. A metanálise total dos 7 estudos demonstrou o benefício do ácido fólico, impulsionado pelo estudo CSPPT. A DCV também foi reduzida na metanálise de 5 ensaios (RR: 0,83; p = 0,002) (Figura 5) (21,23,27-29).

As *vitaminas do complexo B* reduziram o risco de AVC em 9 de 12 estudos na metanálise de 12 ECRs (RR: 0,90; p = 0,04) sem heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 16%; p = 0,28) e evidências de qualidade moderada (Figura 6) (30-41).

A *niacina (ácido nicotínico) ou a vitamina B3*, consumida em doses farmacológicas (1 a 3 g/dia) em 3 ECRs e quando avaliada contra um contexto em que a estatina era consumida nos grupos de teste e controle (todo com niacina de liberação estendida), foi associada com um aumento de 10% na mortalidade por todas as causas (p = 0,05) sem heterogeneidade e com evidências de qualidade moderada (Figura 7) (42-45).

As *misturas de antioxidantes* não tiveram efeito sobre desfechos de DCV ou mortalidade por todas as causas sem heterogeneidade e com evidências de qualidade muito baixa a alta. Uma avaliação detalhada recente de antioxidantes e selênio foi publicada em outro artigo (46).

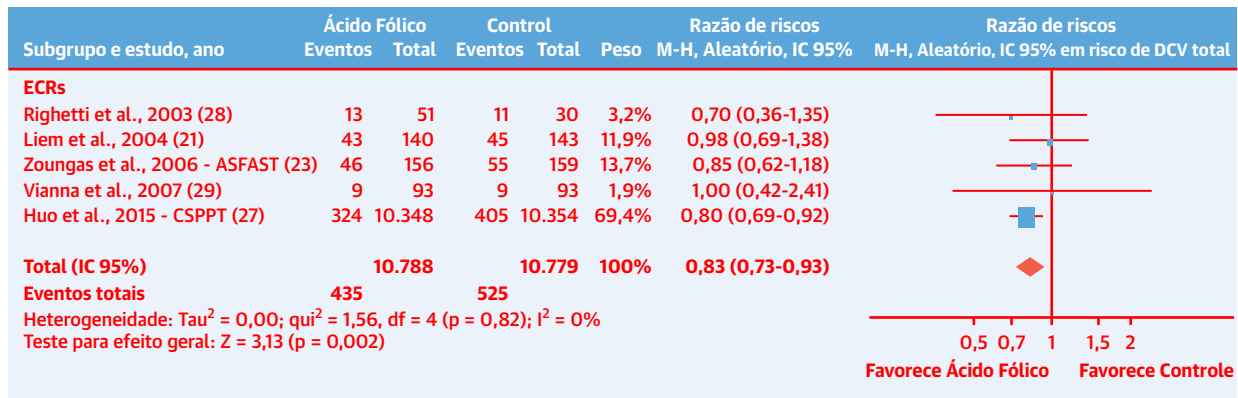
## DISCUSSÃO

Em geral, durante os últimos 2 anos, não foram encontradas novas associações entre micronutrientes e

DCV ou mortalidade. Os dados sobre suplementos populares, multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C continuam a mostrar que não há benefícios consistentes relativos à prevenção da DCV, IM ou AVC e que não há benefícios relativos à mortalidade por todas as causas, apesar de estudos adicionais sobre alguns desses micronutrientes (n = 23, vitamina D; n = 4, cálcio; nenhum novo estudo identificado para vitamina C e multivitaminas). Muitos dos estudos sobre vitamina D foram pequenos e de curta duração. Se estudos maiores e de maior duração fossem incluídos, é possível que fosse observado um benefício relativo à mortalidade por todas as causas. Keum et al. (47) realizaram uma metanálise focada no câncer e excluíram ECRs quando o número total de resultados foi ≤10, pois consideraram que o efeito do tamanho não era confiável por serem, em sua maioria, ECRs de curta duração (por exemplo, 1 ano ou menos) em populações especializadas (por exemplo, com risco de fraturas). Os autores encontraram 10 estudos que atendiam a seus critérios (logo, 55 dos 65 estudos eram muito pequenos ou em sua maioria tinham seguimento de <1 ano). Para a mortalidade por câncer, a RR foi de 0,87 (IC 95%: 0,79 a 0,96; p = 0,005; I<sup>2</sup> = 0%). Para a mortalidade total nesses estudos, a RR para os grupos intervenção vs. controle foi de 0,93 (IC 95%: 0,88 a 0,98; p = 0,009), sem evidências de heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 0%) e efeitos de estudos pequenos (p<sub>Egger</sub> > 0,99). A mortalidade menor foi causada em grande parte pela redução da mortalidade por câncer.

Além disso, baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a intolerância às estatinas, e a reposição da

FIGURA 5 Gráfico de floresta da suplementação com ácido fólico e risco de DCV



O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância  $p < 0,10$  e quantificado pela estatística  $I^2$ . O resultado mostra uma razão de riscos de 0,83 favorável ao ácido fólico. A redução de 17% no risco de DCV foi determinada pelo estudo chinês altamente influente sobre suplementação com ácido fólico, realizada em uma comunidade sem fortificação com ácido fólico, mas que é o principal achado sobre suplementação dos últimos 8 anos. O NNT para suplementação com ácido fólico e risco de doença cardiovascular (DCV) é de 121. Abreviaturas conforme a Figura 4.

vitamina D parece melhorar a tolerância à estatina e, logo, o seu uso (48,49), o que melhora indiretamente os desfechos de DCV. Um estudo com 146 participantes com baixos níveis séricos de vitamina D, intolerantes a  $\geq 2$  estatinas devido a dores musculoesqueléticas relacionadas à intolerância às estatinas, tinham uma taxa melhor de tolerância às estatinas em 88% a 95% dos casos após suplementação com 50.000 a 100.000 UI de vitamina D por 3 semanas (50). Da mesma forma, outro estudo, com 150 pacientes incapazes de tolerar  $\geq 1$  estatina devido a miosite-mialgia, mostrou que a suplementação com vitamina D melhorava a tolerância às estatinas, assim como os sintomas de miosite-mialgia (51).

Estudos adicionais apenas sobre ácido fólico ( $n = 1$ ) e vitaminas B contendo ácido fólico, B6 e B12 ( $n = 1$ ) continuam a apresentar uma associação com a redução dos AVCs, enquanto o uso de niacina de liberação lenta (nenhum novo estudo identificado) continua associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas. Em geral, os efeitos foram pequenos. Os efeitos do ácido fólico na redução dos AVCs continuam convincentes, com uma redução de 21%. Contudo, seu uso bem-sucedido no grande ensaio clínico chinês CSPPT, onde os alimentos não são fortificados, faz com que a sua aplicação em jurisdições com políticas de fortificação oficiais, como a América do Norte, seja incerta e dependa de mais ensaios norte-americanos. Anteriormente, informamos um dano marginalmente significativo relativo a antioxidantes e mortalidade por todas as causas; contudo, o acréscimo

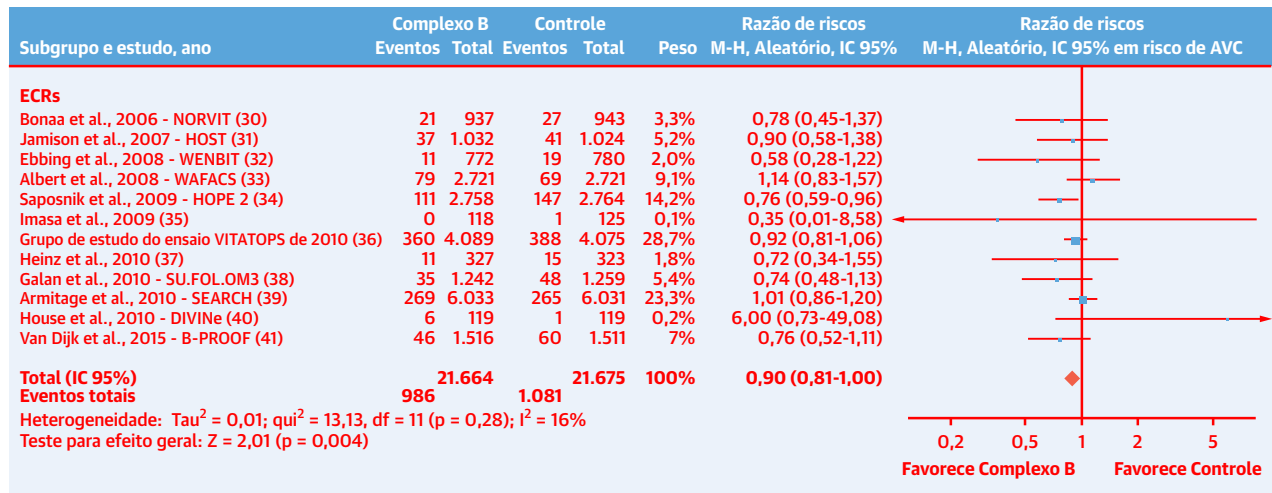
de seis estudos a essa atualização não produziu achados significativos.

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.** A conclusão permanece que as dietas ocidentais são reconhecidamente subótimas (52), de modo que se aconselha a suplementação, a qual se reflete atualmente no uso significativo de suplementos pelo público em geral. Ainda assim, ECRs em geral não encontraram os benefícios esperados. Essa deficiência é especialmente clara em relação a DCVs. Mais especificamente, nesse sentido, o que continuou válido nos últimos 2 anos é que o consumo regular dos suplementos vitamínicos e minerais populares, multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C parece não ter benefícios gerais para a mortalidade por todas as causas ou DCV. Essa conclusão não significa que a vitamina D e o cálcio podem não ter benefícios na redução do risco de osteoporose (53) ou que a vitamina C pode não atenuar a duração e gravidade dos resfriados em estudos sobre suplementação (54). Contudo, suplementos vitamínicos e minerais usados comumente parecem não influenciar desfechos de DCV.

As exceções significativas a essa conclusão são as vitaminas B. O grande estudo chinês CSPPT mostrou que o ácido fólico reduz a DCV total e AVCs com doses de 0,8 mg/dia. Esse estudo de grande porte se refletiu no desfecho significativo para ácido fólico na prevenção dos AVCs em 30% (NNT = 148) e DCV total (NNT = 121). Uma questão significativa é que não há fortificação de alimentos com ácido fólico na China. Assim, os níveis



**FIGURA 6** Gráfico de floresta da suplementação com vitaminas do complexo B e risco de AVC



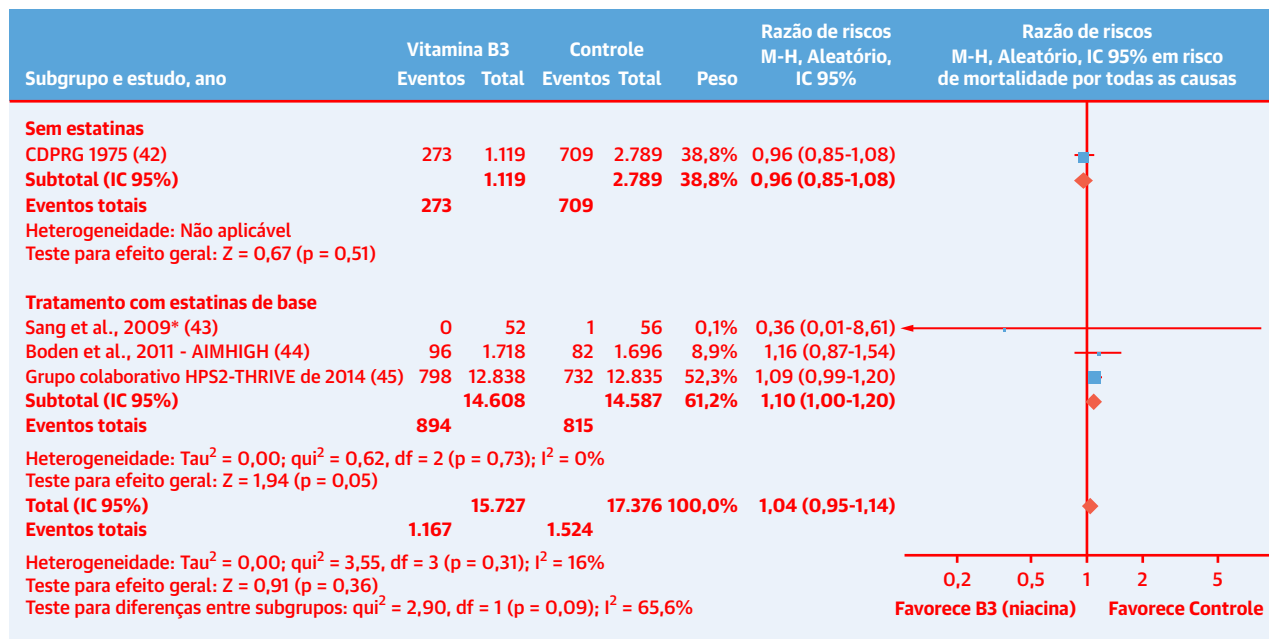
O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância p < 0,10 e quantificado pela estatística I<sup>2</sup>. Essa redução de 10% nos AVCs é oriunda de ensaios que também incluem o ácido fólico e de áreas onde há fortificação com ácido fólico. Os resultados também apoiam, além da suplementação com vitaminas do complexo B, o efeito positivo do ácido fólico na prevenção de AVCs. O NNT da suplementação com vitaminas do complexo B e risco de AVC é de 201. Abreviaturas conforme a Figura 4.

populacionais na China provavelmente são significativamente menores do que os da América do Norte, onde a fortificação com ácido fólico da farinha branca é obrigatória por lei e onde foram observados altos níveis de folato em indivíduos que consomem suplementos de ácido fólico (55,56). Onde não há fortificação com ácido fólico, como na China, a dose de 0,8 mg/dia de ácido fólico revelou-se eficaz na prevenção de AVCs no ensaio CSPPT (27). Contudo, os níveis de folato também podem ser elevados pelo consumo de folhas verdes e cereais integrais (além do consumo de produtos de farinha branca fortificada), e o consumo de folatos de alimentos pode ter vantagens em relação ao ácido fólico sintético usado em suplementos, que pode estar associado com o maior risco de câncer de próstata (57) e no qual o ácido fólico não metabolizado pode estar associado com o risco de câncer de cólon (58). Além disso, há evidências de que níveis mais elevados de vitamina B12 junto com ácido fólico (59) e apenas vitamina B12 (60) estão associados com a maior incidência de câncer de pulmão, especialmente entre fumantes e ex-fumantes.

Os dados sobre ácido fólico são sustentados por ensaios que usaram misturas do complexo B de ácido fólico, B12 e B6 usadas para tratar altos níveis de homocisteína associados com AVCs (36). Em nossa metanálise, foi observada uma redução de 10% no risco (NNT = 201). Em estudos com altas doses de cianocobalamina e disfunção renal, as vitaminas B não foram benéficas; a toxicidade da cianocobalamina em participantes com

disfunção renal (40) parece ter obscurecido o benefício das vitaminas B que se evidenciou no uso do ácido fólico no ensaio (*China Stroke Primary Prevention Trial*/Ensaio chinês de prevenção primária de acidentes vasculares cerebrais) (27). Naquele ensaio, em pacientes hipertensos e em contexto sem fortificação com folato, o ácido fólico reduziu o AVC isquêmico em 24%. A redução dos AVCs foi maior em participantes de mais alto risco, naqueles com maior nível sérico de LDL-C (redução de 36%) (61) e naqueles com tHcy >15 e baixa contagem de plaquetas (70%) (62). A redução dos AVCs foi proporcional à redução da homocisteína plasmática total (63). Uma metanálise estratificada por função renal e dose de cianocobalamina demonstrou uma maior redução dos AVCs com melhor função renal e dose baixa ou nula de cianocobalamina (64). Nos primeiros ensaios que combinavam cianocobalamina e ácido fólico, a maior redução de AVCs (43%) foi obtida no estudo com a melhor função renal (creatinina sérica média de apenas 78 mmol/L vs. ~100 mmol/L nos dois primeiros ensaios) e a menor dose de cianocobalamina (20 mcg/dia vs. 400 a 1.000 mcg/dia) (38). Recomenda-se que a forma de B12 utilizada seja a metil ou hidroxocobalamina, não a cianocobalamina, para evitar o efeito tóxico da cianocobalamina em participantes com insuficiência renal (65,66).

O que os dados que temos mostram é que a niacina de liberação lenta, usada no passado para reduzir o LDL-C e triglicerídeos e elevar o HDL-C, aumenta a mortalidade

**FIGURA 7** Gráfico de floresta de suplementação com niacina (B3) e risco de mortalidade por todas as causas em ECRs com e sem tratamento com estatinas de base

O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância  $p < 0,10$  e quantificado pela estatística  $I^2$ . Os dados demonstram que consumir niacina de liberação lenta para reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) naqueles que já consomem estatina parece não produzir benefícios relativos a desfechos de doenças cardiovasculares (DCV), mas tem efeito marginalmente adverso na mortalidade por todas as causas. O número necessário para causar dano com o uso de estatinas de base e mortalidade por todas as causas é de 179. M-H = Mantel-Haenszel. \*Sang et al., 2009 - Dados extraídos da metanálise de Keene et al. (75). Reproduzido com a permissão de *Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment*, de Jenkins et al. (13).

por todas as causas, sem vantagens em relação à DCV. A niacina de liberação lenta não produz o rubor observado com o ácido nicotínico não modificado ingerido à dose terapêutica de 1 a 1,5 g/dia. Contudo, ele pode causar danos ao fígado (67) e piorar o controle da diabetes (68), provavelmente devido ao efeito rebote dos níveis de ácidos graxos livres pós-supressão, e, quando tomado em conjunto com uma estatina, aumenta a mortalidade por todas as causas. Não se sabe se o consumo de niacina não modificada produz benefícios para aqueles que sofrem de sintomas musculares associados a estatinas, pois não foram identificados ensaios relevantes até o momento.

Por fim, ainda há indicação de que a inclusão do selênio em uma mistura antioxidante possivelmente gere benefícios para DCV e mortalidade por todas as causas (13) não observados quando todos os estudos sobre antioxidantes são combinados. A possível relevância desse achado, assim como uma análise mais detalhada, foi discutida em outro artigo (46).

**O QUE JÁ SE SABIA?** A última atualização da USPSTF em 2013 (11) concluiu “que as evidências atuais são insuficientes para avaliar o equilíbrio entre benefícios e danos de suplementos de nutrientes isolados ou com-

binados (exceto por betacaroteno e vitamina E, que não são recomendados) para a prevenção de doenças cardiovasculares e câncer”. O relatório de 2014 da USPSTF também chamou a atenção para danos graves, ainda que raros, em alguns ensaios, incluindo fratura do quadril com suplementação de vitamina A e maior incidência de câncer de próstata com ácido fólico (69-71). Nenhuma dessas preocupações foi abordada diretamente pelos estudos relatados nos últimos 7 anos.

**VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** A vantagem desta revisão é que fornece uma atualização completa sobre o campo dos suplementos vitamínicos e minerais em relação a DCVs.

As limitações incluem o fato de não considerarmos dados de estudos de coorte. Os ECRs muitas vezes são de menor duração, enquanto os estudos de coorte podem capturar a maior duração que pode ser necessária para avaliar o risco de doença crônica que poderia ser gerado durante um segmento significativo da vida de um indivíduo. Os participantes de ECRs tendem a dar mais atenção à sua saúde e ter menores níveis de fatores de risco e, logo, podem não ser representativos da população em geral. As diferenças entre suplementos também podem ter influenciado os desfechos. A adesão

ao uso de suplementos e a persistência também geram problemas. Além disso, há poucos dados de dose-resposta disponíveis. Por fim, combinar diferentes tipos de vitaminas e minerais (por exemplo, antioxidantes) é subótimo, dadas as diferenças de dosagem de diferentes preparações e porque as suas ações podem ser diferentes quando combinadas do que seriam se ingeridas isoladamente.

## CONCLUSÕES

Nos últimos 2 anos, não ocorreram ensaios de tamanho e consistência suficientes para alterar os conselhos oferecidos anteriormente pela USPSTF 7 anos atrás, que identificaram a ausência geral de efeito das vitaminas e minerais relativos à alteração do risco de DCV ou mortalidade total, com exceção do ácido fólico e das vitaminas B, que reduzem AVCs. Dados de dietas como a PREDIMED (72), o *Lyon Heart Study* (73) e a dieta Ornish (74), que incentivam a transição para dietas mais à base de plantas, demonstraram reduções, respectivamente, em AVCs e mortalidade por todas as causas, em IM e em alterações angiográficas. Na ausência de benefícios de saúde muito claros com relação a micronutrientes e dada a preocupação de que o consumo excessivo de determinados micronutrientes pode ter consequências indesejáveis, ganhos mais certos em relação a DCV podem ser obtidos por mudanças alimentares na direção de dietas à base de plantas, como atualmente aconselha-se em nível internacional.

Os autores ficariam felizes em compartilhar seu banco de dados com quem quiser solicitá-lo para fins de verificação ou para colaborações.

## DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho recebeu apoio do Canada Research Chair Endowment, Loblaw Cos. Ltd. e do Canadian Institutes for Health Research (CIHR). O Dr. Jenkins recebe subsídios do governo do Canadá através do Canada Research Chair Endowment; anteriormente (mais de 4 anos atrás) recebeu subsídios para estudos dietéticos da Loblaws, que, durante o seu financiamento, adquiriu a Shopper's Drugmart, uma rede de farmácias que também vende suplementos; recebeu subsídios de pesquisa da Saskatchewan & Alberta Pulse Growers Associations, Agricultural Bioproducts Innovation Program através da Pulse Research Network, da Advanced Foods and Material Network, Loblaw Companies Ltd., Unilever do Canadá e dos Países Baixos, Barilla, Almond Board of California, Agriculture and Agri-food Canada, Pulse Canada, Kellogg's Company, Quaker Oats, Procter & Gamble Technical Centre Ltd., Bayer Consumer Care, Pepsi/Quaker, International Nut & Dried Fruit (INC), Soy Foods Association of North America, Coca-Cola Company (investigador iniciado, subsídio sem restrições), Solae, Haine Celestial, Sanitarium Company, Orafiti, International Tree Nut Council Nutrition Research and Education Foundation, Peanut Institute, Soy Nutrition Institute, Canola and Flax Councils of Canada, Calorie Control Council, Canadian Institutes of Health Research, Canada Foundation for Innovation e Ontario Research Fund; recebeu suprimentos diretos para ensaios como amparo à pesquisa do Almond Board of California, Walnut

Council of California, American Peanut Council, Barilla, Unilever, Unico, Primo, Loblaw Companies, Quaker (Pepsico), Pristine Gourmet, Bunge Limited, Kellogg Canada e WhiteWave Foods; participou do painel de palestrantes, serviu no conselho de assessoria científica e/ou recebeu subsídios de viagem e/ou honorários do Almond Board of California, Canadian Agriculture Policy Institute, Loblaw Companies Ltd., Griffin Hospital (para o desenvolvimento do sistema de escores NuVal), Coca-Cola Company, EPI-CURE, Danone, Diet Quality Photo Navigation, Better Therapeutics (FareWell), Verywell, True Health Initiative, Heali AI Corp, Institute of Food Technologists, Soy Nutrition Institute, Herbalife Nutrition Institute, Saskatchewan & Alberta Pulse Growers Associations, Sanitarium Company, Orafiti, American Peanut Council, International Tree Nut Council Nutrition Research and Education Foundation, Peanut Institute, Herbalife International, Pacific Health Laboratories, Nutritional Fundamentals for Health, Barilla, Metagenics, Bayer Consumer Care, Unilever do Canadá e dos Países Baixos, Solae, Kellogg, Quaker Oats, Procter & Gamble, Abbott Laboratories, Dean Foods, California Strawberry Commission, Haine Celestial, PepsiCo, Alpro Foundation, Pioneer Hi-Bred International, DuPont Nutrition and Health, Spherix Consulting and WhiteWave Foods, Advanced Foods and Material Network, Canola and Flax Councils of Canada, Agri-Culture and Agri-Food Canada, Canadian Agri-Food Policy Institute, Pulse Canada, Soy Foods Association of North America, Nutrition Foundation of Italy, Nutra-Source Diagnostics, McDougall Program, Toronto Knowledge Translation Group (St. Michael's Hospital), Canadian College of Naturopathic Medicine, The Hospital for Sick Children, Canadian Nutrition Society, American Society of Nutrition, Arizona State University, Paolo Sorbini Foundation e Institute of Nutrition, Metabolism and Diabetes; recebeu um honorário do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos para apresentar a W.O. Atwater Memorial Lecture de 2013; recebeu o Award for Excellence in Research de 2013 do International Nut and Dried Fruit Council; recebeu financiamento e subsídio de viagem da Canadian Society of Endocrinology and Metabolism para produzir minicasos para a Canadian Diabetes Association; atuou como membro do International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC); sua esposa, Alexandra L. Jenkins, é diretora e sócia da INQUIS Clinical Research para a indústria alimentícia; suas duas filhas, Wendy Jenkins e Amy Jenkins, publicaram um livro sobre vegetarianismo que promove o uso dos alimentos aqui descritos, intitulado *The Portfolio Diet for Cardiovascular Risk Reduction* (Academic Press/Elsevier 2020 ISBN:978-0-12-810510-8); e sua irmã, Caroline Brydson, recebeu financiamento através de um subsídio concedido pela St. Michael's Hospital Foundation para desenvolver um livro de receitas para um dos seus estudos. O Dr. Spence atuou como diretor não remunerado da Vascularis Inc.; e atuou como consultor para a Amgen e Orphan Technologies. O Dr. Josse atuou como membro do Conselho Consultivo de Osteologia da Amgen; e recebeu honorários por palestras da Amgen. A Dra. Vigiouliou atuou como consultora científica para a New Era Nutrition. A Dra. Nishi foi funcionária da GI Labs (atual INQUIS Clinical Research, Inc.), uma organização de pesquisa contratada, de 2014 a 2016; e atualmente trabalha parcialmente para o Diabetes Heart Research Centre, onde coordena ensaios patrocinados pela Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Eli Lilly, Lexicom e Boehringer Ingelheim. O Dr. Kendall recebeu bolsas ou subsídios ou auxílio à pesquisa da Advanced Food Materials Network, Agriculture and Agri-Foods Canada, Almond Board of California, American Peanut Council, Barilla, Canadian Institutes of Health Research, Canola Council of Canada, International Nut and Dried Fruit Council, International Tree Nut Council Research and Education Foundation, Loblaw Brands Ltd, Pulse Canada e Unilever; recebeu materiais como forma de amparo à pesquisa da Almond Board of California, American Peanut Council, Barilla, California Walnut Commission, Kellogg Canada, Loblaw Companies, Quaker (PepsiCo), Primo, Unico, Unilever e WhiteWave Foods/Danone; recebeu subsídios de viagem e/ou honorários do American Peanut Council, Barilla, California Walnut Commission, Canola Council of Canada, General Mills, International Nut and Dried Fruit Council, International Pasta Organization, Loblaw Brands Ltd, Nutrition Foundation of

Italy, Oldways Preservation Trust, Paramount Farms, Peanut Institute, Pulse Canada, Sun-Maid, Tate & Lyle, Unilever e White Wave Foods/Danone; atuou no conselho científico do International Tree Nut Council, International Pasta Organization, McCormick Science Institute and Oldways Preservation Trust; atuou como membro do International Carbohydrate Quality Consortium, membro do conselho executivo do Diabetes and Nutrition Study Group do European Association for the Study of Diabetes; pertence ao Clinical Practice Guidelines Expert Committee for Nutrition Therapy da European Association for the Study of Diabetes; e é diretor da fundação Toronto 3D Knowledge Synthesis and Clinical Trials. O Dr. Sievenpiper recebeu subsídios de pesquisa da Canadian Foundation for Innovation, Ontario Research Fund, Province of Ontario Ministry of Research and Innovation and Science, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Diabetes Canada, PSI Foundation, Banting and Best Diabetes Centre (BBDC), American Society for Nutrition (ASN), INC International Nut and Dried Fruit Council Foundation, National Dried Fruit Trade Association, National Honey Board, International Life Sciences Institute (ILSI), Pulse Canada, Quaker, The Tate and Lyle Nutritional Research Fund da Universidade de Toronto, The Glycemic Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Fund da Universidade de Toronto (fundo estabelecido pela Alberta Pulse Growers) e do Nutrition Trialists Fund da Universidade de Toronto (fundo estabelecido por uma doação inaugural do Calorie Control Council); recebeu doações de alimentos para apoiar um ensaio clínico randomizado do Almond Board of California, California Walnut Commission, American Peanut Council, Barilla, Unilever, Upfield, Unico/Primo, Loblaw Companies, Quaker, Kellogg Canada, WhiteWave Foods e Nutrartis; recebeu subsídio de viagem, honorários de palestra e/ou outros honorários de Diabetes Canada, Dairy Farmers of Canada, FoodMinds LLC, Interna-

tional Sweeteners Association, Nestlé, Pulse Canada, Canadian Society for Endocrinology and Metabolism (CSEM), GI Foundation, Abbott, General Mills, Biofortis, ASN, Northern Ontario School of Medicine, INC Nutrition Research & Education Foundation, European Food Safety Authority (EFSA), Comité Européen des Fabricants de Sucre (CEFS) e Physicians Committee for Responsible Medicine; tem ou teve contratos de consultoria *ad hoc* com Perkins Coie LLP, Tate & Lyle, Wirtschaftliche Vereinigung Zucker e.V., Danone e Inquis Clinical Research; é membro do painel de especialistas científicos da European Fruit Juice Association e conselho consultivo científico do Soy Nutrition Institute (SNI); é membro dos comitês especialistas de diretrizes de prática clínica da Diabetes Canada, European Association for the Study of Diabetes (EASD), Canadian Cardiovascular Society (CCS) e Obesity Canada; atua ou atuou como assessor científico não remunerado do Food, Nutrition, and Safety Program (FNSP) e do comitê técnico sobre carboidratos da ILSI North America; é membro do International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC), membro do conselho executivo do Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) da EASD e Diretor da fundação Toronto 3D Knowledge Synthesis and Clinical Trials; e sua esposa é funcionária da AB InBev. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr. David J.A. Jenkins, Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, 150 College Street, Fitzgerald Building, Toronto, Ontario M5S 3E2, Canadá. E-mail: [david.jenkins@utoronto.ca](mailto:david.jenkins@utoronto.ca). Twitter: @UofT.

## REFERÊNCIAS

- Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA* 2016;316:1464-74.
- Haspel T. Most dietary supplements don't do anything. Why do we spend \$35 billion a year on them? Disponível em: [https://www.washingtonpost.com/lifestyle/food/most-dietary-supplements-dont-do-anything-why-do-we-spend-35-billion-a-year-on-them/2020/01/24/947d2970-3d62-11ea-baca-eb7ace0a3455\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/lifestyle/food/most-dietary-supplements-dont-do-anything-why-do-we-spend-35-billion-a-year-on-them/2020/01/24/947d2970-3d62-11ea-baca-eb7ace0a3455_story.html). Acessado em 25 de agosto de 2020.
- Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 4:S226-38.
- Canadian Cancer Society. Should I take a vitamin D supplement? Disponível em: <https://www.cancer.ca/en/prevention-and-screening/reduce-cancer-risk/make-healthy-choices/eat-well/should-i-take-a-vitamin-d-supplement/?region%40n>. Acessado em 17 de dezembro de 2020.
- United States Department of Agriculture (USDA) and United States Department of Health and Human Services (HHS). Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Disponível em: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>. Acessado em 7 de dezembro de 2017.
- Government of Canada. Canada's food guide. Disponível em: <https://food-guide.canada.ca/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Swedish National Food Agency Find your way to eat greener, not too much and to be active!. Disponível em: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/sweden/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- National Health Service. The Eatwell Guide. Disponível em: <https://www.nhs.uk/live-well/eatwell/the-eatwell-guide/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food-based dietary guidelines - Belgium. Disponível em: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/belgium/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food-based dietary guidelines - China. Disponível em: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/china/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:824-34.
- Moyer VA. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:558-64.
- Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2570-84.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Disponível em: <https://www.training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 7 de dezembro de 2020.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Centre for Evidence-Based Medicine. Number needed to treat (NNT). Disponível em: <https://www.cebm.net/2014/03/number-needed-to-treat-nnt/>. Acessado em 13 de março de 2018.
- Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses - sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
- Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles - continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:173-83.
- Bender R, Lange S. Multiple test procedures other than Bonferroni's deserve wider use. *BMJ* 1999;318:600-1.
- Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Efficacy of folic acid when added to statin therapy

- in patients with hypercholesterolemia following acute myocardial infarction: a randomised pilot trial. *Int J Cardiol* 2004;93:175-9.
22. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwiderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: results of the Goes extension study. *Heart* 2005;91:1213-4.
23. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1108-16.
24. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
25. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.
26. Wu K, Platz EA, Willett WC, et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1623-31.
27. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1325-35.
28. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, et al. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2003;9:Pi19-24.
29. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int* 2007;11:210-6.
30. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
31. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1163-70.
32. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:795-804.
33. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
34. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40:1365-72.
35. Imasa MS, Gomez NT, Nevada JB Jr. Folic acid-based intervention in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:13-21.
36. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-65.
37. Heinz J, Kropf S, Domrose U, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;121:1432-8.
38. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
39. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
40. House AA, Eliasziw M, Catran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1603-9.
41. van Dijk SC, Ennenman AW, Swart KM, et al. Effects of 2-year vitamin B12 and folic acid supplementation in hyperhomocysteinemic elderly on arterial stiffness and cardiovascular outcomes within the B-PROOF trial. *J Hypertens* 2015;33:1897-906; discussion 1906.
42. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
43. Sang ZC, Wang F, Zhou Q, et al. Combined use of extended-release niacin and atorvastatin: safety and effects on lipid modification. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:1615-20.
44. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
45. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
46. Jenkins D, Kitts D, Giovannucci EL, et al. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1642-52.
47. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30:733-43.
48. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study. *Atherosclerosis* 2015;238:77-82.
49. Saxon DR, Eckel RH. Statin intolerance: a literature review and management strategies. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:153-64.
50. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. *N Am J Med Sci* 2015;7:86-93.
51. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1683-90.
52. Willett W. Chapter 10: Take a multivitamin for insurance. In: *Eat, Drink, and Be Healthy: the Harvard Medical School Guide to Healthy Eating*. New York: Simon & Schuster Source, 2001.
53. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27:367-76.
54. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: a meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2018;2018:1837634.
55. Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS. Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. *CMAJ* 2011;183:E100-6.
56. Plumptre L, Masih SP, Ly A, et al. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2015;102:848-57.
57. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and its impact on cancer risk. *Curr Nutr Rep* 2018;7:70-84.
58. Rees JR, Morris CB, Peacock JL, et al. Unmetabolized folic acid, tetrahydrofolate, and colorectal adenoma risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017;10:451-8.
59. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.
60. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer* 2019;145:1499-503.
61. Qin X, Li J, Spence JD, et al. Folic acid therapy reduces the first stroke risk associated with hypercholesterolemia among hypertensive patients. *Stroke* 2016;47:2805-12.
62. Kong X, Huang X, Zhao M, et al. Platelet count affects efficacy of folic acid in preventing first stroke. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2136-46.
63. Huang X, Li Y, Li P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke. *Neurology* 2017;89:2101-7.
64. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol* 2017;16:750-60.
65. Spence JD, Stampfer MJ. Understanding the complexity of homocysteine lowering with vitamins: the potential role of subgroup analyses. *JAMA* 2011;306:2610-1.
66. Spence JD, Urquhart BL, Bang H. Effect of renal impairment on atherosclerosis: only partially mediated by homocysteine. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:937-44.
67. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.
68. Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XQ, Preiss D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2016;102:198-203.
69. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1632-42.
70. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:895-904.

71. Lawson KA, Wright ME, Subar A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:754-64.
72. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
73. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
74. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280:2001-7.
75. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of

randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.

---

**PALAVRAS-CHAVE** mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular, metanálise, suplementos

---

**APÊNDICE** Para acesso a tabelas e figuras, consulte a versão on-line deste artigo.