

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE

DOUTORADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**EFEITO DO ÔMEGA-3 EM GESTANTES OBESAS SOBRE OS DESFECHOS
GESTACIONAIS DESFAVORÁVEIS**

GUILHERME DIENSTMANN

ORIENTADOR PROF. DR. JEAN CARL SILVA

Joinville – SC

2019

GUILHERME DIENSTMANN

**EFEITO DO ÔMEGA-3 EM GESTANTES OBESAS SOBRE OS DESFECHOS
GESTACIONAIS DESFAVORÁVEIS**

Projeto de Tese de Doutorado apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Área de Concentração Saúde. Orientador: Profº Drº Jean Carl Silva.

Joinville – SC

2019

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Termo de autorização prévia para pesquisa

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo 3 – Formulários para registros dos dados

Anexo 4 – Comprovante de doação do ômega-3

Anexo 5 – Carta de Anuência Laboratório Gimenes

LISTA DE SIGLAS

DMG	DIABETES MELLITUS GESTACIONAL
DHEG	DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO
GIG	GRANDE PARA IDADE GESTACIONAL
EPA	EICOSAPENTAENÓICO
DHA	DOCOSAHEXAENÓICO
AGE	ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS
AGPI-CL	ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DE CADEIA LONGA
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
RN	RECÉM-NASCIDO
TOTG	TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE
DM2	DIABETES MELLITUS TIPO 2
SBD	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES
LPH	LACTOGÊNIO PLACENTÁRIO HUMANO
MDV	MATERNIDADE DARCY VARGAS
TCLE	TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO
CEP	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HDL	LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE
LDL	LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE
TG	TRIGLICERÍDEOS
CT	COLESTEROL TOTAL
UTI	UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

SUMÁRIO

LISTA DE ANEXO.....	03
LISTA DE SIGLAS.....	04
1 INTRODUÇÃO.....	07
2 JUSTIFICATIVA.....	08
3 HIPÓTESES.....	9
4 OBJETIVOS.....	9
4.1 Objetivo Geral.....	9
4.2 Objetivos específicos.....	9
5 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
5.1 Ômega-3.....	10
5.2 Ômega-3 na gestação.....	11
5.3 Obesidade gestacional.....	12
5.4 Diabetes melittus gestacional.....	13
5.5 Doença hipertensiva específica da gestação.....	16
5.6 Plaquetograma na gestação.....	17
6 MÉTODOS.....	17
6.1 Delineamento.....	17
6.2 Período e Local.....	18
6.3 Sujeitos do estudo e composição da amostra.....	18
6.4 Acompanhamento.....	19
6.5 Randomização.....	20

6.6 Amostra.....	20
6.7 Coleta de dados.....	20
6.8 Procedimento dos dados e análise estatística.....	20
6.9 Aspectos éticos.....	20
6.8 Riscos e benefícios aos participantes do estudo.....	21
 7 RESULTADOS ESPERADOS.....	 22
 8 PRÓXIMAS ETAPAS.....	 22
 9 CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES.....	 23
 10 ORÇAMENTO DO PROJETO.....	 25
 11. CURRÍCULO DOS PESQUISADORES.....	 25
 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 26
 ANEXOS.....	 32

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das grandes epidemias deste milênio, sendo considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2010). É uma doença crônica com múltiplas complicações sistêmicas, algumas das quais resultam em deficiência severa de órgãos e tecidos, desencadeando assim outras patologias como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (CESARE, 2016; MAFORT et al., 2016).

No Brasil, os casos de obesidade vêm crescendo nas últimas décadas. Em 1975 eram 1.9 milhões de mulheres obesas, em 2014 passou para 18 milhões (CESARE, 2016). O número de mulheres acometidas por esse problema de saúde pública eleva-se em grande proporção, principalmente em mulheres com idade reprodutiva (KAMPMANN et al., 2015). A obesidade materna durante a gravidez está associada ao desenvolvimento do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), ocorrência de doenças hipertensivas, intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas durante o parto (VERNINI et al., 2016).

A dieta materna, no período pré-natal, é de grande importância, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido fetal (GONZÁLES, 2002). O transporte dos ácidos graxos essenciais (AGE), como, por exemplo, o ômega-3 (ω -3), se dá através da placenta, sendo depositados no cérebro e retina do concepto (GAETE; ATALAH; ARAYA, 2002). Os ácidos graxos ω -3 são assim denominados por possuírem sua primeira dupla ligação no carbono 3 a partir do radical metil do ácido graxo, sendo encontrados em grande quantidade nos óleos de peixes marinhos, como sardinha, salmão, atum, arenque, anchova, algas marinhas e nos óleos e sementes de alguns vegetais, como, por exemplo, a linhaça (VALENZUELA; NIETO, 2001). Os mais pesquisados e que possuem maiores benefícios à saúde são o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA) presentes, principalmente, nos óleos de peixes (HORNSTRA, 2002).

Pesquisas mostram que esses ácidos graxos são capazes de ajudar no controle do perfil lipídico e conter reações inflamatórias. Além disso, o consumo de pescados e a suplementação com óleo de pescados podem reduzir a incidência de parto prematuro e

melhorar o peso do bebê ao nascer, sendo que o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) no cordão umbilical também se correlaciona diretamente com o consumo destes ácidos graxos pela mãe. (GONZÁLES, 2002; GAETE; ATALAH, 2003)

Tendo em vista que o feto não tem a capacidade de sintetizar AGPI-CL através de seus precursores, como, por exemplo, o ω -3, tendo a sua necessidade suprida unicamente pela placenta (HOFFMAN et al, 2003), esse estudo visa contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção para os desfechos materno-fetais relacionados à obesidade, bem como proporcionar um grande impacto sobre o padrão de atendimento na prática clínica de gestantes obesas, e consequentemente na promoção da qualidade de vida das mulheres obesas.

2 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento da obesidade, principalmente em adultos, está crescendo exponencialmente, tornando-se um dos grandes desafios para a saúde pública neste século, sendo um fator preocupante a grande proporção de mulheres que são obesas no início do período gestacional.

A dieta materna tem grande importância, antes mesmo da concepção, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido fetal. O transporte dos ácidos graxos essenciais se dá via placentária, sendo depositados, principalmente no último trimestre de gestação, no cérebro e na retina do concepto (GONZÁLES, 2002; GAETE; ATALAH; ARAYA, 2002).

O consumo materno desses ácidos pode prolongar gestações de alto risco, aumentar peso do recém-nascido, comprimento e circunferência da cabeça ao nascimento, aumentar acuidade visual, coordenação mãos-olhos, atenção, resolução de problemas e processamento de informações, estando envolvido também na melhora da imunidade e da resposta do sistema nervoso autônomo (GONZÁLES, 2002; VALENZUELA; NIETO, 2003).

Ácidos graxos ômega-3 são componentes essenciais das membranas em todas as células do corpo, e são de importância vital para o desenvolvimento normal do

cérebro e tecidos da retina (fotorreceptores retinianos e, especialmente, mielina) e para a manutenção da neurotransmissão normal e conectividade (HOFFMAN et al, 2003; INNIS; GILLEY; WERKER, 2001). Eles também servem como substratos para a síntese de uma variedade de anti-inflamatórios e mediadores envolvidos na resposta inflamatória, alteram favoravelmente a produção de tromboxanos e prostaglandinas E2, e melhoram a saúde cardiovascular através da prevenção de arritmias fatais e redução de triglicerídeos e níveis de proteína C-reativa. Além disso, a ingestão materna de quantidades adequadas de peixe (definida em pelo menos 340 g de peixes oleosos a cada semana) tem sido associada a melhores resultados de quociente de inteligência na infância, coordenação motora fina e habilidades sociais e de comunicação. (GONZÁLES, 2002; CRAWFORD, 2000)

Sabe-se que entre os desfechos obstétricos mais citados em gestantes com obesidade estão o aumento da taxa de cesariana, a hemorragia pós-parto, o risco de desenvolvimento de doença hipertensiva específica da gestação, o diabetes mellitus gestacional, a obesidade fetal e o aumento da mortalidade da gestante. Tendo em vista que a obesidade na gravidez aumenta o risco de complicações maternas e fetais, justificando assim um tratamento específico para estas pacientes, antes e durante a gestação (MISSION; MARSHALL; CAUGHEY, 2013), e que, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, não existem estudos com a suplementação (cápsulas) de ômega-3 durante a gestação (WENSTROM, 2014; SBC, 2017), o objetivo desse estudo é avaliar o efeito do ômega-3 em gestantes obesas sobre os desfechos gestacionais desfavoráveis.

3 HIPÓTESES

H₀ – O ômega-3 não tem efeito em gestantes obesas sobre os desfechos gestacionais desfavoráveis.

H₁ - O ômega-3 tem efeito em gestantes obesas sobre os desfechos gestacionais desfavoráveis.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do Ômega-3 em gestantes obesas sobre os desfechos gestacionais desfavoráveis.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar o efeito do ômega-3 na prevenção do diabetes mellitus gestacional, em gestantes obesas;

Avaliar o efeito do ômega-3 na prevenção da doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), em gestantes obesas;

Avaliar o efeito do ômega-3 na modificação do perfil lipídico, em gestantes obesas;

Avaliar o efeito do ômega-3 no índice de cesarianas, em gestantes obesas;

Avaliar o efeito do ômega-3 no número de recém-nascidos grande para idade gestacional (GIG), em gestantes obesas;

Avaliar o efeito do ômega-3 no volume plaquetário médio (VPM) e no índice de anisocitose plaquetária (PDW), em gestantes obesas.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 Ômega-3

Ácidos graxos são definidos como ácidos carboxílicos de longas cadeias acíclicas, não polares e sem ramificações, de hidrocarbonetos. Sua classificação se dá de acordo com o número de carbonos na cadeia, o número de ligações duplas e a posição em que a primeira ligação dupla ocupa na cadeia carbônica. A saturação dos ácidos graxos é definida pela presença ou ausência de duplas ligações, sendo que os ácidos graxos saturados são aqueles que não possuem duplas ligações, monoinsaturados possuem uma dupla ligação e poli-insaturados possuem mais de uma dupla ligação (MARTINS et al, 2008)

A classificação dos ácidos graxos poli-insaturados ocorre de acordo com a posição da primeira dupla ligação na cadeia carbônica. Os ômega-3 (ω -3) são ácidos graxos poli-insaturados, com duas ou mais duplas ligações, os quais podem ser representados por letras gregas minúsculas, relacionadas à posição do carbono na molécula. Dessa maneira, alfa se refere ao primeiro carbono adjacente ao grupo carboxila (COOH); beta, ao segundo carbono; e ômega, ao último carbono ou ao carbono adjacente ao grupo metila terminal (CH_3). A denominação ômega 3 significa que a primeira dupla ligação está localizada no terceiro carbono, contado a partir do terminal metila e representado pelo símbolo numérico $\text{C}_{18:3n-3}$, sendo 18 o número de carbonos e o primeiro número 3 a quantidade de duplas ligações. Os ácidos graxos ômega-3 de importância para os seres humanos são o ácido linolênico, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA). EPA e DHA recebem o nome de AGPI-CL, sigla derivada do inglês para ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, uma vez que a conversão do precursor, ácido alfa-linolênico, passa por processos de elongação e dessaturação da molécula (MARTINS et al, 2008; SIMOPOULOS, 1991).

O ácido alfa-linolênico é um ácido graxo essencial, ou seja, não é sintetizado pelo organismo humano. Ele desempenha importantes funções na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos. Além disso, é substrato para a

síntese de ácidos graxos de cadeia maiores e com maior número de ligações duplas, como o ácido eicosapentaenoico, 20:5n-3 (EPA), e ácido docosaexaenoico, 22:5n-3 (DHA) (SIMOPOULOS, 1991). É encontrado em alimentos de origem vegetal, como óleo de linhaça, óleo de canola, nozes e vegetais de folha verde escura. O EPA e o DHA são encontrados em peixes, como salmão, cavala e arenque. Apesar de o ácido alfa-linolênico, no ser humano, ser convertido em EPA e DHA, não se sabe ao certo qual a porcentagem realmente convertida (BURGED, 2006), mas estima-se que seja da ordem de 5% para EPA e 0,5% para DHA (KUS, 2010). Sabe-se que crianças, especialmente as mais jovens, devido à sua imaturidade enzimática, não conseguem converter todo o DHA necessário ao seu desenvolvimento a partir do ácido alfa-linolênico (AGOSTINI, 2008).

5.2 Ômega-3 na gestação

A dieta materna tem grande importância, antes mesmo da concepção, pois determina o tipo de ácido graxo que se acumulará no tecido fetal. O transporte dos ácidos graxos essenciais se dá via placentária, sendo depositados, principalmente no último trimestre de gestação, no cérebro e na retina do concepto. Nesse período, o feto consome um total de 50 a 75mg da AGPI-CL da mãe, sendo a maioria de DHA (CARLSON, 2009; CARLSON et al, 2013; IMHOFF-KUNSH et al, 2011; ROGERS; VALENTINE; KEIM, 2013; SWANSON; BLOCK; MOUSA, 2012).

O consumo materno de DHA pode prolongar gestações de alto risco, aumentar peso do recém-nascido (RN), comprimento e circunferência da cabeça ao nascimento, aumentar acuidade visual, coordenação mãos-olhos, atenção, resolução de problemas e processamento de informações (LASSEK, 2013). Além disso, está envolvido na melhora da imunidade e da resposta do sistema nervoso autônomo (CORRIA, 2001; INNIS; GILLEY; WERKER, 2001). Imhof-Kunsch et al. verificaram, em estudo clínico, randomizado e duplo cego, que devido à ingestão materna de 400 mg de DHA a ocorrência de infecções das vias áreas superiores no primeiro mês de vida e o número de dias de doença com 1, 3 e 6 meses de idade eram menores (IMHOFF-KUNSH et al, 2011).

Durante a gestação podem ocorrer situações que alteram o aporte dos ácidos graxos poli-insaturados, como, por exemplo: nutrição inadequada, consumo de gordura e óleos com alta proporção de ômega-6 e muito baixo aporte de ômega-3 e gestações frequentes e múltiplas (VALENZUELA; NIETO, 2001). Torres & Trugo concluíram que a ingestão de fontes de AGPI-CL, assim como nível sérico de DHA em gestantes brasileiras, são mais baixos quando comparados com dados internacionais (TORRES; TRUGO, 2009).

As doses recomendadas de suplementação com ômega-3 variam entre os estudos. Já foram sugeridos 500mg DHA + 150mg EPA; 600mg DHA + 140mg EPA; 2,24g DHA + 1,12g EPA; 1,1g DHA + 1,6g EPA; 800mg DHA + 100mg EPA (CARLSON, 2009; CARLSON et al, 2013; IMHOFF-KUNSH et al, 2011; ROGERS; VALENTINE; KEIM, 2013; SWANSON; BLOCK; MOUSA, 2012; GUSTAFSON, 2013; MORSE, 2012; TORRES; TRUGO, 2009; BONHAM et al, 2008; NOAKES et al, 2012; GARCIA-RODRIGUEZ, 2012). Segundo o estudo de coorte, randomizado, duplo cego, conduzido de janeiro de 2006 a outubro de 2011 de Carlson et al., no qual eles compararam a suplementação de 600mg de DHA com placebo em 350 gestantes com menos de 20 semanas de gestação, foi verificado que, no grupo suplementado com DHA, a duração da gestação foi maior, assim como o peso e o comprimento do RN, além do fato dessa suplementação ter sido segura (CARLSON et al, 2013).

5.3 Obesidade gestacional e desfechos gestacionais desfavoráveis

O excesso de peso materno ocorre em 25 a 30% das gestações no Brasil, porém, apenas recentemente o impacto da obesidade está sendo avaliado nos desfechos desfavoráveis da gestação (SILVA et al., 2014), como, por exemplo, o desenvolvimento do DMG e da hiperlipidemia, ocorrência da Doença Hipertensiva Específica da Gravidez e o aumento no índice de cesarianas (RIZZO; SEN, 2015; KIM et al., 2016). Recém-nascidos de mães com diagnóstico de obesidade apresentam maiores chances de malformações congênitas, score apgar baixo, peso do recém-nascido grande para idade gestacional (GIG), hipoglicemia e eventual morte neonatal (AMARAL et al., 2015; BERGLUND et al., 2016).

A tendência progressiva de aumentar a prevalência de obesidade entre mulheres grávidas é alarmante e sugere a necessidade de mais esforços na intervenção da saúde pública para o controle da obesidade gestacional (MAFFEIS; MORANDI, 2017). A obesidade na gravidez aumenta o risco de complicações maternas e fetais, justificando assim um tratamento específico para estas pacientes, antes e durante a gestação (MISSION; MARSHALL; CAUGHEY, 2013). No entanto, as opções terapêuticas são limitadas e estudos são necessários para otimizar a prevenção e tratamento às gestantes obesas

A gravidez em pacientes obesas é considerada de alto risco devido às diversas complicações que envolvem todos os períodos da gestação e o pós-parto, levando a risco de óbito materno e fetal (GADELHA et al., 2009). A melhor alternativa a ser adotada seria o desenvolvimento de políticas públicas de saúde para tentar reverter o ciclo, por meio da prevenção da própria obesidade (CASTAÑO et al., 2013). As pacientes obesas devem ser informadas dos principais riscos de sua gestação e serem acompanhadas por uma equipe multidisciplinar para melhor tratamento (GUNATILAKE; PERLOW, 2011; MA et al, 2016).

5.4 Diabetes mellitus gestacional

O DMG está diretamente relacionado com a epidemia global da obesidade. Estudos de base populacional verificaram que a incidência pode ocorrer de 3 a 25%, podendo variar de acordo com os grupos étnicos, países, a idade e dieta (WAHABI et al., 2014; OLIVEIRA; VENCIO, 2016; EGAN et al., 2017). O DMG é uma patologia de grande interesse por ser muito comum em gestações de alto risco, podendo levar a resultados adversos na gravidez, afetando tanto a gestante quanto o feto e o recém-nascido (POULAKOS et al., 2015).

No início da gestação, os níveis aumentados de estrogênio e progesterona causam hiperplasia das células-pancreáticas, aumentando a partir daí uma resposta da insulina à glicose (POULAKOS et al., 2015; MCCABE). Mas o objetivo desse aumento é facilitar a lipogênese e a glicogênese, auxiliando em maiores depósitos de glicogênio, triglicerídeos e proteínas (MCCANCE, 2015). Com o transcorrer do tempo, e se

aproximando da segunda metade da gestação, o hormônio Lactogênio Placentário Humano (LPH), um polipeptídio de estrutura e função semelhantes às do hormônio do crescimento, produz uma maior secreção de insulina, estimulando assim a lipólise (ALFADHLI, 2015; KAMPMANN et al., 2015). Devido a essas alterações fisiológicas, no segundo trimestre de gestação, começam a surgir os fatores hiperglicemiantes e contra insulínicos, elevando-se rapidamente a glicemia e, como consequência, as necessidades do aporte de insulina, visando atender os aportes nutricionais fetais (SILVA et al., 2009; 4; MCCABE).

No terceiro trimestre gestacional, acontece a maior alteração da glicemia, devido à alta utilização de glicogênio (KAMPMANN et al., 2015; POULAKOS et al., 2015). Portanto, gestantes com reservas pancreáticas limitadas de insulina desenvolvem o quadro de diabetes gestacional (MCCANCE, 2015). Diversos fatores estão relacionados com os mecanismos de resistência à insulina, como, por exemplo, idade, obesidade, estilo de vida, história familiar, genética e alteração nos receptores celulares (ALFADHLI, 2015; SENAT; DERUELLE, 2016).

A hipoglicemia, prematuridade, peso do recém-nascido grande para idade gestacional (GIG), são alguns dos principais desfechos obstétricos neonatais em gestantes diagnosticadas com DMG (AMARAL et al., 2015; KALRA, 2017).

Um estudo realizado com quarenta e quatro pacientes com diabetes tipo 2 alocados em dois grupos (grupo A recebeu 4 g/dia de ômega-3 na forma de cápsulas gelatinosas e o grupo B recebeu placebo durante 10 semanas), demonstrou que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 em pacientes diabéticos tipo 2 melhorou a sensibilidade à insulina, provavelmente devido à diminuição da concentração de ácidos graxos não esterificados (AGNE) (DJAZAYERY et al, 2014). Outros estudos, sugerem que a suplementação com AGPI ω 3 pode não apenas reduzir as concentrações de triacilgliceróis em diabéticos, bem como modular a resposta inflamatória nesses indivíduos. Portanto, o consumo de AGPI ω 3 pode reduzir a resistência à insulina (KOPECKY et al, 2009; FEDOR; KELLEY, 2009).

5.5 Doença hipertensiva específica da gestação

A gravidez é considerada um fenômeno natural e fisiológico da mulher, porém existe um pequeno número de mulheres que tem a possibilidade de desenvolver complicações nesse período, caracterizando assim a gestação de alto risco. Dentre as causas de gravidezes de risco encontra-se a Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG), patologia exclusiva da mulher no período gestacional e uma das causas principais de óbito materno (MARTINS- COSTA et al., 2006). Os eventos patológicos da DHEG podem acometer a mulher no ciclo gravídico-puerperal, desenvolvendo-se a partir da vigésima semana de gestação ou no puerpério imediato, sendo caracterizados pela hipertensão acompanhada de proteinúria. A DHEG é considerada uma doença multissistêmica, uma vez que suas repercussões afetam diversos órgãos importantes (MOURA et al., 2011). Sua etiologia ainda não está completamente elucidada, sendo aceito que sua patogenia é de origem imunológica (o que provocaria implantação placentária anormal). É classificada em duas formas básicas: a Pré-eclâmpsia (leve e grave), marcada pelo início da hipertensão aguda após a 20ª semana de gestação e presença de Proteinúria; e a Eclâmpsia, caracterizada por distúrbios neurológicos como convulsão ou coma, que surge a partir da 20ª semana de gestação, podendo estender-se ao final da primeira semana após o parto (MARTINS-COSTA et al., 2006).

A interrupção da gestação é o tratamento definitivo da pré-eclâmpsia, sendo sempre benéfica para a mãe, porém, pode não ser benéfica para o feto, devido às complicações inerentes à prematuridade (WILLIAMS et al., 1995).

Segundo Williams et al (1995), através da dieta é possível reduzir o risco de pré-eclâmpsia. Em um estudo, ele demonstrou que ao comparar um grupo de mulheres grávidas com baixos níveis de ômega-3 a outro com altos níveis, o primeiro grupo apresentou uma chance maior de 7,6 vezes de desenvolver pré-eclâmpsia (WILLIAMS et al, 1995).

5.6 Plaquetograma na gestação

Sabe-se que o ômega-3 diminui a reatividade plaquetária, assim como também pode diminuir a pressão arterial. Além disso, esse ácido graxo poliinsaturado pode influenciar benéficamente as características da parede do vaso e a reologia sanguínea (WILLIAMS et al., 1995).

O papel que as plaquetas desenvolvem na patogênese da pré-eclâmpsia, como, por exemplo, a ativação e o consumo plaquetário que ocorrem no desenvolvimento dessa patologia, ainda não estão esclarecidos.

A avaliação sistemática das plaquetas pelos equipamentos hematológicos, os quais avaliam diversos parâmetros plaquetários, justifica a aplicação do termo plaquetograma, tendo em vista as demais subdivisões do hemograma. Desde o início da avaliação laboratorial automatizada, a trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$) é detectada, frequentemente, em gestantes assintomáticas (MATTHEWS et al., 1990). Dentre os novos índices plaquetários, o volume plaquetário médio (MPV) e o índice de anisocitose plaquetária (PDW) merecem destaque.

Análogo ao volume corpuscular médio (VCM) para as hemácias, o VPM mede o tamanho da plaqueta. Sabe-se também que o VPM, em gestantes, pode predizer um quadro de pré-eclâmpsia. Assim como o VPM, o PDW pode ser utilizado também para distinguir uma trombocitopenia por destruição periférica (PDW e VPM aumentado) de uma situação de diminuição de produção medular (PDW e VPM diminuído). Além disso, tanto o VPM quanto o PDW aumentam na ativação plaquetária, podendo ser um marcador mais específico dessa situação (NASCIMENTO, 2000).

6 MÉTODOS

6.1 Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, com uso de ômega-3, que será desenvolvido com gestantes obesas que serão randomizadas em 2 grupos, um grupo

de estudo que utilizará o ômega-3 e acompanhamento padrão, e outro de controle que receberá somente acompanhamento padrão.

6.2 Período e local

A coleta de dados será realizada na Maternidade Darcy Vargas (MDV), no período de 1º de maio de 2019 à 31 de outubro de 2022. A MDV pertence à rede pública de saúde, sendo responsável por cerca de 91% dos nascimentos ocorridos em hospitais públicos no município de Joinville – SC, e possui o título “Hospital Amigo da Criança”. O hospital possui atendimento ambulatorial e multidisciplinar para as gestantes obesas, contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeira e obstetra que farão o acompanhamento das gestantes (BRASIL, 2010).

A MDV assinará o Termo de Autorização Prévia para Pesquisa, ao aluno que pertence ao Programa de Doutorado em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville, para realizar a coleta de dados no prontuário das gestantes ao longo da pesquisa (ANEXO 1), assim como o Laboratório Gimenes assinará uma Carta de Anuência (ANEXO 5).

6.3 Sujeitos do estudo e composição da amostra

As gestantes com diagnóstico de obesidade que frequentam o atendimento ambulatorial serão convidadas, individualmente, a participarem do estudo. Nesse momento, serão explanados os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios, e caso haja concordância, a parturiente deverá assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma cópia com as gestantes e uma cópia com o pesquisador principal (ANEXO 2). A coleta de dados ocorrerá somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Região de Joinville – Univille, sendo, então, submetido à Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos.

Serão selecionadas gestantes com diagnóstico de obesidade conforme critérios da Organização Mundial de Saúde com IMC $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$, com idade igual ou superior a

18 anos, gestação única, com rastreamento negativo para diabetes mellitus gestacional (DMG) no início da gestação, idade gestacional inferior a 20 semanas, sem patologia que interfira no metabolismo da glicose, distúrbio de coagulação, hipertensão arterial sistêmica (HAS), história ou presença de doença hepática, renal ou gastrointestinal ou outra condição que interfira na absorção, distribuição, excreção do ômega-3. Serão excluídas as gestantes que assim desejarem e as que apresentarem risco para o conceito.

6.4 Acompanhamento

As gestantes receberão acompanhamento pré-natal padrão, conforme rotina básica recomendada pelo ministério da saúde. O rastreamento para DMG será realizado entre 24-28 semanas com teste oral de tolerância à glicose (TOTG) 75g, e será realizado novo rastreamento após 32 semanas no caso de suspeita de macrossomia fetal (circunferência abdominal fetal > percentil 90). Todas as gestantes receberão orientação de dieta e atividade física. No grupo de estudo, o ômega-3 será utilizado na forma de cápsula, composta por 1,1g antes do café da manhã. No caso de diagnóstico de DMG o ômega-3 não será descontinuado. O ômega-3 será financiado pelo Laboratório Catarinense e disponibilizado gratuitamente pelo pesquisador principal. Durante o primeiro (<20 semanas), segundo (24-28 semanas) e terceiro (32-34 semanas) momento, serão realizadas as dosagens do perfil lipídico das gestantes: colesterol total (CT); lipoproteína de alta densidade (HDL); lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TG), para verificar possíveis alterações metabólicas e a influência do ômega-3 na variação do perfil lipídico das gestantes. Os exames laboratoriais serão realizados no Laboratório Gimenez Ltda, que possui uma unidade dentro da MDV. Todos os exames realizados no estudo fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas.

6.5 Randomização

Será realizado um sorteio simples onde serão incluídas no grupo de estudo as gestantes que receberão ômega-3 e acompanhamento padrão, e no grupo controle as que receberão somente acompanhamento padrão.

6.6 Amostra

Número de gestantes atendidas no período e que sem encaixem nos critérios de inclusão do estudo.

6.7 Coleta de dados

Todas as pacientes serão identificadas com nome, idade, endereço, escolaridade, estado civil, raça/cor, idade, número de gestações anteriores, idade gestacional no momento da inclusão, IMC, valor do teste oral de tolerância à glicose (TTOG), valor do CT, LDL-c, HDL-c e TG, Proteinúria de 24 horas, nos casos de DHEG, idade gestacional no momento do nascimento, via de parto, peso do RN, apgar, necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbito.

6.8 Procedimento dos dados e análise estatística

Para análise estatística, todas as informações obtidas serão inseridas no software Microsoft Excel versão 2016 e posteriormente analisadas através do software Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 21.0. As variáveis quantitativas serão apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. O teste T será aplicado para comparar médias, o teste U de Mann-Whitney para medianas e o qui-quadrado para proporções. As distribuições das variáveis estudadas serão determinadas a partir do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em todos os modelos analíticos, serão considerados significativos valores de p inferiores à 0,05.

6.9 Aspectos Éticos

O presente estudo terá início, somente, após a aprovação do CEP, e seguirá, em seu desenvolvimento, os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. As gestantes serão devidamente orientadas e esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa e informadas do direito de recusa à participação em qualquer momento, sem prejuízo ou penalidade de qualquer natureza para ela e para o bebê, sendo mantida a integridade, garantia e privacidade das informações obtidas durante o estudo.

Todas as informações coletadas ficarão sob a responsabilidade do pesquisador e serão utilizadas para a elaboração de produção científica, porém, a divulgação dos resultados será feita sem qualquer identificação do paciente. Todos os formulários com os dados coletados serão mantidos em sigilo absoluto e ficarão armazenados durante cinco anos, e posteriormente inutilizados (reciclados).

6.10 Riscos e benefícios aos participantes do estudo

Como benefícios as gestantes receberão orientações durante os períodos de gestação sobre a obesidade e seus desfechos materno-fetais, além de receberem orientação sobre uma alimentação e estilos saudáveis de vida. As informações adquiridas serão úteis para fornecer a esta gestante o conhecimento necessário para a elaboração de medidas preventivas de forma a evitar o desenvolvimento da obesidade, tanto para a mãe, quanto para o bebê.

Os benefícios esperados consistem na obtenção de dados sobre a influência do estado nutricional nas complicações maternas e perinatais. Estes dados poderão informar aos profissionais da saúde os riscos da obesidade quando associada à gestação. Além disso, os resultados poderão servir de referência para novos estudos sobre obesidade no período gestacional.

A possibilidade de riscos desta pesquisa é mínima, contudo, caso a gestante sinta algum desconforto durante a utilização do ômega-3, ela será orientada a procurar

o serviço da maternidade onde será atendida e receberá orientações médicas, tendo a medicação suspensa. A pesquisa será conduzida de acordo com as regulamentações da Resolução 466/12 e o pesquisador garantirá que todos os profissionais envolvidos no estudo tenham o conhecimento das informações contidas no protocolo.

7 Resultados Esperados

A partir dos resultados obtidos no estudo espera-se:

- Efeito positivo e significativo do ômega-3 na prevenção do Diabetes Mellitus Gestacional de gestantes obesas;
- Efeito positivo e significativo do ômega-3 na prevenção da Doença Hipertensiva Específica da Gravidez de gestantes obesas;
- Efeito positivo e significativo do ômega-3 no perfil lipídico de gestantes obesas;
- Efeito positivo e significativo do ômega-3 no índice de cesarianas de gestantes obesas;
- Efeito positivo e significativo do ômega-3 no número de GIGs de gestantes obesas;
- Efeito positivo e significativo do ômega-3 no plaquetograma de gestantes obesas.

8 Próximas Etapas

- Submissão ao CEP;
- Coleta de dados;
- Processamento dos dados;
- Análise estatística e discussão dos dados;
- Elaboração dos Artigos e da Tese;
- Publicação dos resultados;
- Defesa da Tese.

10. ORÇAMENTO DO PROJETO

Material de Consumo	Quantidade	Preço Unitário	Total
Ômega-3 (cápsulas)	80.000	*	*
Papel A4 (resma 500 folhas)	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00
Toner para impressora	4	R\$ 100,00	R\$ 400,00
Canetas esferográfica preta	10	R\$ 0,25	R\$ 2,50
Pasta arquivo	5	R\$ 1,50	R\$ 7,50
Caixa de papelão arquivo	2	R\$ 5,00	R\$ 10,00
Caneta marca texto amarela	3	R\$ 0,70	R\$ 2,10
Colchete para encadernação	5	R\$ 0,50	R\$ 2,50
Tesoura	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00
Grampeador	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00
Extrator de grampo	1	R\$ 1,00	R\$ 1,00
Régua	2	R\$ 1,00	R\$ 2,00
Transportes			
Gasolina	345 Litros	R\$ 4,00	R\$ 1.380,00
Total			R\$

OBS: Todos os exames realizados no estudo fazem parte da rotina clínica e laboratorial das gestantes obesas.

* O ômega-3 será custeado, em caráter de doação, pelo Laboratório Catarinense LTDA, inscrito sob o CNPJ 84.684.620/0001-87, localizado na Rua Dr. João Colin, 1053 – Joinville / SC, CEP: 89204-001.

O restante das despesas será custeado pelo pesquisador principal.

11 CURRÍCULO DOS PESQUISADORES

Guilherme Dienstmann: <http://lattes.cnpq.br/2428380771791250>

Jean Carl Silva: <http://lattes.cnpq.br/6103374625904004>

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
2. CESARE, M. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 2 million participants. *The Lancet*, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.
3. MAFORT, T. T.; RUFINO, R.; COSTA, C. H.; LOPES, A. J. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, v. 11, n. 1, p. 28, 2016.
4. KAMPMANN, U.; MADSEN, L. R.; SKAJAA, G. O.; IVERSEN, D. S.; MOELLER, N.; OVESEN, P. Gestational diabetes: a clinical update. *World Journal of Diabetes*, v. 6, n. 8, p. 1065-1072, 2015.
5. VERNINI, J. M.; MORELI, J. B.; MAGALHÃES, C. G.; COSTA, R. A. A.; RUDGE, M. V. C.; CALDERON, I. M. P. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reproductive Health* 2016 13:1, v. 13, n. 1, p. 107-110, 2016.
6. GONZÁLES MI. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *Interciencia*. 2002; 27: 128-36.
7. GAETE MG, ATALAH ES, ARAYA JA. Efecto de la suplementación de la dieta de la madre durante la lactancia con ácidos grasos omega 3 en la composición de los lípidos de la leche. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73: 239-47.
8. VALENZUELA AB, NIETO MS. Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Ver Med Chile*. 2001; 129: 1203-11
9. HORNSTRA G. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and health benefits. Neuilly-sur-seine: Nutriscience Roche Vitamins; 2002.
10. GAETE MG, ATALAH ES. Niveles de LC-PUFA n-3 en la leche materna después de incentivar el consumo de alimentos marinos. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 74: 158-65.
11. HOFFMAN DR, BIRCH EE, CASTAÑEDA YS, FAWCETT SL, WHEATON DH, BIRCH DG, UAUY R. Visual function in breastfed term infants weaned to formula with or without longchain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2003;142: 669-77
12. VALENZUELA AB, NIETO SK. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importância em el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 74:149-57.

13. INNIS SM, GILLEY J, WERKER J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr.* 2001;139: 532-7
14. CRAWFORD M. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 275-84.
15. MISSION, J. F.; MARSHALL, N. E.; CAUGHEY, A. B. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. *Obstetrical & gynecological survey*, v. 68, n. 5, p. 389-399, 2013.
16. DERUELLE, P. Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, v. 39, n. 2, p. 100-105, 2011.
17. GUNATILAKE, R. P.; PERLOW, J. H. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 204, n. 2, p. 106-119, 2011.
18. WENSTROM, KD. The FDA's new advice on fish: it's complicated. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):475-8. e1.
19. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. Volume 109, Nº 2, Supl. 1, Agosto 2017
20. MARTINS MB, SUAIDEN AS, PIOTTO RF, BARBOSA M. Properties of Omega-3 polyunsaturated fatty acids obtained of fish oil and flaxseed oil. *Rev Inst Ciênc Saúde.* 2008;26(2):4
21. SIMOPOULOS AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *The American journal of clinical nutrition.* 1991;54(3):438-63
22. BURGED GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. Prostaglandins, leukotriens, and essential fatty acids. 2006;75(3):161-8
23. KUS MMM-F, J. Ácidos Graxos: EPA e DHA. ILSI Brasil; 2010. P. 19.
24. AGOSTINI C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2008;47 Suppl 2:S41-4]
25. CARLSON SE. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *The American journal of clinical nutrition.* 2009;89(2):678S-84S
26. CARLSON SE, COLOMBO J, GAJEWSKI BJ, GUSTAFSON KM, MUNDY D, YEAST J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;97(4):808-15.
27. IMHOFF-KUNSH B, STEIN AD, MATORELL R, PARRA-CABRERA S, ROMIEU I, RAMAKRISHNAN U. Prenatal docosahexaenoic acid

supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011;128(3): e505-12

28. ROGERS LK, VALENTINE CJ, KEIM SA. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2013;70(1):13-9.

29. SWANSON D, BLOCK R, MOUSA SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in nutrition*. 2012;3(1):1-7

30. LASSEK WD, GAULIN SJ. Maternal milk DHA content predicts cognitive performance in a sample of 28 nations. *Maternal & child nutrition*. 2013

31. CORRIA V. Deficiência de ácidos grasos essenciais en el feto y en el recién nacido pretérmino. *Rev Cuba Pediatr*. 2001; 73: 43-50.

32. INNIS SM, GILLEY J, WERKER J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr*. 2001; 139: 532-7

33. TORRES AG, TRUGO NM. Evidence of inadequate docosahexaenoic acid status in Brazilian pregnant and lactating women. *Revista de saude publica*. 2009;43(2):359-68

34. GUSTAFSON KM, CARLSON SE, COLOMBO J, YEH HW, SHADDY DJ, LI S, et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy of fetal heart rate and variability: a randomized clinical trial. *Prostaglandins, leukotriens, and essential fatty acids*. 2013;88(5):331-8

35. MORSE NL. Benefits of Docosahexaenoic Acid, Folic Acid, Vitamin D and Iodine on Fetal and Infant Brains Development and Function Following Maternal Supplementation during Pregnancy and Lactation. *Nutrients*. 2012;4(7):799-840

36. TORRES AG, TRUGO NM. Evidence of inadequate docosohexaenoic acid status in Brazilian pregnant and lacting women. *Revista de saude publica*. 2009;43(2):359-68

37. BONHAM MP, DUFFY EM, WALLACE JM, ROBSON PJ, MYERS GJ, DAVIDSON PW, et al. Habitual fish consumption does not prevent a decrease in LCPUFA status in pregnant women (the Seychelles Child Development Nutrition Study). *Prostaglandins, leokotriens, and essential fatty acids*. 2008;78(6):343-50

38. NOAKES PS, VLACHAVA M, KREMMYDA LS, DIAPER ND, MILES EA, ERLEWYN-LAJEUNESSE M, et al. Incresead intake of oily of fish en pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(2): 395-404

39. GARCIA-RODRIGUEZ CE, OLZA J, AGUILERA CM, MESA MD, MILES EA, NOAKES PS, et al. Plasma inflammatory and vascular homeostasis biomarkers increase during human pregnancy but are not affected by oily fish intake. *The journal of nutrition*. 2012;142(7):1191-6

40. SILVA, J. C.; AMARAL, A. R.; FERREIRA, B. S.; WILEMAN, I.; K. M.; SILVA, M. R.; SALES, W. B. Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto : uma revisão sistemática. *FEMINA*, v. 42, n. 3, p. 135-140, 2014.
41. RIZZO, G. S.; SEN, S. Maternal obesity and immune dysregulation in mother and infant: A review of the evidence. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 16, n. 4, p. 251-257, 2015.
42. KIM, S. S.; ZHU, Y.; GRANTZ, K. L.; CHEN, Z.; WALLACE, M. E.; SMARR, M. M.; et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstetrics & Gynecology*, v. 128, n. 1, p. 104-112, 2016.
43. AMARAL, A. R.; SILVA, B. F.; RIBEIRO, M. S.; BERTINI, A. M. A.; SILVA, J. C. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. *Scientia Medica*, v. 25, n. 1, p. 1-6, 2015.
44. BERGLUND, S. K.; VALDÉS, L. G.; ESPINOLA, F. J. T.; SEGURA, M. T.; ZALDÍVAR, C. M.; AGUIAR, M. J., et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). *BMC public health*, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2016.
45. MAFFEIS, C.; MORANDI, A. Effect of maternal obesity on foetal growth and metabolic health of the offspring. *Obesity Facts*, v. 10, n. 2, p. 112-117, 2017.
46. GADELHA, P. S.; COSTA, A. G.; FERNANDES, A. K. S.; FARIAS, M. A. Obesidade e gestação : aspectos obstétricos e perinatais. *Revista FEMINA*, v. 37, n. 1, p. 3-6, 2009.
46. CASTAÑO, B. I.; SANCHEZ, P. H.; PEREZ, A. N.; SALVADOR, J. J. G.; QUESADA, A. G.; HERNÁNDEZ, J. A. G., et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS ONE*, v. 8, n. 11, p. 1-6, 2013.
47. MA, R. C.; SCHMIDT, M. I.; TAM, W. H.; MCLNTYRE, H. D.; CATALANO, P. M. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 4, n. 12, p. 1037-1049, 2016.
48. WAHABI, H. A.; FAYED, A. A.; ALZEIDAN, R. A.; MANDIL, A. A. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. *BMC endocrine disorders*, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2014.
49. OLIVEIRA, J. E. P.; VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
50. EGAN, A. M.; VELLINGA, A.; SIMMONS, D.; DESOYE, G.; CORCOY, R. et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*, v. 60, n. 10, p. 1913-21, 2017.

51. POULAKOS, P.; MINTZIORI, G.; TSIROU, E.; TAOUSANI, E.; SAVVAKI, D.; HARIZOPOULOU, V.; et al. Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice. *Hormones*, v. 14, n. 3, p. 335-344, 2015.
52. MCCABE, C. F.; PERNG, W. Metabolomics of Diabetes in Pregnancy. *Current Diabetes Reports*, v. 17, n. 57, p. 1-12, 2017.
53. MCCANCE, D. R. Diabetes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, v. 29, n. 5, p. 685-699, 2015.
54. ALFADHLI, E. M. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, v. 36, n. 4, p. 399-406, 2015.
55. SENAT, M.-V.; DERUELLE, P. Le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, v. 44, n. 4, p. 244-247, 2016.
56. KALRA, S. Gestational diabetes mellitus: Berlin and beyond. *Journal Of Pakistan Medical Association*, v. 67, n. 4, p. 641-644, 2017.
57. DJAZAYERI, A.; ESHRAGHIAN, M. R.; KOOHDANI, F.; SABOOR-YARAGHI, A. A.; DERAKHSHANIAN, H.; ZAREI, M.; JAVANBAKHT, M. H.; DJALALI, M. Effects of supplementation with omega-3 on insulin sensitivity and non-esterified free fatty acid (NEFA) in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58/4.
58. KOPECKY J, ROSSMEISL M, FLACHS P, KUDA O, BRAUNER P, JILKOVA Z, et al. n-3 pufa: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2009; 68, 361-369.
59. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Mar; 12 (2):138-46.
60. WILLIAMS, MA, ZINGHEIM, RW AND KING, IB. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia, *Epidemiol*, 1995. 6(3):232-37
61. MARTINS-COSTA, SH; RAMOS, JGL; STUCZYNSKI, JV; BRIETZKE, E; BARROS, E. Doença hipertensiva na gravidez. In: FREITAS, Fernando et al. *Rotinas em Obstetrícia*. Porto Alegre: Artmed, 2006. P. 388-406
62. MOURA, M. D. R.; CASTRO, M. P.; MARGOTTO, P. R.; RUGOLE, L. M. S. S. Hipertensão arterial na gestação: importância do seguimento materno no desfecho neonatal. *Com. Ciências saúde – 22 sup*. 1:113-120,2011.
63. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
64. WILLIAMS, M., ZINGHEIM, R., KING, I., ZELBMAN, A. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995; 6,232-7.

65. WILLIAMS, M. A.; ZINGHEIM, R. W.; KING, I. B.; ZEBELMAN, A, M. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. **Epidemiology**. 1995 May;6(3):232-7.
66. MATTHEWS, J. H.; BENJAMIN, S.; GILL, D. S.; SMITH, N. A. Pregnancy-associated thrombocytopenia: definition, incidence and natural history. **Acta Haematol** 1990; 84:24-9
67. NASCIMENTO, M. L. P. Contador hematológico penta 120 retic abx: histograma plaquetário e sua relação com os volumes eritrocitários e plaquetários. **Laes Haes** 2000; 22:180-94

ANEXO 1. TERMO DE AUTORIZAÇÃO PRÉVIA PARA PESQUISA



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE DARCY VARGAS
DEPARTAMENTO DE ENSINO, PESQUISA E TREINAMENTO




DECLARAÇÃO DE EXEQUIBILIDADE DE PROJETO DE PESQUISA

Declaramos para os devidos fins que o projeto intitulado **“EFEITO DO ÔMEGA-3 EM GESTANTES OBESAS SOBRE OS DESFECHOS GESTACIONAIS DESFAVORÁVEIS”**, de responsabilidade dos pesquisadores **GUILHERME DIENSTMANN**, observou-se que há condições de execução do mesmo no ambiente da Maternidade Darcy Vargas, não estando o mesmo associado a qualquer ônus ou prejuízo à instituição, pelo que recomendamos seja o mesmo aprovado para execução nos seus termos.

Saliente-se que o pesquisador fica informado que:

- O presente trabalho deve seguir as orientações da Resolução 466/2012 (Conselho Nacional de Saúde) e complementares;
- A apresentação de aprovação do projeto através Parecer Consubstanciado de Comitê de Ética em Pesquisa credenciado ao CONEP, se aplicável, é condição para o início do processo de pesquisa nesta Instituição;
- A execução da pesquisa respeitará os limites definidos pelo projeto aprovado;
- Qualquer alteração do processo de pesquisa, bem como a extensão do seu prazo de execução deverá ser formalmente comunicado a este Departamento;
- Este Departamento poderá, a qualquer momento, solicitar informações complementares acerca do processo de pesquisa ou de sua execução.
- Todo o processo de coleta de dados será realizado pelo pesquisador, limitando-se a Instituição a facilitar o acesso aos registros disponíveis.

Este Departamento fica à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários pelo fone (47) 3461-5763.

MATERNIDADE DARCY VARGAS

Dr. Francisco Cesar Pabis
Coordenador Núcleo de Pesquisa / CRM 4241
Deptº de Ensino, Pesquisa e Treinamento

Joinville, 01 de Fevereiro de 2019.

Pesquisador Responsável

PARECER DA DIREÇÃO:
☒ Execução autorizada
☐ Execução não autorizada

Diretor Maternidade Darcy Vargas

Redação: DEPT/MDV
 Rua Miguel Couto, nº 44 – Anita Garibaldi – Joinville / SC - 89.202-190
 Telefones: (47) 3461-5766/3461-5813
 e-mail: deptmdv@saude.sc.gov.br

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “**Efeito do ômega-3 em gestantes obesas sobre os desfechos gestacionais desfavoráveis**”, coordenada pelo “Drº Jean Carl Silva”. Este projeto de pesquisa se justifica mediante evidências sobre a segurança e eficácia do ômega-3 e seu uso em pacientes com obesidade.

OBJETIVO DO ESTUDO: Avaliar o efeito do ômega-3 em gestantes obesas sobre os desfechos gestacionais.

PROCEDIMENTOS COM OS VOLUNTÁRIOS: Você será avaliada pelo Médico Obstetra que solicitará exames de rotina do pré-natal (teste oral de tolerância, teste de glicemia, dosagem de insulina, hemograma e perfil lipídico). Após a realização dos exames você será orientada pelo médico a tomar a suplementação de ômega-3 prescrita por ele ao longo de toda a gestação.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS: A possibilidade de riscos desta pesquisa é mínima, porém caso você sinta algum desconforto durante a utilização do ômega-3, você deverá procurar o serviço de atendimento ambulatorial da Maternidade Darcy Vargas onde será atendida e receberá orientações médicas, tendo a suplementação suspensa. No entanto, serão tomados cuidados específicos para assegurar estas condições. A pesquisa será conduzida de acordo com as regulamentações da Resolução 466/12 e o pesquisador garantirá que todos os profissionais envolvidos no estudo tenham o conhecimento das informações contidas no protocolo.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES: Sua participação neste estudo visa avaliar a influência da obesidade gestacional nas complicações maternas e perinatais. Esses dados poderão informar aos profissionais os riscos da obesidade quando associada à gestação. Além disso, os resultados poderão servir de referência para novos estudos sobre obesidade no período gestacional e a utilização de ômega-3 como forma preventiva aos desfechos materno-fetal desfavoráveis. Você será acompanhada durante toda a gestação por uma equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, psicóloga).

RESULTADOS DA PESQUISA: Os resultados serão publicados na forma de artigos científicos e serão disponibilizados aos sujeitos e as instituições participantes por meio eletrônico.

PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO: A pesquisa terá início em 1º de maio de 2019 a 31 de outubro de 2022. Você participará da pesquisa durante o seu período de gestação. Você poderá esclarecer todas as suas dúvidas antes, durante e após a realização da pesquisa com a equipe multiprofissional envolvida.

GARANTIA DE SIGILO E PRIVACIDADE: Os registros que possam lhe identificar serão mantidos em sigilo, sendo a divulgação da presente pesquisa, restrita ao dados coletados, e conclusões, mantendo a privacidade, ética e sigilo quanto à identidade dos participantes.

TRATAMENTO, ASSISTÊNCIA E ACOMPANHAMENTO: Você tem o direito de retirar o consentimento de participar da pesquisa a qualquer tempo sem penalidades. A participação no projeto não é remunerada. Entretanto, você terá a garantia, sem qualquer prejuízo, de continuar com seu tratamento, assistência e acompanhamento.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA: Doutor Jean Carl Silva (47) 3461. 5700, Doutorando Guilherme Dienstmann (47) 99230.0191, contato em horário comercial.

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária, sem qualquer tipo de remuneração. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVILLE. Endereço – Rua Paulo Malschitzki, 10 - Bairro Zona Industrial - Campus Universitário – CEP 89219-710 Joinville – SC ou pelo telefone (47) 3461-9235.

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e sobre o estudo recebendo explicações que

responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidida a participar do Estudo. Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento. Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente. Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter participando deste Estudo.

Eu, _____, _____ anos, RG n.º _____ declara que é de livre e espontânea vontade que estou participando como voluntário/a nesta pesquisa, de responsabilidade do Doutor Jean Carl Silva e do Doutorando Guilherme Dienstmann.

Guilherme Dienstmann
(Pesquisador Responsável)

Joinville, _____, _____, _____.

ANEXO 3. FORMULÁRIOS PARA REGISTROS DOS DADOS

FICHA DE DADOS INICIAIS

Data entrevista: ____/____/____ Código: ____ RA DA PACIENTE: ____

DADOS PESSOAIS		
1. Nome:	CPF:	
2. Nacionalidade:		
3. Endereço:		
4. Data de nascimento: ____/____/____	Idade:	
5. Estado civil: () casada/União consensual () solteira () viúva () separada/divorciada/desquitada () outro		
6. Ocupação:		
7. Escolaridade (Considerar a última série que completou): () Ensino superior completo () Ensino superior Incompleto () Ensino médio completo () Ensino médio Incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino fundamental Incompleto		
8. Etnia: Branca () Preta () Parda () Cabocla () Indígena ()		
DADOS GINECOLÓGICOS E OBSTÉTRICOS		
1. Peso: ____ Kg	Altura: ____ m	IMC: ____
2. Idade Gestacional:		
3. Alergia ou intolerância a droga: () sim () não		
4. Número de gestações (Incluindo atual):		
5. Parto normal:		
6. Cesárea:		
7. Aborto:		
8. Idade em que teve o primeiro filho (anos):		
9. Intervalo interpartal (em meses, do último parto):		
10. Uso de medicamentos durante a gestação:		
11. Doença hepática: () sim () não		
12. Doença renal: () sim () não		
13. Doença gastrointestinal: () sim () não		
14. Diagnóstico de DIABETES MELLITUS GESTACIONAL / OU DIABETES: () sim () não		
DIAGNÓSTICO DE OVÁRIO POLICÍSTICO (Critérios de Rotterdam): () Ultrassom ginecológico () hiperandrogenismo/testosterona () sem ovulação () sem diagnóstico		
DATA DE SOLICITAÇÃO DOS PRIMEIROS EXAMES (CHEGADA): ____/____/____		
DATA MARCADA DO PRIMEIRO RETORNO: ____/____/____ DPP: ____/____/____		

FICHA DE COLETA DE DADOS

EXAMES DE CHEGADA

DATA ATUAL: ____/____/____	IG ATUAL:	DATA EXAME: ____/____/____	IG EXAME:
HDL:		LDL:	
TRI		CT	
GLICEMIA:		USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? () SIM () NÃO	
PESO ATUAL: _____Kg	ALTURA: _____m	IMC: _____	
DATA MARCADA EXAME (24-28 SEM): ____/____/____		DATA RETORNO: ____/____/____	
IG NO EXAME (24-28 SEM):		IG NO RETORNO:	

EXAMES 24 - 28 SEMANAS (SEGUNDO TRIMESTRE)

DATA ATUAL: ____/____/____	IG ATUAL:	DATA EXAME: ____/____/____	IG EXAME:
HDL:		LDL:	
TRI		CT	
CURVA GLICÊMICA (TTOG): GLI JEJ: GLI 1H: GLI 2H:			
PESO ATUAL: _____Kg	ALTURA: _____m	IMC: _____	
FAZ USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? () SIM () NÃO			
DATA MARCADA EXAME (32-35 SEM): ____/____/____		DATA RETORNO: ____/____/____	
IG NO EXAME (32-35 SEM):		IG NO RETORNO:	

EXAMES 32 - 35 SEMANAS (TERCEIRO TRIMESTRE)

DATA ATUAL: ____/____/____	IG ATUAL:	DATA EXAME: ____/____/____	IG EXAME:
HDL:		LDL:	
TRI		CT	
CURVA GLICÊMICA (TTOG): GLI JEJ: GLI 1H: GLI 2H:			
PESO ATUAL: _____Kg	ALTURA: _____m	IMC: _____	
FAZ USO CORRETO DA MEDICAÇÃO? () SIM () NÃO			

ANEXO 4. COMPROVANTE DE DOAÇÃO DO ÔMEGA-3

RECEBEMOS DE LABORATÓRIO CATARINENSE LTDA OS PRODUTOS/SERVIÇOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		NF-e	
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	VALOR	Nº 233235
	JEAN CARL SILVA	222,18	SÉRIE 2

 LABORATÓRIO CATARINENSE LTDA Rua Dr. João Collin 1053, 1053 AMÉRICA JOINVILLE, SC CEP: 89204001 Tel.: 0800478999	DANFE DOCUMENTO AUXILIAR DE NOTA FISCAL ELETRÔNICA 0 - Entrada 1 - Saída		
	Nº 233235 SÉRIE 2 PÁGINA 1 / 1		
	CHAVE DE ACESSO 4218 1184 6846 2000 0187 5500 2000 2332 3510 5905 7987		
	Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fatenda.gov.br/portal ou no site da Defez Autorizadora		

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO	
DOAÇÃO		342180160140338 21/11/2018 11:50:31	
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCRIÇÃO ESTADUAL DO SUBST.	CNPJ/CPF	
250127873		84.684.620/0001-87	

DESTINATÁRIO/REMETENTE		CNPJ/CPF	DATA DA EMISSÃO
NOME RAZÃO SOCIAL		481.820.879-53	21/11/2018
JEAN CARL SILVA			
ENDERECO	Bairro/DISTRITO	CEP	DATA DE ENTRADA/SAÍDA
R. OSCAR SCHNEIDER CASA 10, 205	ATIRADORES	89204001	
MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DE ENTRADA/SAÍDA
JOINVILLE	SC		

FATURA / DUPLICATA			

CÁLCULO DO IMPOSTO					
BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS	
222,18	37,77	0,00	0,00	222,18	
VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	222,18

TRANSPORTADOR/VOLUMES TRANSPORTADOS					
RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE	0 - Emitente				84.714.682/0001-94
ENDERECO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL		
RUA ST CAMPUS UNIVERSITARIO, S/N	JOINVILLE	SC	255640641		
QUANTIDADE	ESPECIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LIQUIDO
4				9,240	8,500

DADOS DO PRODUTO/SERVIÇOS														
COD. PROD.	DESCRIÇÃO DO PRODUTO/SERVIÇO	NCM/SH	EST	CFOP	UNIDADE	QUANTIDADE	V. UNITÁRIO	V. TOTAL	BC ICMS	V. ICMS	BC IPI	V. IPI	ALQ ICMS	ALQ IPI
0	Omega 3 (1000mg) 120 cps Lote 28786	21080030	000	5910	LN	42.0000	5.29000	222,18	222,18	37,77	0,00	0,00	0,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN	
DIREÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS
DADOS ADICIONAIS	
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

ANEXO 5 – CARTA DE ANUÊNCIA LABORATÓRIO GIMENES



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE DARCY VARGAS
DEPARTAMENTO DE ENSINO, PESQUISA E TREINAMENTO

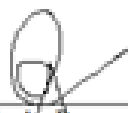


CAR TA DE ANUENCIA PARA PROJETO DE PESQUISA

Declaramos para os devidos fins que o projeto intitulado “**EFEITO DO OMEGA-3 EM GESTANTES OBESAS SOBRE OS DESFECHOS GESTACIONAIS DESFAVORAVEIS**”, de responsabilidade do pesquisador **GUILHERME DIENSTMANN**, sob a orientação do **DR. JEAN CARL SILVA**, observou-se que há condições de execução do mesmo no Laboratório Gimenes, não estando o mesmo associado a qualquer ônus ou prejuízo à instituição, pelo que recomendamos seja o mesmo aprovado para execução nos seus termos. Saliente-se que o pesquisador fica informado que:

- O presente trabalho deve seguir as orientações da Resolução 466/2012 (Conselho Nacional de Saúde) e complementares;
- A apresentação de aprovação do projeto através Parecer Consubstanciado de Comitê de Ética em Pesquisa credenciado ao CONEP, se aplicável, é condição para o início do processo de pesquisa nesta Instituição;
- A execução da pesquisa respeitará os limites definidos pelo projeto aprovado;
- Qualquer alteração do processo de pesquisa, bem como a extensão do seu prazo de execução deverá ser formalmente comunicado a esta Instituição;
- Esta Instituição poderá, a qualquer momento, solicitar informações complementares acerca do processo de pesquisa ou de sua execução.
- Todo o processo de coleta de dados será realizado pelo pesquisador, limitando-se a Instituição a facilitar o acesso aos registros disponíveis.

Esta Instituição fica à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários pelo fone (47) 3026-0101.



Pesquisador Responsável
Guilherme Dienstmann

Joinville, 28 de março de 2019.


Coordenador Laboratório Gimenes
Michel Franco Pereira

PARECER DA DIREÇÃO:

☒ Execução Autorizada

☐ Execução Não Autorizada

Redação: DEPT/MDV

Rua Miguel Couto, nº 44 – Anna Gambaldi – Joinville / SC - 89.302-190

Telefones: (47) 3461-5766/3461-5813

e-mail: depmv@saude.sc.gov.br