

## Ômega 3, prematuridade e desfechos maternos e para o neonato: uma revisão de literatura

*Omega 3, prematurity and maternal and newborn outcomes: an literature review*

Ana Clara Pinheiro Cardoso, Daniela Canuto Fernandes Almeida

### **Resumo**

**Objetivo:** Revisar os estudos que avaliaram o efeito ou a associação entre o ômega-3 e a prematuridade, bem como com os desfechos secundários relacionados ao recém-nascido e maternos. **Método:** As buscas foram realizadas nas bases Pubmed, SCOPUS, Web of Science e Google acadêmico, os descritores usados foram: “*premature, fatty acids, omega 3, pregnancy, preterm.*” **Resultados:** Os estudos clínicos indicaram que a suplementação de ômega 3 em doses menores começadas no início da gestação (300 a 600 mg/dia) resultaram em menores taxas de prematuridade e maior duração da gestação. Em relação aos desfechos relacionados ao recém-nascido, não foi possível concluir sobre o efeito da suplementação de ômega 3 sobre o peso ao nascer, perímetro cefálico e a síndrome do desconforto respiratório, visto que poucos estudos avaliaram estes desfechos e os resultados não foram uniformes. Quanto aos estudos observacionais analíticos, observou-se que, em geral, houve associação entre o maior consumo de fontes de ômega 3, como os peixes, e menores taxas de prematuridade, o que também foi observado para alguns desfechos maternos. **Conclusão:** a suplementação de ômega 3 parece ter efeito sobre a prematuridade, entretanto, recomenda-se a realização de mais estudos clínicos para que os efeitos da suplementação de ômega 3 sobre a prematuridade e outros desfechos clínicos sejam melhor elucidados, bem como a dose e o tempo adequado para início da suplementação na gestação, com vistas à redução da taxa de prematuridade e complicações peri e pós-natais.

**Palavras-chave:** Prematuridade. Ômega 3. Suplementação. Mulher.

### **Abstract**

**Objective:** To evaluate the scientific evidence of the effect of omega-3 supplementation on prematurity. **Methods:** Searches were carried out in Pubmed, SCOPUS, Web of Science and Google academic databases, the descriptors used were: “*premature, fatty acids, omega 3, pregnancy, preterm.*” Subsequently, the articles were further analyzed according to specific guidelines, such as Strobe and Consort. **Results:** Clinical studies indicated that omega 3 supplementation at lower doses

started in early pregnancy (300 to 600 mg/day) resulted in lower rates of prematurity and longer duration of management, however, this effect needs to be better elucidated in studies futures, as the results were controversial. Regarding the outcomes related to the newborn, it was not possible to conclude on the effect of omega 3 supplementation on birth weight, head circumference and respiratory distress syndrome, since few studies evaluated these outcomes and the results were not uniform. . As for analytical observational studies, it was observed that, in general, there was an association between higher consumption of omega 3 sources, such as fish, and lower rates of prematurity, which was also observed for some maternal outcomes. **Conclusion:** omega 3 supplementation seems to have an effect on prematurity, however, further clinical studies are recommended so that the effects of omega 3 supplementation on prematurity and other clinical outcomes are better elucidated, as well as the dose and the appropriate time to start supplementation during pregnancy, with a view to reducing the rate of prematurity and peri and postnatal complications.

**Keywords:** *Prematurity. Ômega 3. Supplementation. Review.*

## 1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o nascimento de um recém-nascido (RN) vivo antes de completar 37 semanas de gestação<sup>1</sup>. Quanto à prevalência, no âmbito mundial, esta pode ser estimada em até 5%, já em países do noroeste europeu essa prevalência pode atingir taxas de até 18%. As estimativas são de que, a cada ano, ocorra o nascimento de 15 milhões de prematuros, sendo considerada a causa mais comum de mortes infantis, tornando-se um dos mais importantes problemas de saúde pública atualmente<sup>2</sup>. No Brasil, 340 mil bebês nascem prematuros todo ano, o equivalente a 931 por dia ou a 6 prematuros a cada 10 minutos. Mais de 12% dos nascimentos no país acontecem antes da gestação completar 37 semanas, o que representa o dobro do índice de países europeus<sup>1</sup>.

O parto prematuro pode ter consequências obstétricas, incluindo riscos maternos e fetais, como distúrbios hipertensivos, deslocamento prematuro da placenta ou complicações fetais que impedem o desenvolvimento intrauterino e causam sofrimento fetal, o que ocorre, em média, em 25% dos casos<sup>3</sup>. É importante ressaltar ainda que há maiores chances de ocorrência da prematuridade quando associada à história prévia de parto prematuro, pré-eclâmpsia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, idade materna abaixo de 20 ou acima de 40 anos, nuliparidade, uso

de drogas ilícitas, tabagismo, nível de escolaridade inferior a oito anos, cesariana prévia, início tardio do pré-natal <sup>1</sup>.

No que tange às implicações da prematuridade, observa-se que o nascimento de um prematuro representa fator de extrema preocupação para a saúde do recém-nascido, uma vez que pode aumentar o risco de mortalidade e morbidade. A mortalidade neonatal responde por aproximadamente 70% da mortalidade infantil no país, sendo a prematuridade a principal causa de morte neonatal em todas as regiões do Brasil <sup>1</sup>. Deste modo, destaca-se que, em longo prazo, os bebês prematuros têm maior probabilidade de ter consequências graves para a saúde, como cegueira, paralisia cerebral, problemas de aprendizagem, dentre outros <sup>4</sup>. Vale acrescentar também que existem evidências empíricas de que a hospitalização do bebê prematuro pode desencadear na mãe diferentes tipos de transtornos afetivos, tais como a ocorrência de sintomas maternos de ansiedade, disforia e depressão em dois momentos distintos: durante e após a internação do bebê que, em grande parte dos casos, tem maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva<sup>5</sup>.

No período gestacional, a mãe e o bebê passam por fases de transformações, com expressivas alterações fisiológicas, anatômicas e metabólicas, tornando esse período de maior vulnerabilidade a alterações na alimentação. Nesse caso, a previsão e acompanhamento de situações de maior risco a deficiências nutricionais, oportunamente, pode trazer importantes benefícios para a saúde materna e do filho, em curto e em longo prazos, incluindo saúde materna ideal, bem como saúde, desenvolvimento e crescimento fetal ideais, redução dos riscos de defeitos congênitos e, ainda, redução de riscos de problemas crônicos de saúde para a mãe e seu filho <sup>6</sup>. A carência de vitaminas e minerais pode resultar dos efeitos combinados e aditivos de dieta inadequada, doenças recorrentes, multiparidade e curto intervalo interpartal <sup>6</sup>.

Outro nutriente importante na gestação é o lipídio, tanto por causa do fornecimento de energia, quanto pela importante função dos ácidos graxos, como o ômega 3 [ $\omega$ -3]<sup>7</sup>. O ácido alfa-linolênico ( $\omega$ -3), por não ser sintetizado pelo organismo, constitui um ácido graxo essencial (AGE). É considerado como um nutriente fundamental para o perfeito desenvolvimento cerebral do bebê, além de ter importante função na parte neurológica, formação da retina, desenvolvimento físico e cognitivo do bebê. É válido reforçar que, durante a gestação, ocorre também um acúmulo simultâneo nas glândulas mamárias. O depósito de ácido docosaenoico (DHA) na retina e no córtex cerebral, em geral, ocorre no último trimestre de gestação e nos primeiros seis meses de vida intrauterina, podendo estender-se até os dois primeiros anos de vida do bebê <sup>8</sup>.

Nessa perspectiva, durante a gestação comumente se observa o consumo de gordura e de óleos vegetais que possuem alta proporção de  $\omega$ -6 e baixa quantidade de  $\omega$ -3. Aliado a isso, em

mulheres múltiplas, pode-se observar redução considerável das reservas de ácidos graxos. Dessa forma, uma alimentação adequada, durante a gestação, poderá oferecer ao bebê a quantidade necessária desses ácidos graxos essenciais para um bom desenvolvimento do sistema nervoso e visual<sup>7</sup>. Assim, discute-se a necessidade de ingestão de ômega-3 na alimentação da gestante, sobretudo por causa do consumo inadequado de alimentos fonte desse nutriente na dieta, sendo que a inclusão de alimentos ricos em ômega-3 na alimentação pode constituir uma excelente alternativa para melhorar os níveis de ácidos graxos poli-insaturados. Além dos alimentos, estão disponíveis no mercado suplementos à base de óleo de peixe e/ou derivados ricos em ômega-3<sup>9</sup>.

Interessante notar que alguns estudos têm investigado que o consumo de alimentos contendo ômega-3 na gestação parece reduzir as taxas de parto prematuro e melhorar de maneira significativa desfechos relacionados ao recém-nascido, como o peso ao nascer<sup>9,10,11</sup>. Um estudo de coorte de nascimentos europeus mostrou que mulheres que comiam peixe mais do que 1 vez por semana durante a gravidez tinham um risco menor de parto prematuro do que mulheres que raramente comiam peixe<sup>11</sup>. Do mesmo modo, quando a suplementação com ômega 3 foi avaliada em um estudo observacional (600 mg de DHA/dia), na última metade da gestação, foi reportado uma maior duração geral da gestação e maior peso ao nascer<sup>10</sup>.

Nessa perspectiva, discute-se a relevância de se investigar o tema, visto que a redução de prematuros, e de bebês com muito baixo peso ao nascer podem ser importantes resultados clínicos e de saúde pública. Assim, o presente estudo teve o objetivo de revisar os estudos que avaliaram o efeito ou a associação entre o ômega-3 e a prematuridade, bem como com os desfechos secundários relacionados ao recém-nascido e maternos.

## 2 METODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, na qual a busca de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, SCOPUS, Web of Science e Google acadêmico. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *prematurity, fatty acids, omega 3, pregnancy, preterm*. O recorte temporal utilizado foi o período entre 2002 e 2023.

Os operadores booleanos (AND e OR) foram utilizados na elaboração da estratégia de busca, bem como o operador de proximidade (NEAR) para a base *Web of Science*.

Além das pesquisas nas bases de dados, as referências dos artigos também foram consideradas, caso atendessem aos critérios de elegibilidade, a fim de ampliar as buscas. Ressalta-se que alguns artigos podem não ter sido recuperados nas bases de dados a partir das palavras-chave utilizadas, visto que não se trata de uma revisão sistemática.

## 2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão e de exclusão estão mostrados na Tabela 1.

### TABELA 1

## 2.2 SELEÇÃO E ANÁLISE CRÍTICA

A seleção inicial dos artigos foi realizada por meio da leitura dos títulos e dos resumos. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Para a avaliação final dos artigos, os *guidelines* específicos, como o *Strobe* e o *Consort* foram consultados quanto os aspectos avaliados como importantes em cada tipo de estudo.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos nessa revisão 12 artigos, sendo 7 estudos clínicos de intervenção e 5 estudos observacionais (Quadros 1 e 2). Os estudos foram realizados nos seguintes países: Estados Unidos (n=4), Austrália (n=3), Dinamarca (n=2), Irã (n=1), Inglaterra (n=1) e Reino Unido (n=1). Um dos estudos observacionais avaliou dados de mulheres em 184 países.

### QUADROS 1 e 2

### 3.1 Estudos de intervenção

Na gravidez há uma série de mudanças que envolvem a mulher, como alterações fisiológicas, metabólicas, físicas e psicológicas, fatores estes que necessitam ser acompanhados ao longo da gestação<sup>9</sup>. O início do trabalho de parto fisiológico está intimamente relacionado à perda do controle da inflamação em nível local e sua estimulação em nível sistêmico. Essa possível relação entre inflamação e o trabalho de parto prematuro motivou diferentes investigações sobre o efeito da prevenção da inflamação na diminuição do risco de trabalho de parto prematuro e o efeito protetor da suplementação de  $\omega$ -3 durante a gravidez<sup>12</sup>.

Além disso, no que tange aos desfechos relacionados ao recém-nascido, destaca-se a importância do ômega-3, visto o DHA e o ácido araquidônico (AA) são importantes constituintes do cérebro. O ácido alfa-linolênico, por não ser sintetizado pelo organismo, constitui um ácido graxo

essencial (AGE). O fosfoglicerídeo de colina é quantitativamente o fosfolípido mais abundante no cérebro humano, e o fosfoglicerídeo de etanolamina é rico em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFA), que são derivados de ácidos graxos essenciais da dieta.

Assim, o ômega 3 é considerado um nutriente fundamental para o perfeito desenvolvimento cerebral do bebê, tanto durante a formação quanto após o nascimento. Destaca-se que este nutriente tem importante função na parte neurológica, formação da retina, desenvolvimento físico e cognitivo do bebê<sup>8</sup>. Nesse caso, é válido discutir que os prematuros podem ser particularmente vulneráveis à deficiência de ácidos graxos essenciais, sendo que aqueles que apresentam muito baixo peso os mais predispostos à deficiência<sup>13</sup>.

Em relação aos estudos de intervenção para investigação do efeito da suplementação de ômega 3 ou de alimento fortificado na prematuridade, estes contemplaram a avaliação de 12.930 mulheres, com 16 a 40 anos (n=3), sendo que em 5 estudos a faixa etária não foi relatada. Quanto aos critérios de inclusão, observou-se que as mulheres não haviam sido submetidas a tratamento prévio para gravidez e em apenas 1 estudo foram incluídas mulheres multíparas, sendo algumas com histórico de partos prematuros anteriores<sup>14</sup>. Destaca-se que em 1 estudo a amostra foi composta por mulheres com baixo peso, baixa renda e etnicamente mistas<sup>15</sup>, conforme pode ser observado no Quadro 1.

A dose de ômega 3 usada na maioria dos estudos variou de 200 a 1200 mg/dia, sendo oferecido na forma de cápsulas (n=7). Em um dos estudos, a dose variou de 0,1 g/dia a 2,8 g/dia de cápsulas de óleo de peixe<sup>16</sup>. E, por último, um estudo avaliou o consumo de leite fortificado com ômega 3<sup>15</sup>. No que diz respeito ao período de suplementação, verificou-se que este teve início entre 0 até a 5ª semana de gestação finalizando até a 37ª semana, em geral, sendo que em 4 estudos a suplementação persistiu até o nascimento<sup>10,16,18,17</sup>. Os principais desfechos avaliados foram: prematuridade (n= 7), peso ao nascer (n= 5), pré-eclâmpsia (n= 4), taxa de diabetes gestacional (n= 3) , duração da gestação (n=5), perímetro cefálico (n= 4), hemorragia pós-parto (n= 2), níveis plasmáticos de ômega 3 (n= 1) , porcentagem de parto cesariano (n= 1), trabalho de parto espontâneo (n= 1), ganho de peso materno (n=1), tempo de UTI neonatal (n= 1), níveis séricos de ômega 3 total (n= 1) , síndrome do desconforto respiratório (n=1), risco de parto prematuro em mulheres primíparas (n= 1) e consumo alimentar de ômega 3 (n= 1).

Quanto ao desfecho primário, observou-se que a suplementação com ômega 3 não teve resultados significativos quanto a redução da taxa de prematuridade em 3 estudos [Estudo 1 – incidência de parto prematuro grupo suplementado= 37,8% versus placebo= 41,6%; Estudo 2 - grupo suplementado= 2,2% versus controle= 2,0%; Estudo 3 – grupo suplementado versus controle=

diferença de apenas 0,8 dias]<sup>11,14,16</sup>. Discute-se que o estudo de Harper et al.<sup>14</sup> foi conduzido com mulheres que haviam tido parto prematuro espontâneo anterior e estavam utilizando caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, que está relacionado à redução do risco de parto prematuro. No estudo não foi incluído um grupo de mulheres sem o uso dessa medicação para avaliar os efeitos isolados do ômega 3 na prematuridade. Nos demais estudos, a informação sobre o uso concomitante dessa medicação com a suplementação de ômega 3 não foi relatada.

Por outro lado, observou-se que, em 2 estudos, a incidência de prematuridade foi significativamente menor para as mulheres suplementadas com ômega 3 [Incidência de parto prematuro - Estudo 1 grupo DHA = incidência de 1,7%, grupo educação nutricional=1,8% e grupo placebo = 5,7%; Estudo 2 = Grupo suplementado (1000 mg) = 2,0%, grupo suplementado (200 mg) = 4,1%]<sup>17,18</sup>. Carlson et al.<sup>10,18</sup> avaliaram o efeito da suplementação de DHA em 350 mulheres, 172 tomaram capsulas de placebo e 178 capsulas que continham DHA, e observaram que houve aumento na duração da gestação. A idade gestacional também foi 2,87% maior no grupo de DHA em relação ao placebo e a incidência de prematuridade não foi diferente entre os grupos; no entanto, significativamente mais crianças no grupo placebo tiveram um nascimento prematuro precoce ( $P = 0,025$ ). O estudo de Mardones et al.<sup>15</sup> reportou que as mulheres que receberam leite fortificado com ômega 3 e ômega 6 apresentaram menor frequência de partos muito prematuros (<34 semanas) em comparação às que receberam leite apenas fortificado com outros nutrientes (Grupo leite fortificado com  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6= frequência de 2%; grupo comparação= frequência de 8% partos prematuros).

Quanto ao efeito dose resposta e a prematuridade, de modo geral, este foi observado em dois estudos<sup>17,18</sup>. Em um estudo, as mulheres que receberam maiores doses (1000 mg) apresentaram gestação mais longa, já as que receberam doses menores (200 mg) tiveram menos incidência de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional<sup>18</sup>. Os autores discutem, portanto, que seria interessante que a suplementação fosse iniciada precocemente e em baixas doses e mantida ao longo da gravidez para a obtenção de melhores efeitos em relação a prematuridade<sup>18</sup>. No segundo estudo observou-se que a taxa de parto prematuro precoce nas mulheres suplementadas com DHA (combinando 300 e 600 mg/dia) foi significativamente menor [1,7%] do que nos controles<sup>17</sup>. Em uma metanálise que incluiu 4 estudos, de mulheres grávidas, com gestações de alto e baixo risco, foi reportado que a suplementação de óleo de peixe (doses de 600 mg DHA/dia) durante a gestação de alto risco reduziu o risco de parto muito prematuro precoce (< 34 semanas de gestação). Em mulheres de baixo risco observou um aumento insignificante na duração gestacional. Interessante ressaltar que não foram encontradas relações benéficas para o uso de ômega 3 em partos

prematturos antes de 37 semanas de gestação<sup>19</sup>. Nos outros quatro estudos não foram observados diferenças significativas quanto ao efeito dose resposta e a prematuridade <sup>14,11,15,16</sup>. Vale destacar que um estudo observou que a incidência de parto prematturo foi menor no grupo que não foi suplementado com ômega 3<sup>15</sup>. Deste modo, os efeitos da suplementação de ômega 3 sobre a prematuridade ainda são controversos na literatura, reforçando a necessidade de mais estudos que avaliem a dose ideal e o tempo de suplementação adequados.

No caso da duração média da gestação (avaliada por ultrassonografia), esta foi maior em 3 estudos para as mulheres suplementadas com ômega 3 sem, no entanto, apresentar diferenças significativas <sup>18,11,17</sup>. Em outro estudo, cuja idade gestacional foi avaliada principalmente a partir da última menstruação, também não houve resultados significativos no grupo suplementado, sugerindo que a suplementação não acarretou em efeito na duração média da gestação<sup>16</sup>. Não foi possível avaliar nos estudos revisados se a suplementação com ômega 3 teria efeito no tipo de parto. Em dois estudos não foram observadas diferenças significativas quanto à porcentagem de parto cesariano entre o grupo ômega 3 e placebo<sup>11</sup>, tampouco com relação ao trabalho de parto espontâneo <sup>18</sup>.

Para os desfechos secundários relacionados ao recém-nascido (RN), como o peso ao nascer, observou-se que a suplementação de ômega 3 não teve efeito em 3 estudos<sup>14,17</sup>. Dois estudos observaram peso médio ao nascer significativamente maiores, sendo que em um foi utilizado o leite fortificado com ômega 3 e o outro utilizou cápsulas de DHA. Carlson et al.<sup>10</sup> observaram um valor de 172 g a mais no peso dos recém-nascidos em que as mães receberam a cápsula de DHA quando comparado ao grupo placebo <sup>15,13</sup>. No caso do estudo que investigou o efeito do consumo de leite fortificado, é importante discutir que ambas as mulheres receberam leite fortificado com micronutrientes, o que pode ter implicado em efeito sinérgico, e aumento no peso médio, como observado em outros estudos em que foi avaliada a combinação de micronutrientes em alimentos fortificados, tendo ou não ômega 3<sup>20,21,22</sup>. O efeito da suplementação no perímetro cefálico dos RNs e circunferência média da cabeça ainda é controverso, visto que em 3 estudos não foram observados efeitos significativos no perímetro cefálico dos RNs das mulheres suplementadas com ômega 3 <sup>18,15,17</sup>. No estudo de Carlson et al.<sup>10</sup>, o perímetro cefálico foi cerca de 0,5 cm mais elevado em recém-nascidos de mulheres suplementadas com DHA do que aquelas do grupo placebo.

Com relação ao efeito da suplementação na síndrome do desconforto respiratório e no tempo de UTI, estes foram avaliados em apenas 1 estudo. Os autores reportaram que houve um aumento estatisticamente significativo da taxa de síndrome do desconforto respiratório (SDR) nos

RNs de mulheres que foram suplementadas com ômega-3, em comparação com o grupo placebo, o que não foi observado para o tempo de UTI neonatal<sup>14</sup>. Este desfecho precisa ser melhor investigado em mais estudos clínicos. De acordo com os autores, este efeito adverso não tem sido relatado em outros estudos que investigaram a suplementação com ômega 3. Ainda, os autores discutiram que as mulheres participantes do estudo apresentaram baixos níveis plasmáticos de ácido araquidônico.

No que tange aos desfechos secundários maternos, observou-se que o efeito da suplementação de ômega 3 na taxa de diabetes gestacional foi avaliado em 3 estudos. Em um deles, as mulheres que receberam as menores doses de ômega 3 apresentaram as menores incidências de diabetes gestacional<sup>18</sup>. Em 2 dois estudos não foram reportadas diferenças significativas para taxa de diabetes gestacional entre o grupo suplementado e o placebo<sup>11,14</sup>. Discute-se que, as doses usadas nos estudos variam de 200 mg a 1000 mg, e que as menores incidências de diabetes gestacional foram observadas em mulheres que recebem 200 mg de DHA ou do grupo placebo. Essa quantidade está em consonância com o recomendado na gestação para ingestão de peixes ou ômega-3 da *American Academy of Pediatric*<sup>23</sup>. As Diretrizes Dietéticas para Americanos (DGA) recomendam 250–375 mg EPA + DHA/dia na gestação<sup>24</sup>. No que tange ao ganho de peso materno, este foi avaliado em apenas um estudo, o qual indicou que não houve diferença significativa entre as mulheres suplementadas e aquelas do grupo controle<sup>15</sup>. Deste modo, os resultados ainda são inconclusivos.

A relação entre a suplementação de ômega 3 e o efeito nas taxas de pré-eclâmpsia também não está esclarecido na literatura. Em um estudo as mulheres que receberam a dose menor (200 mg) de ômega 3 apresentaram menor incidência de pré-eclâmpsia<sup>18</sup>, o que não foi observado nos outros 3 estudos, nos quais não houve diferenças significativas entre os grupos estudados<sup>15,14,11</sup>. Outrossim, não foi observado efeito protetor do ômega 3 na hemorragia pós-parto nos estudos que avaliaram esse desfecho<sup>11,14</sup>.

Destaca-se que apenas 1 estudo avaliou o consumo alimentar de ômega 3 das mulheres estudadas. Observou-se que esta é uma limitação importante dos estudos. No único estudo que avaliou o consumo alimentar, os autores reportaram que, ao início do estudo, 29,7% (n=253) das mulheres relataram não comer peixe ou comer menos de uma porção por mês, e 70,3% (n=599) relataram comer pelo menos uma refeição de peixe por mês<sup>14</sup>.

### 3.2 Estudos observacionais

Quanto aos estudos observacionais (n=5), identificou-se que em 4 estudos foram avaliadas 9753 mulheres grávidas<sup>25,26,27</sup>. Dentre os estudos revisados, 1 foi conduzido com dados de mulheres coletados em 6 hospitais Australianos<sup>28</sup>. Os desfechos avaliados foram a associação do consumo de ômega 3, tanto por meio do consumo de alimentos fonte (n=3) quanto o suplemento (n=1). Os desfechos avaliados foram: prematuridade (n= 4), pré eclampsia (n=1), consumo alimentar (n=1), peso ao nascer (n= 2), retardo de crescimento intrauterino (n= 1), tempo de gestação (n= 1) e níveis plasmáticos de ômega 3 na gestante (n=1).

Quanto a relação entre a prematuridade e a ingestão de ômega 3 em alimentos fonte, 2 estudos sugeriram uma relação positiva e inversa. Em um estudo foi observado que mulheres (14,7%) que consumiam peixes ricos em ômega 3 ( $\geq 3$  x/semana) tiveram menor ocorrência de partos prematuros do que aquelas que não consumiam peixe (52,4%), ou consumiam peixe de 1 a 3 x por semana (32,7%)<sup>27</sup>. Outro resultado interessante e que corrobora o anterior, é que a ocorrência de parto prematuro reduziu progressivamente conforme se aumentou a frequência de consumo de peixe nas refeições entre as mulheres. As chances ajustadas de parto prematuro foram maiores (OR: 3,6; IC95% 1,2 - 11,2) no grupo de mulheres que não consumiam nenhum peixe, em comparação com o grupo que apresentou consumo mais elevado<sup>25</sup>. O tempo de gestação foi maior entre as mulheres com maior consumo de peixe<sup>25</sup>.

Simmonds et al.<sup>28</sup> reportaram um resultado relevante indicando que o efeito da suplementação de ômega 3 na prematuridade foi influenciado pelo status sérico basal deste nutriente nas mulheres. Os autores relataram que baixos níveis séricos de ômega 3 associaram-se ao risco de parto prematuro precoce. Portanto, nesse caso, mulheres que apresentavam baixos níveis séricos basais de ômega 3, quando suplementadas, apresentaram baixa ocorrência de partos prematuros, o que não ocorreu para aquelas com níveis séricos basais acima de 4,9%<sup>28</sup>. Uma redução no parto prematuro também foi relatada em mulheres que receberam apenas 0,1 g de ômega 3 por dia a partir da 20ª semana de gestação<sup>25</sup>. Todavia, isto não foi confirmado no estudo de Goodfellow et al.<sup>26</sup> Estes autores investigaram a associação entre baixos níveis séricos de ômega-3 e a prematuridade em dois grupos de mulheres, sendo que em um deles as mulheres já haviam tido partos prematuros (n=286) e no outro não (n=188). Uma observação interessante nesse estudo é que as mulheres recrutadas apresentavam níveis mais baixos de DHA plasmático e mais EPA do que os descritos na maioria da população dinamarquesa. Os autores não observaram associação significativa entre a exposição e desfechos estudados<sup>26</sup>.

Um aspecto pouco avaliado também nos estudos observacionais é a ingestão alimentar de ômega-3 pelas gestantes, o que poderia auxiliar na investigação entre a suplementação e os níveis séricos das mulheres e os efeitos decorrentes dessa relação na prematuridade. No Brasil, um estudo avaliou a quantidade de AGE e AG poli-insaturados em eritrócitos maternos e de recém-nascidos de termo e pré-termo, no momento do parto (n= 30 mulheres). Os autores observaram que o consumo alimentar estimado pelo Questionário de Frequência Alimentar (QFA) não foi diferente entre os grupos, assim como não foram encontradas diferenças significativas na composição de AG poli-insaturados entre as mulheres, exceto pelo ômega-6, que foi menor em gestantes com recém-nascidos prematuros. Os autores concluíram que a quantidade consumida de ácidos graxos poli-insaturados em gestantes brasileiras não é suficiente para suprir as demandas fetais <sup>29</sup>.

A associação entre a ingestão de ômega 3 e pré-eclâmpsia foi investigada em apenas 1 estudo, tendo sido observado que gestantes que consumiam peixes em uma frequência maior do que 3x/mês tiveram menor ocorrência dessa condição (8,8%), quando comparado ao grupo que não consumia [61,7%]<sup>27</sup>.

No que tange a desfechos para o recém-nascido, observou-se que o peso médio ao nascer tendeu ao aumento com o maior consumo de peixes fontes de ômega 3 <sup>25,27</sup>, relação que também foi observada para o retardo de crescimento intrauterino<sup>25</sup>. No que tange ao desenvolvimento, estudos de coorte em bebês, tanto na Europa quanto nos EUA, indicaram associações positivas entre a maior ingestão de peixe por mulheres grávidas com uma maior cognição infantil, quociente de inteligência verbal, comportamento pró-social, escores de motricidade fina, comunicação e desenvolvimento <sup>30</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Os estudos de intervenção indicaram que a suplementação de ômega 3 em doses menores começadas no início da gestação (300 a 600 mg/dia) resultaram em menores taxas de prematuridade e maior duração da gestação, entretanto, este efeito precisa ser melhor elucidado em estudos futuros, já que os resultados dos estudos clínicos foram controversos. Em relação aos desfechos relacionados ao recém-nascido, não foi possível concluir sobre o efeito da suplementação de ômega 3 sobre o peso ao nascer, perímetro cefálico e a síndrome do desconforto respiratório, visto que poucos estudos avaliaram estes desfechos e os resultados não foram uniformes. Em relação aos desfechos maternos diabetes gestacional, observou-se que a suplementação em menor dose parece ter efeito positivo, entretanto, mais estudos são necessários para avaliar o efeito e mecanismos, assim como para a pré-eclâmpsia e hemorragia pós-parto.

Quanto aos estudos observacionais analíticos, observou-se que, em geral, houve associação entre o maior consumo de fontes de ômega 3, como os peixes, e menores taxas de prematuridade. Esta relação parece estar vinculada aos níveis basais de ômega 3 das mulheres, contudo mais estudos precisam elucidar melhor essa relação. Para os desfechos do recém-nascido, observou-se que os recém-nascidos de mães que consumiam mais ômega 3 apresentaram maior peso médio ao nascer. Para desfechos maternos, foi observado que mulheres que consumiam peixes regularmente tiveram menor ocorrência de pré-eclâmpsia.

Deste modo, recomenda-se a realização de mais estudos clínicos para que os efeitos da suplementação de ômega 3 sobre a prematuridade e outros desfechos clínicos sejam melhor elucidados, bem como a dose e o tempo adequado para início da suplementação na gestação, com vistas à redução da taxa de prematuridade e complicações peri e pós-natais.

## REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Relação de nascimentos de recém-nascidos pré-termo e baixo peso no ano de 2019. DATASUS, 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
2. Dias BAS, Leal MC, Martinelli KG, Nakamura-Pereira M, Esteves-Pereira AP, Neto ETS. Prematuridade recorrente: dados do estudo “Nascer no Brasil”. Rev S Pub. 2022; 56(7). Available from: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003527>
3. Montenegro RF. Obstetrícia fundamental. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
4. Latendresse G. The interaction between chronic stress and pregnancy: preterm birth from a biobehavioral perspective. J. Midwifery Womens Health. 2009;54(1):8–17.
5. Linhares MBM, Carvalho AEV, Padovani FHP, Bordin MBM, Martins IMB, Martinez FE. A compreensão do fator de risco da prematuridade sob a ótica desenvolvimental. In: Vulnerabilidade e proteção. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. [citado 2023 maio 26 ]
6. El Beitune P, Jiménez MF, Salcedo MM, Ayub AC, Cavalli RC, Duarte G. Nutrição durante a gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 14/Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal).

7. Silva DRB, Miranda Junior PF, Soares EA. A importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação. *Rev Bras Saude Mater Infant* [Internet]. 2007; 7(2): 123-33. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1519-3829200700020002>
8. Roberto P, Leão D, Rua T, Da S, Pereira, Barros Da Costa Marques M, et al. Omega 3 during pregnancy and its benefits. *Femina*. [Internet]. 2018; 46(1): 54-58. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050103/femina-2018-461-54-58.pdf>
9. Martinelli KG, Dias BAS, Leal MI, Belotti L , Garcia EM, Santos Neto ET dos. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre nascidos vivos. *Rev Bras Estud Popul* [internet]. 2021; 38: 1-15 Available from: <http://dx.doi.org/10.20947/S0102-3098a0173>
10. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2020 May 28];97(4):808–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607655/>
11. Makrides M, Best K, Yelland L, McPhee A, Zhou S, Quinlivan J, et al. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1035–45.
12. Espino y Sosa S, Reyes-Muñoz E, García-Jiménez G, Martínez-Ruiz A, Cristo-Aguirre MS, Adame-Pinacho R, et al. Impacto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el embarazo y la reducción del riesgo de parto pretérmino. *Gac Med Méx*. [Internet]. 2020;156(3):37-42. [cited 2021 Nov 11]; Available from: [https://web.archive.org/web/20210428064828id\\_/https://gacetamedicademexico.com/files/es/gmm\\_20\\_156\\_supl\\_3\\_037-042.pdf](https://web.archive.org/web/20210428064828id_/https://gacetamedicademexico.com/files/es/gmm_20_156_supl_3_037-042.pdf)
13. Rodriguez A, Sarda P, Nessmann C, Boulot P, Leger CL, Descomps B. Delta6- and delta5-desaturase activities in the human fetal liver: kinetic aspects. *J Lipid Res* [Internet]. 1998 Sep 1 [cited 2023 May 26];39(9):1825–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9741695/>
14. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, Thorp J, Sorokin Y, Varner MW, et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation to Prevent Recurrent Preterm Birth. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2):234–42. Available from: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cbd60e>.
15. Mardones F, Urrutia MT, Villarroel L, Rioseco A, Castillo O, Rozowski J, et al. Effects of a dairy product fortified with multiple micronutrients and omega-3 fatty acids on birth weight and gestation duration in pregnant Chilean women. *Public Health Nutr*. 2008 ;11(1):30–40.
16. Knudsen V, Hansen H, Østerdal M, Mikkelsen T, Mu H, Olsen S. General obstetrics: Fish oil in various doses or flax oil in pregnancy and timing of spontaneous delivery: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2006;113(5):536–543.

17. Harris MA, Reece MS, McGregor JA, Wilson JW, Burke SM, Wheeler M, et al. The Effect of Omega-3 Docosahexaenoic Acid Supplementation on Gestational Length: Randomized Trial of Supplementation Compared to Nutrition Education for Increasing n-3 Intake from Foods. *BioMed Res Int*. 2015;1–8.
18. Carlson SE, Gajewski BJ, Valentine CJ, Kerling EH, Weiner CP, Cackovic M, et al. Higher dose docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and early preterm birth: A randomised, double-blind, adaptive-design superiority trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;36: 2589-5370 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinn.2021.100905>
19. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007 Aug;98(2):253–9.
20. Christian P, Osrin D, Manandhar DS, Khattry SK, de L Costello AM, West KP. Antenatal micronutrient supplements in Nepal. *The Lancet*. 2005;366(9487):711–2.
21. Hertrampf E, Cortés F, J. David Erickson, M Cayazzo, Freire WB, Bailey LB, et al. Consumption of Folic Acid–Fortified Bread Improves Folate Status in Women of Reproductive Age in Chile. *J of Nut*. 2003;133(10):3166–9.
22. Friis H, Gomo E, Nyazema N, Ndhlovu P, Krarup H, Madsen PH, et al. Iron, Haptoglobin Phenotype, and HIV-1 Viral Load: A Cross-Sectional Study Among Pregnant Zimbabwean Women. *JAIDS*. 2003;33(1):74–81.
23. Nogueira-de-Almeida CA, Ribas Filho D, Philippi ST, Pimentel CV de MB, Korkes HA, Mello ED de, et al. II Consensus of the Brazilian Nutrology Association on DHA recommendations during pregnancy, lactation and childhood. *Inter Jour Nutr*. 2022. 25;15(3).
24. USDA. Dietary Guidelines for Americans 2020-2025 [Internet]. 2020 Dec. Available from: [https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary\\_Guidelines\\_for\\_Americans\\_2020-2025.pdf](https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf)
25. Olsen SF. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ*. 2002 Feb 23;324(7335):447–50.
26. Goodfellow L, Care A, Harrold J, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acid status and risk of recurrent early spontaneous preterm birth: a prospective observational study. *Acta obstet. gynecol. scand*. 2021;100(8):1401–11.
27. Fereidooni B, Jenabi E. The use of omega 3 on pregnancy outcomes: a single-center study. *JPMA* [Internet]. [cited 2023 May 26] 2014;64(12):1363–5. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/25842578>

28. Simmonds L, Sullivan T, Skubisz M, Middleton P, Best K, Yelland L, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy—baseline omega-3 status and early preterm birth: exploratory analysis of a randomised controlled trial. *BJOG*. 2020;127(8):975–81.
29. Torres AG, Trugo NMF. Evidence of inadequate docosahexaenoic acid status in Brazilian pregnant and lactating women. *Rev Saúd Pú* [Internet]. [cited 2023 May 26] 2009;43:359–68. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/G8XvQcPPrLbTgTzYQmqzkzq/>
30. Koletzko B, Cetin I, Thomas Brenna J. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br Jour Nutr*. 2007 ;98(5):873–7.

**Tabela 1.** Critérios de elegibilidade da revisão

Parâmetros	Critérios	
	Inclusão	Exclusão
População	Gestantes	Estudos com mulheres não gestantes
Tipo de estudo	Ensaio clínico e metanálises Estudos observacionais analíticos	Estudos observacionais descritivos, resumos e livros
Intervenção	Suplementação com ômega-3 Consumo de ômega-3 por alimento fonte ou fortificado	
Comparação	Placebo ou controle Consumo x não consumo	
Desfecho primário	Prematuridade Gravidez duradoura	
Desfechos secundários	Peso ao nascer Hemorragia pós-parto Taxa de diabetes gestacional Duração da gestação Taxa de hipertensão gestacional Tempo de dias na UTI neonatal Síndrome do desconforto respiratório Níveis plasmáticos de EPA, DHA e AA Ganho de peso materno Perímetro cefálico Níveis séricos de ômega 3 total Trabalho de parto espontâneo Comprimento ao nascer Baixo peso ao nascer Retardo do crescimento intrauterino Distribuição de níveis de ácidos graxos ômega 3 na população Morte perinatal Latência	

**Quadro 1.** Resumo dos estudos observacionais sobre a relação entre ômega-3 na prematuridade

Autor (ano)	Desenho metodológico	Exposição e Grupos de comparação	Desfechos avaliados	Resultados principais
Olsen e Secher (2002)	<p>N= 8729 mulheres</p> <p>Características= grávidas, 16 a 30 semanas de gestação, bebês nascidos vivos sem malformações detectadas</p> <p>Estudo de coorte prospectivo</p>	<p>Exposição: consumo de peixe</p> <p>Grupos</p> <p>Grupo 0= não consumia peixe</p> <p>Grupo 1= consumo de ½ porção de peixe/28 dias</p> <p>Grupo 2= consumo de 2 porções de peixe/28 dias</p> <p>Grupo 3= consumo de 4 porções de peixe/28 dias</p> <p>Grupo 4= consumo de 28 porções de peixe/28 dias</p> <p>Duração: 16 semana de gestação até o nascimento.</p>	<p>-Baixo peso ao nascer</p> <p>-Peso médio ao nascer</p> <p>- Tempo de gestação</p> <p>-Retardo do crescimento uterino</p>	<p>- Baixo peso ao nascer, parto prematuro e retardo de crescimento intrauterino tendem a diminuir com o aumento do consumo de peixe;</p> <p>- O peso médio ao nascer, a duração da gestação e o peso ao nascer ajustado para a idade gestacional tendem a aumentar com o aumento do consumo de peixe;</p> <p>- Fumantes, primíparas, adolescentes e mulheres com baixo peso, baixa estatura, sem ensino médio e coabitantes estiveram com maior frequência nos grupos de baixa exposição ao consumo de ômega 3;</p> <p>- Após a comparação conforme distribuição de frequência avaliada , de 1 a 3x e pelo menos uma vez por semana , observa-se que houve : riscos de baixo peso ao nascer e parto prematuro aumentaram significativamente no grupo mais baixo em comparação com o grupo mais alto, mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confusão, com odds ratio de 3,57 (intervalo de confiança de 95% 1,14 a 11,14) para baixo peso ao nascer e 3,60 (1,15 a 11.20) para parto pré-termo, tendo como referência o grupo de alta ingestão.( Quanto maior o consumo de peixes maiores as medidas)</p>

<p>Goodfellow et.al 2021</p>	<p>N= 474 mulheres</p> <p>Características= 286 mulheres de alto risco de parto prematuro e 188 participantes de baixo risco prematuro.</p> <p>Estudo observacional prospectivo</p>	<p>Exposição: Amostras de sangue materno foram coletadas em 10 ml, para avaliar a quantidade de ômega 3 em sangue seco.</p> <p>Grupos: Grupo 1 (baixo risco): 96 gestantes com partos anteriores a termo e nascimento <math>\geq 39</math> semanas de gravidez</p> <p>Grupo 2 (alto risco): 283 gestantes com partos anteriores pré termos e até a <math>\geq 37^a</math> semana de gravidez</p> <p>Duração: 15 a 20 semana de gestação.</p>	<p>- Distribuição de níveis de ácidos graxos ômega-3 em nossa população.</p> <p>- Chances de partos prematuros de acordo com o consumo de ômega 3</p>	<p>- Características basais e os resultados da gravidez são amplamente semelhantes entre os grupos de gravidez, exceto para fatores de risco conhecidos (fumantes, baixo peso e <math>Imc &lt; 23</math>)</p> <p>- A taxa de prematuridade foi menor nos quintis 1 e 2 para ômega-3 total (odds ratio bruto 0,65, IC 95% 0,23–1,84 e 0,52, IC 95% 0,23–1,15, respectivamente), EPA mais DHA, DHA e EPA, embora nenhuma dessas diferenças tenha alcançado significância estatística convencional.</p>
<p><u>Ciesielski</u> et.al 2019</p>	<p>N= 184 países</p> <p>Características= Analisamos a relação entre as</p>	<p>Exposição: a ingestão de ômega-3 à base de frutos do mar (EPA/DHA) e (2) a ingestão de ômega-3 à base de plantas,</p>	<p>- Influência da prematuridade no consumo de Ômega 3</p>	<p>-As taxas de PTB diminuem linearmente com o aumento dos níveis de ômega-3 até ~ 600 mg / dia. -A análise de regressão linear ajustada pela renda entre os países nessa faixa de exposição</p>

	<p>taxas nacionais de prematuridade (&lt;37 semanas de gestação) e as normas de ingestão de ômega-3 de 184 países</p> <p>Análise transversal</p>	<p>realizamos análises de regressão linear dentro das seções lineares da relação.</p> <p>Duração : 1 ano , ano de 2010.</p>		<p>indicou que o número de PTBs por 100 nascidos vivos diminui em 1,5 (IC 95% 2,8 a 0,3) para cada aumento de 1 DP nas normas de ingestão de ômega-3 (383 mg / dia).</p>
<p>Simmonds et. al, 2020</p>	<p>N= 6 hospitais australianos</p> <p>Características= Mulheres com uma gravidez única inscritas no estudo ORIP.</p> <p>Análise exploratória de um ensaio clínico randomizado.</p>	<p>Exposição= Usando sangue total capilar materno coletado, com testes de interação examinaram se o status basal de PUFA.</p> <p>Duração= 14ª semana de gestação até o nascimento</p>	<p>- Parto prematuro (&lt;34 semanas de gestação).</p>	<p>- Baixo status total de ômega-3 no início da gravidez foi associado a um maior risco de parto prematuro.</p> <p>- Mulheres com um status total de ômega <math>\leq</math>4,1% do total de ácidos graxos, a suplementação de ômega-3 reduziu substancialmente o risco de parto prematuro, em comparação com o controle (0,73 versus 3,16%; risco relativo = 0,23, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,07-0,79).</p> <p>-Suplementação de mulheres com um status basal acima de 4,9% aumentou o parto prematuro (2,20 versus 0,97%; risco relativo = 2,27, IC 95% 1,13-4,58).</p>
<p>Fereidooni e Jenabi (2014)</p>	<p>N= 550 mulheres</p>	<p>Exposição: Consumo de ômega 3 durante a gravidez.</p>	<p>- Peso do neonato</p> <p>- Pré eclampsia</p>	<p>- O consumo de ômega 3 foi significativamente associado com peso do neonato (&lt; 0,03) pré eclampsia (<math>p &lt; 0,04</math>) e trabalho de parto prematuro (<math>p &lt; 0,01</math>)</p>

	<p>Características = Mulheres grávidas Idade: 18-35 anos</p> <p>Estudo de coorte, os dados foram analisados usando o SPSS versão 16.</p>	<p>Doses: Grupo 1 - não consumia peixes Grupo 2 - consumiram peixe de 1 a 3 vezes no mês anterior Grupo 3 - consumiram mais de 3 vezes no mesmo período.</p> <p>Duração: desde o início da gravidez 16 semanas até o final da gestação.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trabalho de parto prematuro</li> <li>- Baixo peso ao nascer BPN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixo peso ao nascer grupo 1(46%); grupo 2 (40,5%) e grupo 3 (13,5%)</li> <li>- Pré eclampsia grupo 1 (61,7%), grupo2 (29,5%) e grupo 3 (8,8%)</li> <li>-Prematuridade grupo 1 (52,4%), grupo 2 (32,7%) e grupo 3 (14,7%).</li> <li>-O aumento no consumo de peixe: pode prevenir BPN, trabalho de parto prematuro e pré-eclâmpsia. Isso está de acordo com estudos anteriores</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Quadro 2.** Resumo dos estudos clínicos sobre o efeito do ômega-3 na prematuridade

Autor (ano)	Desenho metodológico	Forma, dose e tempo de administração	Parâmetros avaliados	Resultados principais
Harper et al. (2010)	<p>N= 852 mulheres</p> <p><b>Características:</b> Mulheres grávidas Mulheres com relatos de parto pré-termos</p> <p><b>Método de randomização:</b> Estratificação de acordo com o centro clínico com uma sequência d/e randomização para cada centro</p>	<p><b>Forma:</b> cápsula de ômega-3</p> <p><b>Doses:</b> Grupo 1= 1.200 mg/dia de ácido eicosapentaenoico e 800 mg de ácido docosaenoico</p> <p>Grupo 2= placebo com óleo mineral inerte</p> <p><b>Duração:</b> período da 16<sup>a</sup> a 37<sup>a</sup> semana de gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consumo alimentar (peixes)</li> <li>- Níveis plasmáticos de EPA, DHA e AA</li> <li>- Taxa de pré-eclâmpsia</li> <li>- Taxa de hipertensão gestacional</li> <li>- Taxa de diabetes gestacional</li> <li>- Hemorragia pós-parto</li> <li>- Parto prematuro (antes de 37 semanas)</li> <li>- Peso médio ao nascer</li> <li>- Tempo de dias na UTI neonatal</li> <li>- Síndrome do desconforto respiratório</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No início do estudo, duzentos e cinquenta e três ou 29,7% das mulheres do estudo relataram não comer peixe ou comer menos de uma porção por mês e quinhentos e noventa e nove ou 70,3% relataram comer pelo menos uma refeição de peixe por mês.</li> <li>- O risco de parto prematuro espontâneo antes de 37 semanas também não foi diferente entre os grupos ômega-3 (143/434, 32,9%) e placebo (149/418, 35,6%) (RR 0,92, IC 95% 0,77-1,11).</li> <li>- A idade gestacional no parto foi em média 2 dias maior no grupo ômega-3, mas essa diferença não foi significativa (P=0,26) (Tabela 2).</li> <li>- A proporção de pacientes que permaneceram sem parto em cada semana de gestação também não foi diferente entre os grupos (P = 0,37).</li> <li>- A taxa de pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional foi de 4,6% no grupo ômega-3 e 4,8% no grupo placebo (P = 0,9).</li> <li>- Diabetes gestacional desenvolvido em 7,4% das mulheres no grupo ômega-3 e em 5,5% do grupo placebo (P = 0,27).</li> <li>- A taxa de hemorragia pós-parto foi de 13,8% no grupo ômega-3 e 12,5% no grupo placebo (P = 0,56).</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- O peso médio ao nascer foi de 2.990 g (intervalo interquartil 2.585-3.330 g) no grupo ômega-3 e 2.923 g (intervalo interquartil 2.389-3.317) no grupo placebo (P = 0,13).</li> <li>- O tempo médio de permanência em dias na UTIN foi de 5,8 (desvio padrão ±16,0) para o grupo Ômega-3 e 5,1 (desvio padrão +14,2) para o grupo placebo (P = 0,82).</li> <li>- observamos um aumento estatisticamente significativo da taxa de síndrome do desconforto respiratório (SDR) no grupo ômega-3 em comparação com o grupo placebo (P = 0,019)</li> </ul>
Carlson et al. (2013)	<p>N= 350 mulheres</p> <p>Características= Mulheres grávidas de 8 a 20 semana de gestação</p> <p>Idade = 16 a 36 anos</p> <p>Excluídas do estudo gravidez múltiplas, portadoras de diabetes melittus, hipertensivas e obesidade (IMC= &gt; 40)</p> <p>Foram incluídas mulheres com Lúpus, HIV , Câncer ,hepatite , dependentes químicas ou alcoólicas.</p>	<p><b>Forma:</b> Capsulas de ômega-3 e placebo.</p> <p><b>Doses:</b> Grupo placebo (n = 172) Grupo DHA (n=178)</p> <p><b>Duração=</b> &lt; 20 semanas até o nascimento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Duração da gestação</li> <li>- Peso ao nascer</li> <li>- Perímetro cefálico</li> </ul>	<p>- A maioria das cápsulas foi consumida (76% placebo; 78% DHA); a ingestão média de DHA para o grupo tratado foi de 469 mg/dia. Em comparação com placebo, a suplementação de DHA resultou em maior eritrócitos-fosfolípido-DHA materno e do cordão umbilical (2,6%; P &lt; 0,001), maior duração da gestação (2,9 d; P = 0,041) e maior peso ao nascer (172 g; P = 0,004), comprimento (0,7 cm; P = 0,022) e perímetro cefálico (0,5 cm; P = 0,012). Além disso, o grupo DHA teve menos crianças nascidas com &lt;34 semanas de gestação (P = 0,025) e menor tempo de internação hospitalar para crianças nascidas pré-termo (40,8 em comparação com 8,9 d; P = 0,026) do que o grupo placebo. Não foram identificados problemas de segurança.</p>

	<p><b>Método de randomização:</b> Estudo de ensaio clínico , duplo cego, randomizado e controlado.</p>			
<p>Makrides et al. (2019)</p>	<p>N= 5486 mulheres</p> <p>Características = Mulheres grávidas Mulheres com gravidez de fetos únicos ou múltiplos.</p> <p><b>Método de randomização:</b> estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado (randomização em site disponível na web)</p>	<p><b>Forma:</b> Capsula de ômega-3</p> <p><b>Doses:</b> Grupo ômega 3 - capsula de 900 mg de óleo de peixe (contendo ácido graxo poli-insaturado)</p> <p>Grupo controle – cápsula de óleo vegetal (continham traços de ácido graxo poli-insaturado)</p> <p><b>Duração=</b> desde o início da gravidez &lt; 20 semanas a 34 semanas de gestação.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Duração da gestação</li> <li>- Taxa de diabetes gestacional</li> <li>- Pré-eclâmpsia</li> <li>- % partos cesarianos</li> <li>- Hemorragia pós-parto</li> </ul>	<p>- O parto prematuro precoce ocorreu em 61 de 2.734 gestações (2,2%) no grupo ômega 3 e 55 de 2.752 gestações (2,0%) no grupo controle; a diferença entre os grupos não foi significativa (risco relativo ajustado, 1,13; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,79 a 1,63; P = 0,50).</p> <p>- Não houve diferenças significativas entre os grupos nos principais resultados secundários, incluindo resultados maternos de parto prematuro, intervenções pós-termo de indução do parto ou cesariana e parto prematuro espontâneo e resultados neonatais de peso ao nascer, baixo peso ao nascer.</p> <p>- A duração média da gestação foi modestamente maior em mulheres que receberam ômega-3 (diferença média 1,36 dias, IC 95% 0,77 – 1,96). Omega-3 possivelmente aumentou a incidência de gestações continuando além de 42 semanas de gestação.</p>
<p>Harris et al. (2015)</p>	<p>N= 871 mulheres grávidas</p> <p>Características = mulheres grávidas (16 e</p>	<p><b>Forma:</b> 300 ou 600 mg de DHA ou placebo de azeite ou educação nutricional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Duração gestacional</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Peso ao nascer</li> <li>- Perímetro cefálico</li> </ul>	<p>- A duração gestacional foi significativamente aumentada em 4,0-4,5 dias em mulheres suplementadas com 600 mg de DHA/dia e naquelas que receberam educação nutricional.</p>

	<p>20 semanas de gestação) Idade= 18 a 40 anos</p> <p>*Observação: 564 completaram o estudo, sendo que para 505 mulheres e bebês os dados completos de parto estavam disponíveis.</p> <p><b>Método de randomização=</b> realizada por blocos estratificados, usando uma tabela de randomização da <i>Martek Biosciences</i>.</p>	<p><b>Doses:</b> Parte 1 (3 centros clínicos/n=345) (1) 300 ou 600 mg de DHA ou placebo de azeite</p> <p>Parte 2 (1 centro clínico/n=191) Educação nutricional para aumentar a ingestão em 300 mg de peixes e outras fontes de ômega-3.</p> <p><b>Duração:</b> desde a 16ª semana até o nascimento</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada aumento de 1% no DHA dos eritrócitos no parto foi associado a um aumento de 1,6 dia na duração gestacional.</li> <li>- Não foram demonstrados efeitos significativos sobre o peso ao nascer, o comprimento ao nascer ou o perímetro cefálico.</li> <li>- A taxa de parto prematuro precoce (1,7%) naqueles suplementados com DHA (combinado 300 e 600 mg/dia) foi significativamente menor do que nos controles.</li> </ul>
Carlsona et al. (2021)	<p>N= 1100 mulheres</p> <p>Características= grávidas adolescentes (18 anos), com 12 a 20 semanas de gestação</p> <p>Estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego</p> <p><b>Método de randomização=</b> a</p>	<p><b>Forma:</b> cápsula de ômega-3</p> <p><b>Doses:</b> Grupo 1 (n=524): 200 mg de DHA em cápsulas (1x/dia)</p> <p>Grupo 2 (n=576): 1000 mg de DHA em cápsulas (1x/dia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso ao nascer</li> <li>- Frequência de muito baixo peso ao nascer e baixo peso ao nascer</li> <li>- Perímetro cefálico</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>- Diabetes gestacional</li> <li>- Pré-eclâmpsia</li> <li>- Trabalho de parto espontâneo</li> <li>- Internações em UTI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As mulheres que receberam a maior dose (1000 mg) apresentaram gestação mais longa (0,96%);</li> <li>- Comprimento ao nascer dos bebês (0,90%)</li> <li>- Perímetros encefálicos dentro da normalidade (0,49%);</li> <li>- Menos partos prematuros (0,95%), baixo peso ao nascer (0,80%)</li> <li>- Menos internações neonatais para uma unidade de terapia intensiva (0,95%).</li> <li>- As mulheres que receberam a dose menor (200 mg) apresentaram menor incidência de pré-eclâmpsia e de diabetes gestacional.</li> </ul>

	randomização foi gerada no SAS® por sítio em blocos de 4.	<b>Duração:</b> 14ª semana de gestação até o nascimento		
Knudsen et al. (2006)	<p>N= 3098 mulheres</p> <p>Características= gestantes, não consumidoras de droga ou álcool, Imc pré gestacional = &lt;30, pouca ingestão de peixes e fruto do mar, e estar entre a 17 – 27 semana gestacional.</p> <p>Ensaio clínico randomizado e controlado</p>	<p><b>Forma:</b> Doses de óleo de peixe em cápsulas, doses de óleo de linho em capsulas e os que não receberam nenhum tratamento.</p> <p><b>Doses:</b>  Grupo 1 (n=389): 0,1 g/dia de ácido graxo  Grupo 2(n=385): 0,3 g/dia de ácido graxo  Grupo 3(n= 385): 0,7 g/dia de ácido graxo  Grupo 4(n=383): 1,4 g/dia de ácido graxo  Grupo 5(n= 393): 2,8 g/dia de ácido graxo  Grupo 6(n= 389): 1 g de óleo de linhaça por dia  Grupo controle (n=774): alocadas para qualquer tratamento e não foram contatadas.</p>	<p>- Parto espontâneo e prematuridade</p> <p>- Idade gestacional</p>	<p>- Não foram detectadas diferenças no momento do parto espontâneo nos grupos óleo de peixe ou óleo de linhaça, em comparação com o grupo controle. A diferença no momento do parto espontâneo no grupo que recebeu a maior dose de óleo de peixe em comparação com o grupo controle foi de 0,8 dias (IC 95%: –2,3 a 1,0). Apenas uma minoria das mulheres dos grupos de intervenção tomou cápsulas até o parto.</p> <p>- A duração da idade gestacional foi avaliada principalmente a partir da última menstruação não houve resultados significativos. Não encontramos nenhum efeito da suplementação com óleo de peixe ou linhaça sobre o momento do parto espontâneo e idade gestacional.</p>

		<b>Duração:</b> 17 <sup>a</sup> a 27 <sup>a</sup> semana de gestação até o nascimento.		
Mardones F. et.al (2008)	<p>N=1173 mulheres</p> <p>Características= gestantes, baixa renda, etnicamente mistas, idade materna igual ou superior a 18 anos, não consumidores de drogas e álcool e baixo peso.</p> <p>Estudo não cego, randomizado e controlado.</p>	<p>Forma: leite em pó fortificados com ômega 3</p> <p>Doses=</p> <p>Grupo experimental: leite em pó regular ou um produto lácteo fortificado com micronutrientes múltiplos (<i>n</i> = 477)</p> <p>Grupo M: Ácidos graxos ômega-3 e ômega 6 (<i>n</i> = 495)</p> <p><b>Duração=</b> 0–5 semanas até 20 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso ao nascer</li> <li>- Ganho de peso materno</li> <li>- Parto prematuro</li> <li>-Duração média da gestação</li> <li>- Perímetro cefálico</li> <li>- Incidência de pré-eclâmpsia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso médio ao nascer, comprimento ao nascer, perímetro cefálico e idade gestacional ao nascer foram significativamente maiores no grupo M; no entanto, apenas os testes para peso ao nascer e o comprimento ao nascer teve poder de &gt;0,80.</li> <li>- Ganho de peso materno durante a gravidez e perda de peso após o parto foi menor no grupo controle, mas as diferenças não foram estatisticamente significantes (14,00 ± 4,97 vs. 14,53 ± 4,78 kg, <i>P</i> = 0,152; e 4,89 ± 2,39 vs. 5,03 ± 2,76 kg, <i>P</i> = 0,483)</li> <li>-A incidência de desfechos adversos na gravidez, incluindo partos prematuros (ambos &lt;34 semanas e &lt;37 semanas), pré-eclâmpsia, peso ao nascer ≤3000 g, peso ao nascer ≤2500 g e lactentes com RCF, foram menores no grupo experimental.</li> <li>- a incidência de pré-eclâmpsia foi semelhante em primíparas e múltiparas, ou seja, 2,4% e 3,6%, respectivamente (<i>P</i> = 0,350). Os resultados foram semelhantes em cada grupo de estudo.</li> </ul>