

Índices de pulsatilidade e resistência da artéria uterina no segundo trimestre em gestantes com fator de risco para pré-eclâmpsia e sua associação com uso de ômega 3

Uterine artery pulsatility and resistance index in the second trimester in pregnant women with risk factor for pre-eclampsia and its association with omega use 3

Índices de pulsatilidad y resistencia de la arteria uterina en el segundo trimestre en embarazadas con factor de riesgo para pre-eclampsia y su asociación con el uso de omega 3

Juliana Barroso Zimmermann^{1,2,4}, Caroline Souza e Silva^{1,3}, Sofia Machado Talma¹, Gabriel Duque Pannain¹, Marcus Gomes Bastos^{1,4}.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas em gestantes com fator de risco para pré-eclâmpsia (PE) e associação com a suplementação de ômega 3. **Métodos:** Tratou-se de um ensaio clínico, randomizado, 4 braços, com 169 gestantes. Elas foram submetidas à anamnese, exame físico e exame obstétrico com doppler da artéria uterina. O ômega foi utilizado na dosagem de 500 mg, associado ao tratamento previamente proposto, seja ácido acetil salicílico (AAS) ou Heparina + AAS quando as pacientes eram trombofílicas. **Resultados:** A média de idade foi de $33,2 \pm 5,53$ anos, com média $2,36 \pm 1,42$ gestações, $0,74 \pm 0,93$ partos e $0,65 \pm 1,13$ abortos. O índice de resistência médio das uterinas (MIR) foi de $0,60 \pm 0,16$ e o índice de pulsatilidade médio (MIP) foi $1,03 \pm 0,43$. A associação desses índices com o tipo de tratamento (AAS; AAS + ômega; Heparina + AAS e Heparina + AAS + ômega não se mostrou diferente ($p > 0,05$). **Conclusão:** A suplementação do ômega em pacientes com fator de risco para PE não reduziu os IP e IR das uterinas. O uso do ômega 3 como profilaxia de PE deve ser questionado, já que não reduz esses índices.

Palavras-chave: Ácidos graxos ômega 3, Cuidado pré-natal, Pré-eclâmpsia, Trombofilia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the resistance index (RI) and pulsatility index (PI) of the uterine arteries in pregnant women with a risk factor for preeclampsia (PE) and association with omega 3 supplementation. **Methods:** This was a trial clinical, randomized, 4 arms, with 169 pregnant women. They underwent anamnesis, physical examination, and obstetric examination with uterine artery Doppler. Omega was used at a dose of 500 mg, associated with the previously proposed treatment, either acetyl salicylic acid (ASA) or Heparin + ASA when patients were thrombophilic. **Results:** The mean age was 33.2 ± 5.53 years, with a mean of 2.36 ± 1.42 pregnancies, 0.74 ± 0.93 deliveries, and 0.65 ± 1.13 abortions. The mean uterine resistance index (MIR) was 0.60 ± 0.16 and the mean pulsatility index (MIP) was 1.03 ± 0.43 . The association of these indices with the type of treatment (AAS; AAS + omega; Heparin + AAS and Heparin + AAS + omega was not different ($p > 0.05$). **Conclusion:** Omega supplementation in patients with a risk factor for PE did not reduce uterine PI and RI. The use of omega 3 as PE prophylaxis should be questioned, as it does not reduce these rates.

Keywords: Omega 3 fatty acids, Prenatal care, Pre-eclampsia, Thrombophilia.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora - MG.

² Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena - MG.

³ Hospital Universitário (HU) UFJF/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh), Juiz de Fora - MG.

⁴ Núcleo interdisciplinar de Estudo e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN) da UFJF, Juiz de Fora - MG.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas en gestantes con factor de riesgo para preeclampsia (PE) y asociación a la suplementación con omega 3. **Métodos:** Este fue un ensayo clínico, aleatorizado, de 4 brazos, con 169 mujeres embarazadas. Se les realizó anamnesis, examen físico y examen obstétrico con Doppler de arteria uterina. Omega se utilizó a dosis de 500 mg, asociado al tratamiento previamente propuesto, ya sea ácido acetilsalicílico (AAS) o Heparina + AAS cuando los pacientes eran trombofílicos. **Resultados:** La edad media fue de 33,2 ± 5,53 años, con una media de 2,36 ± 1,42 embarazos, 0,74 ± 0,93 partos y 0,65 ± 1,13 abortos. El índice medio de resistencia uterina (MIR) fue de 0,60 ± 0,16 y el índice medio de pulsatilidad (MIP) fue de 1,03 ± 0,43. La asociación de estos índices con el tipo de tratamiento (AAS; AAS + omega; Heparina + AAS y Heparina + AAS + omega no fue diferente ($p > 0,05$). **Conclusiones:** La suplementación con omega en pacientes con factor de riesgo de TEP no redujo IP y RI uterinos. Debe cuestionarse el uso de omega 3 como profilaxis de la EP, ya que no reduce estas tasas.

Palabras clave: Ácidos grasos omega 3, Atención prenatal, Preeclampsia, Trombofilia.

INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória que ocorre na gestante durante a placentação tem importância para o conhecimento dos fatores causais e evolução de uma série de patologias, dentre elas a hipertensão que ocorre na gestação. Entender esse processo tem fundamental importância porque a função placentária pode ser prejudicada por estes mecanismos, dentre eles, a hipertensão, estresse oxidativo, trombofilias e conseqüentemente a ocorrência de infartos (ROBERGE S, et al., 2018; ROLNIK DL, et al., 2017).

Com o advento da ultrassonografia com mecanismo *Doppler*, obteve-se a análise da velocidade de fluxo no sistema circulatório materno e fetal, de forma a refletir as condições circulatórias, permitindo a associação entre os índices de resistência e velocidade de fluxo diastólico. Com isso, muitos estudos relataram associação entre redução do componente diastólico final da artéria umbilical e crescimento intrauterino restrito (CIUR) (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021; ROBERGE S, et al., 2018; ROLNIK DL, et al., 2017).

Além disso, verificou-se que a hipoxemia fetal estava associada redistribuição hemodinâmica do fluxo sanguíneo, resultando em perfusão preferencial do sangue para órgãos nobres, tais como cérebro, coração e glândulas suprarrenais. Mais tarde, verificou-se que os fetos humanos que acionavam este mecanismo de defesa apresentavam maior risco de mortalidade e morbidade perinatais. Nesse contexto, muito se busca em prevenção, a fim de melhorar a vascularização placentária e redução da hipóxia e suas conseqüências (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021; ROBERGE S, et al., 2018; ROLNIK DL, et al., 2017).

A prevenção seja com uso de AAS, heparina, cálcio tem sido relatada na literatura. Com as publicações do grande ensaio clínico *Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention* (ASPREE) identificou-se que a aspirina (AAS) em baixa dose é capaz de reduzir a pré-eclâmpsia pré-termo abaixo de 37, 34 e 32 semanas, mas não em pacientes a termo (ROLNIK DL, et al., 2017). Inicialmente, foi realizado um algoritmo para rastrear essas pacientes e as de risco foram randomizadas para o uso da aspirina na dosagem de 150 mg/dia (ROLNIK DL, et al., 2017).

Avaliando as pacientes por subgrupos, de acordo com o fator de risco de PE, os autores também identificaram proteção da aspirina em baixa dose para todos os subgrupos de risco, exceto para as gestantes com hipertensão crônica (POON LC, et al., 2017). Atualmente, recomenda-se para gestantes com risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia a aspirina em baixa dose (100 a 150 mg/dia) a partir de 12 semanas de gestação, podendo ser iniciada até 16 semanas (ROBERGE S, et al., 2018; ROLNIK DL, et al., 2017).

Entretanto, muitas pacientes não podem fazer uso do AAS. Pacientes com úlceras pépticas, gastrites, intolerância ao AAS não podem fazer uso rotineiro dessa medicação. Deste modo, há necessidade de criarmos alternativas clínicas para estas gestantes. Alguns estudos não se mostraram promissores com vitaminas e cálcio em suplementação (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021).

Uma nova perspectiva, o uso dos ácidos graxos essenciais (AG), parece ser aplicável na prática médica diária. Esses ácidos graxos fazem parte dos lipídios ou gorduras, apresentam o grupamento carboxila (COOH). Suas cadeias são alifáticas, isto é, abertas e são considerados componentes orgânicos por conterem carbono e hidrogênio em suas moléculas que são produzidos quando as gorduras são quebradas. Pertencem a dois grupos, os ácidos graxos saturados e ácidos graxos insaturados. Dentre eles destacam-se o ácido alfa-linolênico (ALA, ômega 3) e o ácido linoleico (LA, ômega 6) que através de enzimas elongases e dessaturases são convertidos. O ALA é convertido em ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaenoico (DHA) e o LA para o ácido araquidônico (AA) (SANTOS ES, et al., 2018).

Estudos realizados a partir de 2015 identificaram que os ácidos graxos são capazes de aumentar o fluxo sanguíneo na artéria uterina e assim melhorar o aporte sanguíneo nesse vaso. Esse processo acontece porque, tanto o DHA e o EPA atuam também na redução da produção de metabólitos da prostaglandina E2 (pró-inflamatória); na diminuição da concentração de tromboxano A2 que é agregante plaquetário e vasoconstritor, na redução da formação de leucotrieno B4 (indutor da inflamação e da quimiotaxia e aderência de leucócitos), na maior concentração de tromboxano A3 que é um fraco agregante plaquetário e vasoconstritor, do incremento da prostaciclina PGI3 que também atua na vasodilatação e no bloqueio da agregação plaquetária e também do incremento de leucotrieno B5, que é também um fraco indutor de inflamação e agente quimiotático (RANI A, 2017; KEMSE N, et al., 2017; FERREDOONI B e JENABI E, 2014; BURCHACHOVI DI, et al., 2015).

Sendo assim, os ácidos graxos ômega-3 teriam ação crucial na fisiologia vascular, influenciando processos fisiológicos, incluindo o transporte de cálcio pelas membranas celulares, angiogênese, apoptose, proliferação celular e função das células imunológicas. A suposição de que o ômega 3 poderia reduzir a resistência vascular nas artérias uterinas, facilitando a placentação e, conseqüentemente, diminuindo a frequência de pré-eclâmpsia é teoricamente plausível, entretanto muitos estudos não conseguiram demonstrar na prática a redução da PE com uso de ômega 3. Acredita-se que a dosagem, o tempo de exposição, bem como a própria escolha do ômega possam ser fatores importantes nesse resultado aparentemente contraditório (BURCHACHOVI DI, et al., 2017; RANI A, 2017).

Baseados no exposto, propôs-se avaliar a resistência da artéria uterina em gestantes usuárias de ômega 3 associados ou não ao AAS e heparina.

MÉTODOS

Tratou-se de um ensaio clínico com quatro braços, não cego, randomizado, realizado com gestantes atendidas pelos serviços de Pré-natal de Alto Risco. A possibilidade de utilizar pacientes de dois serviços foi pela possibilidade de atendimento pelo mesmo coordenador da equipe e utilização de um prontuário de pré-natal padrão, conforme normas da FEBRASGO (FEBRASGO, 2014).

No Brasil houve 1707 casos de morte materna, sendo 619 casos na região sudeste, associados à gravidez, parto e puerpério (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Desta forma, considerou-se população alvo as gestantes do município de Juiz de Fora, de aproximadamente 6722 gestações. Considerando a frequência de pré-eclâmpsia de 8% em nossa região, a população alvo é aquela que desenvolve PE. Para um erro amostral de 5%, nível de confiança de 95%, seriam necessárias 169 gestantes.

Da anamnese foram colhidos dados relativos aos aspectos clínicos e epidemiológicos (gesta, partos, abortos, patologia de base, pressão arterial e peso). Para aferição da pressão arterial média (PAM) utilizou-se monitor de pressão arterial de braço. Após a mensuração da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), calculou-se a pressão arterial média (PAM), a partir da fórmula [(sistólica +2x diastólica): 3]. O ponto de corte utilizado foi de 90 mmHg (SILVA BG, et al., 2021).

Todas as pacientes realizaram pelo menos dois exames ultrassonográficos com doppler da artéria uterina. O primeiro exame com doppler foi realizado com 12 semanas, apenas para avaliar a inclusão da paciente no estudo. O segundo exame foi realizado entre 24-28 semanas de gestação tendo como objetivo a avaliação das artérias uterinas, através da técnica doppler. Para proporcionar homogeneidade na avaliação, os observadores seguiram critérios específicos de insonação arterial, delimitados para este estudo.

A paciente foi posicionada em decúbito dorsal, posição semissentada, em ângulo de 15° e 30° entre a mesma e a mesa de exame, evitando-se, deste modo, a compressão da veia cava. A seguir, foi realizada a formação das imagens e ao mapeamento Doppler. O transdutor foi colocado longitudinalmente na fossa ilíaca, de forma paralela a crista ilíaca e parede uterina, identificando os vasos ilíacos. Com um movimento sutil medialmente, identificou-se a artéria uterina em uma falsa imagem de cruz com a artéria ilíaca externa. A artéria uterina foi estudada a 1 a 2 cm desse ponto, através do índice de pulsatilidade e identificação de incisura uni ou bilateral. Os índices hemodinâmicos utilizados foram o índice de resistência (IR) e o índice de pulsatilidade (IP) das uterina (GADELHA COSTA A et. al., 2010). Considerou-se nos percentis 5, 50 e 95 os valores respectivamente 1,11; 1,68; 2,53 para o IP com 12 semanas. Para 22 semanas, considerou-se nos percentis 5, 50 e 95 foram 0,69, 1,00 e 1,47, respectivamente, valores esses já usados no protocolo do serviço.

Incluiu-se gestantes com fator de risco para PE, assim consideradas: Dois dados clínicos da anamnese positivos a partir dos critérios estabelecidos pelo NICE (2010) e *American college of obstetricians and gynecologists* (2015) como fatores de risco para pré-eclâmpsia (diabetes prévio, gestação de FIV, hipertensão arterial crônica, lúpus eritematoso sistêmico (LES), pré-eclâmpsia anterior, tabagismo, pré-eclâmpsia na mãe, IMC \geq 35, trombofilias adquiridas e/ou hereditárias).

Incluíram-se ainda aquelas com um dado clínico positivo da anamnese associado ao doppler da uterina alterado (IP ou IR \geq percentil 95 para a idade gestacional (IG)), um dado clínico positivo associado a PAM materna \geq 90 mmHg ou PAM materna \geq 90 mmHg + doppler das uterinas com IP ou IR \geq percentil 95 para a idade gestacional (IG), conforme **Quadro 1**.

Quadro 1 - Condições de inclusão no estudo considerando os dados clínicos, PAM materna e Doppler das artérias uterinas.

Dados clínicos	PAM materna	Doppler da artéria uterina
Diabetes prévio	PAM materna \geq 90 mmHg	IP ou IR \geq percentil 95 para a idade gestacional (IG)
Gestação pós FIV		
Hipertensão arterial crônica		
Lúpus eritematoso sistêmico e demais colagenoses		
Trombofilias – SAF		
Pré-eclâmpsia na mãe, IMC \geq 35,		
Condições de inclusão no estudo		
Dois dados clínicos presentes		
Um dado clínico presente + PAM alterada		
Um dado clínico presente + doppler alterado - IP > percentil 95 para a IG		
Doppler alterado - IP > percentil 95 para a IG + PAM alterada		

Legenda: FIV (Fertilização in vitro); SAF (Síndrome de anticorpo antifosfolípide), IMC (Índice de massa corporal), PAM (Pressão arterial média); IP (Índice de pulsatilidade). **Fonte:** Zimmermann JB, et al., 2021.

As medicações foram fornecidas para as pacientes mensalmente, de acordo com a patologia e necessidade de tratamento. As pacientes trombofílicas receberam heparina associada ao AAS (HAS) ou heparina associada ao AAS e ômega (HASO) e as não trombofílicas utilizaram o AAS isolado ou associado ao ômega (ASO). A escolha foi realizada através de randomização simples, utilizando uma lista impressa.

O ômega escolhido foi a associação de 400 mg de DHA e 100 mg de EPA. A paciente foi orientada a ingerir uma cápsula gelatinosa ao dia, preservando o horário. A dosagem do AAS foi 100 mg/dia com ingestão após jantar (Bed time). Utilizou-se a enoxaparina na dosagem profilática de 40 mg/dia. Casos que precisaram de dosagens maiores foram excluídos do estudo. O ômega (DHA e EPA) foram iniciados no mesmo período que o AAS (12-16 semanas) e a heparina quando identificado o saco gestacional intraútero. O AAS e ômega foram suspensos com 36 semanas e a heparina 24h antes do parto, conforme protocolo do serviço (ZIMMERMANN JB, et al., 2021).

Sendo assim, excluíram-se aquelas que não quiseram participar do estudo, aquelas cujos resultados de exames não ficaram disponíveis em tempo hábil e aquelas com necessidade de heparina maiores que as doses profiláticas. Não houve cegamento dos pesquisadores, apenas o serviço de imagem estava cegado, já que não foi informado qual a medicação utilizada pela usuária.

Os dados foram transmitidos para planilha eletrônica e processados em software Jamovi para IOS. A partir das variáveis estudadas foram produzidas tabelas compostas com frequência absoluta e relativa, onde foram calculadas medidas de posição, tendência central e dispersão. A existência de relação entre as variáveis foi definida pelo ANOVA, qui quadrado, exato Fischer, teste T ou Mann Whitney conforme a variável estudada, para as devidas comparações entre os grupos. Considerou-se $p < 0,05$.

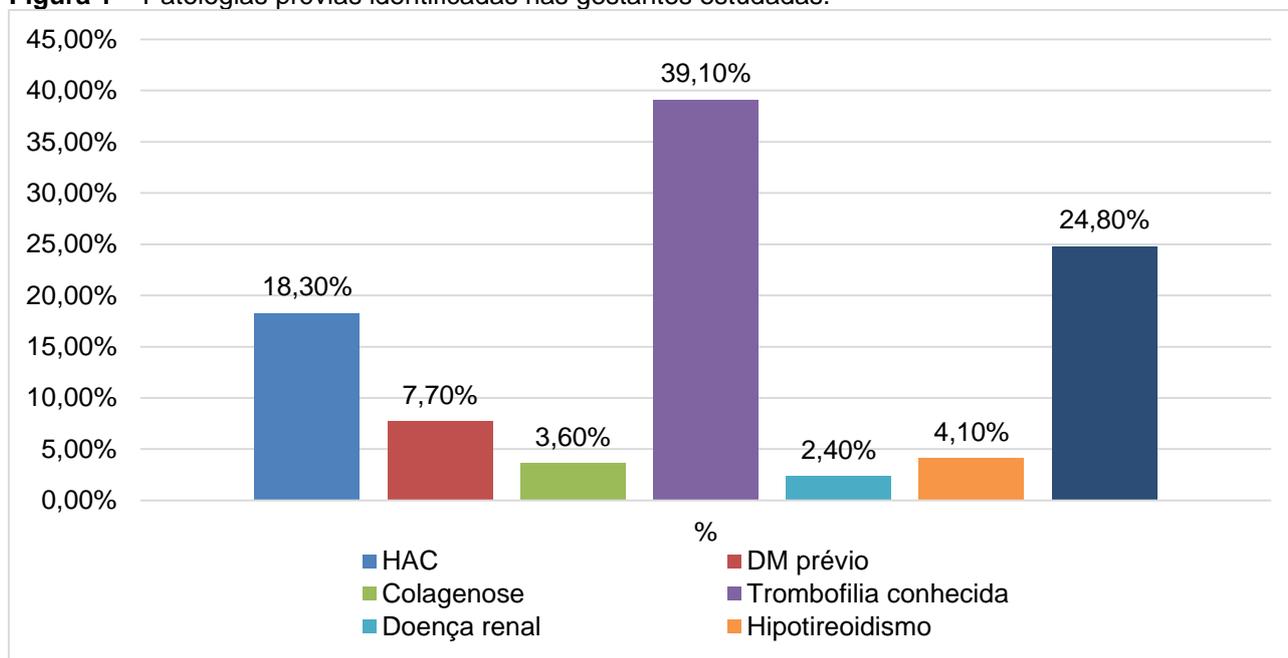
O projeto foi aprovado pela Comissão de ética sob o parecer número 83269318.4.1001.5119. O protocolo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

RESULTADOS

Foram estudadas 169 gestantes, com idade média de $33,2 \pm 5,53$ anos, média $2,36 \pm 1,42$ gestações, $0,74 \pm 0,93$ partos e $0,65 \pm 1,13$ abortos. Todas estas pacientes foram incluídas no estudo por apresentarem fator de risco para PE, conforme metodologia.

Em relação aos antecedentes clínicos identificaram-se 31 pacientes (18,3%) com hipertensão arterial crônica, 4 (2,4%) com doença renal prévia, 13 (7,7%) com diabetes prévio, 6 (3,6%) com colagenose e 7 (4,1%) tinham hipotireoidismo. Além disso, 66 gestantes (39,1%) tinham trombofilia conhecida. As demais não tinham patologia conhecida previamente. A **Figura 1** apresenta as principais patologias preexistentes das gestantes estudadas.

Figura 1 – Patologias prévias identificadas nas gestantes estudadas.



Legenda: HAC (Hipertensão arterial crônica); DM prévio (Diabetes mellitus prévio).

Fonte: Zimmermann JB, et al., 2021.

Em relação aos antecedentes obstétricos, a morte fetal anterior foi identificada em 20 gestantes (11,80%), a pré-eclâmpsia anterior em 20 pacientes (11,80%) e o diabetes gestacional em gestação anterior foi identificado em 53 pacientes (31,40%). Os dados do exame físico nos permitiram identificar uma pressão arterial média inicial de $92,2 \pm 15,5$ mmHg e uma pressão arterial final média de $101,0 \pm 15,9$ mmHg. A média de peso inicial foi de $77,2 \pm 19,7$ kg e a média de peso final foi de $89,0 \pm 21,4$ quilos.

Considerando a evolução desta gestação, identificaram-se 3 casos de CIUR (1,80%), 4 casos (2,4%) de aborto espontâneo, 1 caso (0,6%) de morte fetal intraútero. Não houve casos de DPP. As médias dos IR das uterinas direita e esquerda e do IP das uterinas direita e esquerda são apresentadas na **Tabela 1**, bem como os valores máximos e mínimos identificados.

Tabela 1 - Índice de Pulsatilidade e Índice de Resistência das artérias uterinas avaliadas através do *Doppler*.

Índices	Média	DP	Valor Máximo	Valor mínimo
IRAUD	0,60	0,22	1,79	0,25
IRAUE	0,61	0,15	1,15	0,20
MIR	0,60	0,16	1,23	0,25
IPAUD	1,04	0,42	2,28	0,31
IPAUE	1,02	0,50	3,61	0,30
MIP	1,03	0,43	2,94	0,41

Legenda: Índice de Pulsatilidade da artéria uterina direita – IPAUD; Índice de Pulsatilidade da artéria uterina esquerda – IPAUE; Índice de resistência da artéria uterina direita – IRAUD; Índice de resistência da artéria uterina esquerda – IRAUE; DP= desvio padrão; Índice médio de resistência das uterinas – MIR; Índice médio de pulsatilidade das uterinas – MIP.

Fonte: Zimmermann JB, et al., 2022.

O IP e IR foram associados ao tratamento realizado pela paciente. Observe que as pacientes foram divididas conforme a patologia de base em trombofílicas e não trombofílicas. Nas pacientes trombofílicas, não houve mudança nos índices de pulsatilidade e resistência quando o ômega foi associado ao tratamento ($p>0,05$), conforme **Tabela 2**. O mesmo ocorreu nas pacientes não trombofílicas, quando se associou o ômega ao AAS para a profilaxia de PE. Houve, inclusive, incremento da maioria dos índices, mas sem significância estatística ($p>0,05$).

Tabela 2 - Média dos Índices de resistência (IR) e índices de pulsatilidade (IP) das uterinas e sua associação com uso de AAS, ômega e heparina, considerando todas as pacientes.

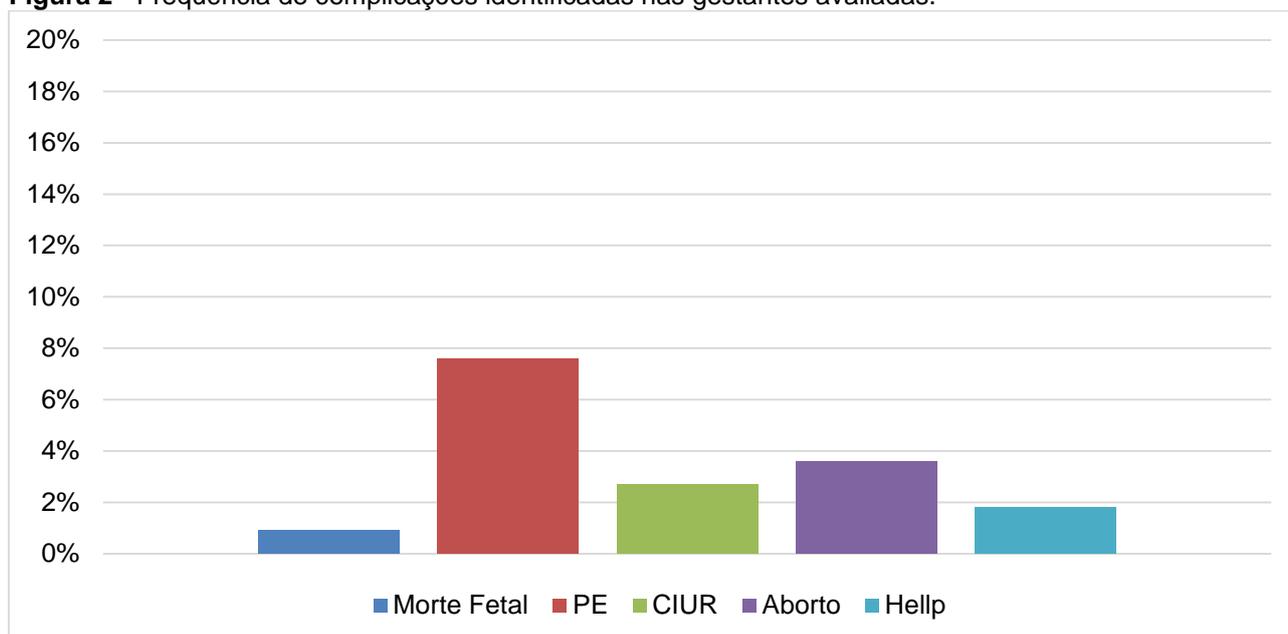
Tratamento	IRAUD	IRAUE	MIR	IPAUD	IPAUE	MIP
Pacientes não trombofílicas						
AAS	0,63 ± 0,22	0,59 ± 0,15	0,61±0,17	1,09± 0,45	0,96±0,49	1,03± 0,44
ASO	0,69 ± 0,30	0,69± 0,30	0,67±0,18	1,06± 0,45	1,11±0,74	1,09±0,57
Valor p	0,46	0,06	0,67	0,84	0,45	0,69
Pacientes trombofílicas						
HAS	0,55 ± 0,08	0,57 ± 0,08	0,56± 0,07	1,16 ± 0,34	1,13±0,29	1,14 ± 0,29
HASO	0,53 ± 0,11	0,57± 0,11	0,55±0,11	1,04 ± 0,41	1,13±0,38	1,07 ±0,36
Valor p	0,57	0,93	0,69	0,27	0,96	0,49

Legenda: Índice de Pulsatilidade da artéria uterina direita – IPAUD; Índice de Pulsatilidade da artéria uterina esquerda – IPAUE; Índice de resistência da artéria uterina direita – IRAUD; Índice de resistência da artéria uterina esquerda – IRAUE; DP= desvio padrão; Índice médio de resistência das uterinas – MIR; Índice médio de pulsatilidade das uterinas – MIP. AAS = AAS, ASO = AAS + ômega; HAS = Heparina + AAS; HASO = Heparina + AAS+ ômega.

Fonte: Zimmermann JB, et al., 2022.

As principais complicações identificadas foram pré-eclâmpsia (n=13; 7,6%), HELLP Síndrome (n=2; 1,8%), oligohidrânio (n=1; 0,9%) morte fetal (n=1; 0,9%), CIUR (n=3; 2,7%) e aborto (n=4; 3,6%). Não houve caso de DPP e nem de morte materna. Não houve associação entre essas complicações e a suplementação de ômega 3 ($p>0,05$). **Figura 2**. A pré-eclâmpsia precoce não foi identificada e todos os casos eram de pré-eclâmpsia tardia.

Figura 2 - Frequência de complicações identificadas nas gestantes avaliadas.



Legenda: CIUR (Crescimento intrauterino restrito); HELLp (Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia).

Fonte: Zimmermann JB, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A função placentária pode tornar-se prejudicada pela hipertensão, estresse oxidativo, trombofilias e, conseqüentemente, incidência de infartos. Pode-se dizer que os segmentos miometriais da circulação uteroplacentária sofrem hiperplasia grave e arteriosclerose devido à alta resistência e pressão periférica, fato que prejudica a placentação e leva à hipóxia, vasoespasmo e estresse oxidativo. O uso da ultrassonografia com doppler da artéria uterina permitiu prever essas alterações com base no aumento dos índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas, devido à não invasão trofoblástica no segmento miometrial das artérias espiraladas (ARTICO LG, et al., 2010; CORREA RR, et al., 2008; BATISTA AC, et al., 2019).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resistência vascular em gestantes suplementadas com ômega 3. Este suplemento foi adicionado ao tratamento de base da paciente (AAS ou heparina), de acordo com seu quadro clínico. As gestantes com trombofilia tiveram a heparina e AAS associados ao ômega e aquelas em uso de AAS, tiveram o ômega associado ao seu tratamento, de forma que foram formados 4 grupos na prática: AAS, AAS + ômega; Heparina + AAS; Heparina + AAS + ômega. A ideia inicial de incluir grupo apenas com heparina (H) e heparina + ômega (HO) não foi possível, pelo baixo número de casos. Desta forma, o ensaio clínico de 6 braços, passou a ser de 4 braços.

Os benefícios da aspirina têm sido amplamente atribuídos aos seus efeitos antiplaquetários porque reduz a produção de tromboxano A2, um potente metabólito pró-agregador via acetilação (inativação) da ciclooxigenase-1 (COX-1) (BLOCK RC, et al., 2021). O ASPRE verificou a importância da aspirina na redução da PE precoce (BATISTA AC, et al., 2019; ROLNIK DL, et al., 2017). Portanto, a suposição de que a associação do AAS com ômega poderia trazer resultados animadores nesta profilaxia estaria dentro do contexto da ação desses elementos. Entretanto, os IP e IR das uterinas não se mostraram diferentes com a suplementação de ômega ao AAS. Muito pelo contrário, nas pacientes não trombofílicas, a maioria dos índices das artérias uterinas aumentou na vigência do ômega, embora sem significância estatística. Estes dados são contraditórios à fisiologia do ômega 3 (BURCHAKOV DI, et al., 2017; BATISTA AC, et al., 2019).

Entretanto, estas aparentes contradições poderiam ser explicadas pela curva do ômega que parece ter a forma de U; assim, doses baixas ou altas podem enfraquecer a ação anti-inflamatória do ômega. Além disso, a associação com aspirina pode alterar o bloqueio da CO. Block RC, et al. (2021) verificaram que os ácidos

graxos n-3 e a aspirina afetam a biologia da ciclooxigenase (CO), de forma que a aspirina acetila e inativa a CO, enquanto o EPA pode substituir o ácido araquidônico como substrato da ciclooxigenase e, assim, produzir tromboxano A3, um isômero de tromboxano relativamente inativo.

Esses autores identificaram os níveis de EPA e DHA dos glóbulos vermelhos e plasma (índice de ômega 3) como o cerne da questão. Verificou-se que o ômega-3 do músculo cardíaco aumentou com o incremento do índice de ômega-3, de forma que esse índice tem sido associado a um menor risco de eventos cardiovasculares. A ingestão de aspirina isoladamente (em comparação com o não uso de aspirina) foi associada a uma taxa de risco de mortalidade por todas as causas de 1,2 (IC 95%: 1,0, 1,5; $p = 0,052$). Para a suplementação de ômega, entretanto, havia um padrão diferente para aqueles que tomavam aspirina. Nesses indivíduos, o risco para a maioria dos desfechos estava relacionado ao Índice Ômega-3. A taxa de risco para eventos cardiovasculares naqueles que tomavam aspirina versus aqueles que não tomavam aspirina, mas com índice ômega-3 entre 4,2% e 4,9% foi de 2,8 ($p=0,0002$), assim a incidência de efeitos cardiovasculares totais foi de 17,3% naqueles que usaram aspirina e 7,3% nos que não usaram aspirina, quando o Índice de ômega 3 foi entre 4,2-4,8 (BLOCK RC, et al., 2021).

O mesmo grupo de pesquisadores, mostrou que os níveis plasmáticos de EPA+DHA foram significativamente associados aos efeitos da aspirina na função plaquetária induzida por ácido lisofosfático (LPA) e difosfato de adenosina (ADP) de maneira não linear. Sendo assim, neste intervalo de DHA (106 ± 48 mg/L) e de EPA (13 ± 7 mg/L) não houve alteração no LPA, mas níveis mais altos ou mais baixos, alteraram o LPA, responsável pela agregação plaquetária. Esses dados são consistentes com a modificação da ativação plaquetária do LPA por lipídios específicos e apoiam a modificação dos efeitos da aspirina no metabolismo lipídico e, na função plaquetária, dependendo dos níveis de EPA+DHA (BLOCK RC, et al., 2014).

Em 2017, outro estudo, identificou que o ambiente aterogênico melhorou com o tratamento com aspirina apenas naquelas pessoas com status de ômega-3 específico – enquanto aqueles com status plasmático de ômega-3 mais alto ou mais baixo não se beneficiaram da aspirina. Dessa forma, esses achados corroboram com os resultados identificados nesse estudo, já que a associação de aspirina e ômega não determinou a redução dos IR e IP. Sendo assim, poder-se-ia supor que o nível do ômega plasmático seja o responsável por esses resultados, mas não fizemos dosagem de ômega no plasma das gestantes, o que impede essa conclusão.

Outro dado importante, é o metabolismo placentário. Pode-se dizer que na pré-eclâmpsia, o comprometimento da vascularização placentária limita o transporte eficiente de nutrientes e oxigênio ao feto. Sendo assim, nesse período, a conversão de ácido alfa-linolênico (ALA) em DHA e EPA estaria prejudicada. Vários estudos apontam para uma regulação negativa da capacidade de transportar lipídios na placenta de gestantes pré-eclâmpicas e uma capacidade reduzida de sintetizar DHA a partir de ALA no tecido placentário. Sendo assim, o ponto crucial é se a suplementação materna é capaz de compensar esse déficit regulando positivamente o transporte, a síntese ou a transferência de ácidos graxos ômega-3 e se a suplementação no pré-natal incrementa os níveis de ômega 3 no sangue de cordão umbilical. Atualmente, não se sabe se os níveis de DHA no sangue do cordão umbilical respondem ao aumento da ingestão alimentar durante a pré-eclâmpsia (WADHWANI N, et al., 2014; RANI A, et al., 2015; DEVARSHI PD, et al., 2019).

Alguns estudos mostraram que o DHA previne a apoptose placentária; portanto, reduziria a pré-eclâmpsia, pois acredita-se que o DHA isolado seja mais eficaz como medicamento antioxidante e anti-inflamatório do que sua associação com EPA (WIETRAK E, et al., 2015; ZHANG YP, et al., 2018). A suplementação de gestantes com ômega 3 parece estar associada ao aumento da concentração placentária de DHA, mas não ao aumento do EPA placentário. Este achado sugere que os níveis placentários de EPA podem ser regulados independentemente dos níveis maternos, fato que leva a diferenças na captação, acúmulo ou transferência desses ácidos graxos para a placenta (KEELAN JÁ, et al., 2015). Neste estudo, o incremento de 500 mg de ômega 3 diariamente, não reduziu os IP e IR das artérias uterinas. A frequência de PE neste estudo foi de 7,6% compatível com a frequência de PE em nossa região (ZIMMERMANN JB, et al., 2021).

A dose utilizada é uma questão importante, especialmente por causa da curva em U que o ômega faz. Neste estudo, a dose utilizada foi de 400 mg de DHA + 100 mg de EPA e não foi realizada a avaliação da

concentração plasmática de ômega. Sendo assim, isso poderia justificar a não redução dos IR e IP em gestantes usuárias de ASO, pois talvez os ácidos graxos estivessem em nível plasmático inadequado para a neutralização da CO (OLAFSDOTTIR A, et al., 2006; ALLAIRE J, et al., 2017, BATISTA AC, et al., 2019; BLOCK RC, et al., 2014; BLOCK RC, et al., 2017; BLOCK RC, et al., 2021).

Mais um aspecto que merece ser considerado é o tipo de pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia precoce e tardia apresentam fisiopatologias diferentes e os estudos vem demonstrando o papel do ômega neste aspecto. Estudo experimental identificou que a suplementação com ácidos graxos reduziu a PA diastólica, apenas no grupo de pré-eclâmpsia tardia, mas não na pré-eclâmpsia precoce, o que sugere a necessidade de regime de suplementação diferencial para os dois subtipos de pré-eclâmpsia (KASTURE V, et al., 2020). Neste estudo, todos os casos foram de PE tardia, identificadas em 7,6% dos casos.

Finalmente, realizou-se a associação de heparina+ AAS + ômega (HASO) nas pacientes trombofílicas, que tinham indicação para uso de AAS + Heparina (HAS). Não houve alteração entre os IR e IP quando se associou o ômega ($p>0,05$). MC Laughlin K, et al. (2018) avaliaram os efeitos da heparina in vitro em mulheres grávidas com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia e descobriram que o soro de pacientes de alto risco prejudicava as células endoteliais angiogênicas e aumentava a transcrição de PIGF-1 e PIGF-2 em comparação com o soro de controles de baixo risco. Sendo assim, estes autores concluíram que HBPM ajuda a melhorar a função endotelial materna em mulheres grávidas com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia, provavelmente devido ao aumento da biodisponibilidade dos fatores de crescimento placentários, entretanto, a prescrição de heparina não é recomendada em gestantes para a profilaxia de PE, exceto nas gestantes trombofílicas (ZIMMERMANN JB, et al., 2021).

CONCLUSÃO

Pode-se dizer que a associação aspirina + ômega (ASO) e heparina + aspirina + ômega (HASO) não se mostraram benéficas quando comparadas a não suplementação do ômega. Portanto, não se pode recomendar seu uso rotineiro na prática obstétrica para a prevenção de pré-eclâmpsia. Considerando o papel bem estabelecido da aspirina nesta profilaxia, sugere-se que os serviços foquem nessa prescrição. Nas pacientes trombofílicas, mantem-se a prescrição de HAS, quando necessário, conforme protocolo do serviço. Entretanto, nossos resultados apoiam a necessidade de pesquisa futura, incluindo ensaios clínicos de diferentes doses de aspirina de acordo com diferentes níveis sanguíneos de EPA e DHA. Um foco apenas em EPA e DHA em estudos futuros traz benefício, porque a prescrição de cada componente isolado poderia ajudar na compreensão do metabolismo placentário individual desses elementos em pacientes normais e pré-eclâmpicas.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Committee Opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2015; 126: e25–e27.
2. ALLAIRE J, et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: The Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am J Clin Nutr*, 2016; 104: 280-287.
3. ARTICO LG, et al. Alterações histopatológicas em placentas humanas relacionadas às síndromes hipertensivas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, 2009; 31(1): 10-16.
4. BATISTA AC, et al. The Role Played by Salicylic Acid and Omega 3 in the Placental Vascular Resistance Mechanism: A Pilot Stud. *Clinics in Mother and Child Health*, 2019;16(4):1-7.
5. BLOCK RC, et al. Aspirin and omega-3 fatty acid status interact in the prevention of cardiovascular diseases in Framingham Heart Study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2021; 169: 102283.
6. BLOCK RC, et al. Effects of aspirin in combination with EPA and DHA on HDL-C cholesterol and ApoA1 exchange in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2017; 126: 25-31.
7. BLOCK RC, et al. Effects of low-dose aspirin and fish oil on platelet function and NF-kappa B in adults with diabetes mellitus. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 2013; 89(1): 9-18.
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância de Óbitos maternos. 2015. Disponível online: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidem_obito_materno.pdf. Acessado em: 22 de agosto de 2021.

9. BURCHAKOV DI, et al. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Preeclampsia: Trials Say “No,” but Is It the Final Word? *Nutrients*, 2017; 15(9): e1364.
10. CORRÊA RR, et al. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of hypertensive syndromes in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2008; 277(3): 201-6.
11. DEVARSHI PP. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutrients*, 2019; 11(5): 1107.
12. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Manual de Assistência Pré-natal. 2014. Disponível em: https://www.abenforj.com.br/site/arquivos/manuais/304_Manual_Pre_natal_25SET.pdf. Acessado em: 22 de agosto de 2021.
13. FERREDOONI B e JENABI E. The use of omega 3 on pregnancy outcomes: a single-center study. *J Park Med Assoc*, 2014; 64(12): 1363-5.
14. GADELHA COSTA A, et al. Índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro e segundo trimestres de gestações normais. *Radiol Bras*, 2010; 43(3): 161–165.
15. KEMSE N, et al. Maternal Micronutrients, Omega-3 Fatty Acids and Gene Expression of Angiogenic and Inflammatory M Markers in Pregnancy Induced Hypertension Rats. *Arch Med Res*, 2017; 48(5): 414-22.
16. MCLAUGHLIN K et al. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? *Br J Clin Pharmacol*, 2018; 84(4): 673-78.
17. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). 2010. Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/guidance-hypertension-in-pregnancy-pdf>. Acessado: 22 de abril de 2015.
18. OLAFSDOTTIR A, et al. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 2006; 113(3): 301-309.
19. POON LC, et al. Effect of Aspirin in Prevention of Preterm Preeclampsia in. *Am J Obstet Gynecol*, 2017; 217(5): 585.e1-585.e5.
20. RANI A, et al. Differential regional fatty acid distribution in normotensive and preeclampsia placenta. *BBA Clin*, 2015; 4: 21–6.
21. RANI A, et al. Omega 3 fatty acids ad risk of preeclampsia. *Lipid Techonology*, 2017; 29(5): 47–51.
22. ROBERGE S, et al. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol*, 2018; 218(3): 287-93.
23. ROLNIK DL, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017; 377: 613-22.
24. SANTOS ES, et al. Uso de ácidos graxos poli-insaturados durante a gestação: Um estudo bibliográfico. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*, 2018; 11(1): e218.
25. SILVA BG, et al. Rastreo da pré-eclâmpsia utilizando as características maternas e a pressão arterial média de gestantes. *Revista de Enfermagem atual In Derme*, 2021; 95 (34): e021083.
26. WADHWANI N, et al. Altered maternal proportions of long chain polyunsaturated fatty acids and their transport leads to disturbed fetal stores in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*, 2014; 91: 21–30.
27. WIETRAK E, et al. Effect of docosahexaenoic acid on apoptosis and proliferation inthe placenta: Preliminary Report. *Biomed Res Int*, 2015; 2015: 482785.
28. ZHANG YP, et al. Send to DHA, EPA and their combination at various ratios differently modulated Aβ25-35-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018;136: 85-94.
29. ZIMMERMANN JB. Gestação de Alto Risco: do pré-natal ao puerpério. Curitiba. Ed CRV, 880p.