

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

Taciana Maia de Sousa

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PRÉ-NATAL DE ÔMEGA-3 NOS SINTOMAS
DEPRESSIVOS MATERNS, DESENVOLVIMENTO E COMPORTAMENTO
INFANTIL ATÉ OS SEIS MESES DE VIDA**

Belo Horizonte, 2021

Taciana Maia de Sousa

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PRÉ-NATAL DE ÔMEGA-3 NOS SINTOMAS
DEPRESSIVOS MATERNOS, DESENVOLVIMENTO E COMPORTAMENTO
INFANTIL ATÉ OS SEIS MESES DE VIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Dra. Luana Caroline dos Santos.

Belo Horizonte, 2021

Sousa, Taciana Maia de.
S725e Efeito da suplementação pré-natal de ômega-3 nos sintomas depressivos maternos, desenvolvimento e comportamento infantil até os seis meses de vida [manuscrito]. / Taciana Maia de Sousa. - - Belo Horizonte: Data da defesa.
112 f.: il.
Orientador (a): Luana Caroline dos Santos.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ácidos Graxos Ômega-3. 2. Gravidez. 3. Período Pós-Parto. 4. Nutrição Materna. 5. Depressão Pós-Parto. 6. Comportamento Infantil. 7. Desenvolvimento Infantil. 8. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. 9. Dissertação Acadêmica. I. Santos, Luana Caroline dos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WA 18.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PRÉ-NATAL DE ÔMEGA-3 NOS SINTOMAS
DEPRESSIVOS MATERNOs, DESENVOLVIMENTO E COMPORTAMENTO INFANTIL ATÉ OS SEIS MESES DE VIDA.

TACIANA MAIA DE SOUSA

Tese de doutorado defendida às 08:30hs do dia 30 de julho de 2021, como requisito parcial para obtenção do grau de doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente e aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelas seguintes Professoras Doutoradas: Luana Caroline dos Santos – Orientadora (UFMG) Mariana Santos Felisbino Mendes (UFMG), Janaína Matos Moreira (UFMG), Sarah Aparecida Vieira Ribeiro (UFV) e Laís Bhering Martins (The University of Texas Health Science).

Belo Horizonte, 30 de julho de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Luana Caroline dos Santos, Professora do Magistério Superior**, em 30/07/2021, às 13:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Santos Felisbino Mendes, Professora do Magistério Superior**, em 30/07/2021, às 13:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, Usuário Externo**, em 30/07/2021, às 14:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Janaina Matos Moreira, Professora do Magistério Superior**, em 30/07/2021, às 17:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laís Bhering Martins, Usuário Externo**, em 02/08/2021, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0864946** e o código CRC **1DA138CF**.

DEDICATÓRIA

*Este trabalho é dedicado à minha doce e
invencível mãe.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à vida, por ter despertado em mim o amor pela ciência e por possibilitar a realização de um trabalho idealizado com tanto carinho.

Aos meus pais e irmãos, pelo amparo durante esta jornada e apoio em todas as decisões. Agradeço especialmente a minha irmã Bianca, por sonhar junto comigo, e possibilitar a realização desses sonhos.

À minha orientadora Luana por embarcar comigo neste desafio, sem poupar esforços para que pudéssemos chegar até aqui. Sua sensibilidade, cuidado e competência me surpreendem a cada dia e eu sou infinitamente grata por ter sua parceria.

Aos membros do NEANC, por todo aprendizado compartilhado, e por serem um apoio constante em minha jornada acadêmica. Agradeço em especial à Larissa, Aline Elizabeth, Cristianny e Rafaela pela amizade e companheirismo.

À Deborah e Ariene, que além de grandes amigas, contribuíram de forma inestimável para a condução deste trabalho.

Agradeço às minhas alunas de iniciação científica Aline Silva, Aline Souza, Maria Júlia, Giovana e Karina por todo trabalho durante a coleta de dados, e à Cláudia pela parceria na condução do projeto.

À toda equipe do Instituto Jenny de Andrade Faria, especialmente as enfermeiras obstétricas Adriane e Leydiane, pela dedicação e ensinamentos compartilhados, e ao Dr. Gabriel pelo acolhimento e suporte.

À Dra. Gislene, pelo apoio profissional às mães em situação de depressão, e às professoras Camila Kummel e Maria José Paiva pela parceria nas análises bioquímicas.

Agradeço à Ana Maria Rodrigues e à Laís Bhering pela troca e discussões enriquecedoras, e às professoras Janaína Moreira, Paula Horta e Mariana Felisbino pelas contribuições valiosas no exame de qualificação.

Às amigas que, em tempos tão difíceis, foram essenciais para que eu conseguisse seguir adiante, em especial à Luma, Thayana, Lourdes, Sara, Érica, Rafael, Dennes e Sérgio, pela disponibilidade e afeto constantes.

Ao Ramon pelo carinho e cumplicidade.

Ao programa de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade, à CAPES pela concessão da bolsa de estudos e ao CNPq pelo financiamento desta pesquisa.

À todas as mães que se disponibilizaram a participar deste estudo com seus filhos, sem vocês esse trabalho não seria possível.

Muito obrigada!

RESUMO

SOUSA, T. M. **Efeito da suplementação pré-natal de ômega-3 nos sintomas depressivos maternos, desenvolvimento e comportamento infantil até os seis meses de vida.** 2021. 121f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação pré-natal de ômega-3 nos sintomas depressivos maternos, desenvolvimento e comportamento infantil até os seis meses de vida. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego conduzido com 60 gestantes de risco habitual, adultas, entre 22 e 24 semanas gestacionais. As participantes foram randomizadas em grupo controle (n=30) e intervenção (n=30) e submetidas à suplementação com placebo (óleo de oliva) ou ômega-3 (1440mg ácido docosahexaenoico + 260mg ácido ecosapentaenoico) até o final da gestação. Ambos os grupos foram avaliados mensalmente quanto à antropometria (peso e altura), consumo alimentar (recordatório de 24 horas) e sintomas depressivos (*Edinburgh Postnatal Depression Scale*). Após o parto, as mulheres e seus filhos foram avaliados via entrevista telefônica em 2 semanas, 1 mês, 4 meses e 6 meses. Para as mulheres foram avaliadas antropometria, consumo alimentar e sintomas depressivos, e para as crianças o desenvolvimento e comportamento infantil (*The Survey of Well-being of Young Children*). As Equações de Estimativas Generalizadas foram adotadas para análises de medidas repetidas considerando a interação grupo-tempo. **Resultados:** Na linha de base, gestantes com sintomas depressivos apresentaram maior percentual de ingestão excessiva de ácidos graxos totais, além de relação ômega-6/ômega-3 acima da recomendação, quando comparadas àquelas sem sintomas depressivos. Após a suplementação com ômega-3, não houve diferença entre os grupos no escore de depressão na gestação ou pós-parto. Ambos os grupos apresentaram redução no escore de depressão ao longo do tempo, sendo observada uma redução mais precoce no grupo ômega-3. Para o desenvolvimento infantil, a comparação entre os grupos não indicou diferenças significativas, contudo, quando comparado ao primeiro mês, o grupo ômega-3 teve um aumento na pontuação de marcos do desenvolvimento no quarto e no sexto mês de vida. Em relação ao comportamento infantil, não foram encontradas diferenças entre os grupos para os escores de irritabilidade e inflexibilidade, no entanto, escores mais elevados para dificuldade com a rotina foram observados no grupo placebo quando comparados ao ômega-3 até o sexto mês. **Conclusão:** A ingestão de ácidos graxos totais e a relação ômega-6/ômega-3 da dieta de gestantes se associou aos sintomas depressivos na linha de base. Após a intervenção, o ômega-3 favoreceu uma redução mais precoce do escore de depressão, embora sem diferenças significativas entre os grupos, além de menor dificuldade com a rotina entre filhos de mães suplementadas. Tais resultados podem indicar um impacto positivo da ingestão pré-natal de ômega-3, contudo, ainda não permitem estabelecer uma recomendação para a suplementação habitual desse nutriente na gestação direcionada à prevenção da depressão materna e promoção do desenvolvimento infantil.

Palavras-chave: ácidos graxos ômega-3; gravidez; período pós-parto; nutrição materna; depressão pós-parto; comportamento infantil; desenvolvimento infantil; ensaio clínico controlado randomizado.

ABSTRACT

SOUSA, T. M. **Effect of antenatal supplementation with omega-3 on maternal depressive symptoms, child development and behavior during the first six months of life.** 2021. 121f. Thesis (Doctor's Degree in Health Sciences) – Medical School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

Objective: To evaluate the effect of antenatal supplementation with omega-3 on maternal depressive symptoms, child development and behavior up to six months. **Methods:** Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial conducted with 60 low-risk adult pregnant women between 22 and 24 gestational weeks. The participants were randomized into control group (n=30) and intervention group (n=30) and submitted to supplementation with 2000 mg of placebo (olive oil) or omega-3 (1440mg docosahexaenoic acid + 260mg eicosapentaenoic acid) until the end of pregnancy. Both groups were monthly assessed for anthropometry (weight and height), food consumption (24-hour recall) and depressive symptoms (Edinburgh Postnatal Depression Scale). After delivery, women and their children were assessed via telephone interview at 2 weeks, 1 month, 4 months and 6 months. For women, anthropometry, food consumption and depressive symptoms were evaluated, and for children, development and behavior (The Survey of Well-being of Young Children). The Generalized Estimating Equations were adopted for repeated measures analysis considering a group-time interaction. **Results:** At baseline, pregnant women with depressive symptoms had a higher prevalence of excessive intake of total fatty acids, in addition to an omega-6/omega-3 ratio above the recommendation, when compared to those without depressive symptoms. After omega-3 supplementation, there was no difference between groups in the depression score during pregnancy or postpartum. Both groups showed a reduction in the depression score over time, with an earlier reduction in the omega-3 group. For child development, the comparison between the groups did not indicate significant differences, however, when compared to the first month, the omega-3 group had an increase in the score of developmental milestones in the fourth and sixth months of life. Regarding child behavior, no differences were found between groups for irritability and inflexibility scores, however, higher scores for difficulty with routine were observed in the placebo group up to the sixth month. **Conclusion:** The intake of total fatty acids and the dietary omega-6/omega-3 ratio of pregnant women was associated with depressive symptoms at baseline. After the intervention, omega-3 led to an earlier reduction in the depression score, although without significant differences between the groups, less difficulty with the routine. Such results may indicate a positive impact of antenatal omega-3 intake, however, the results do not allow to establish a recommendation for the usual supplementation of omega-3 during pregnancy to prevent maternal depression and promote child development.

Keywords: omega-3 fatty acids; pregnancy; postpartum period; maternal nutrition; postpartum depression; child behaviour; child development; randomized controlled trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Métodos

Figura 1. Resumo das avaliações realizadas no período gestacional e pós-parto..... 41

Figura 2. Gráfico para monitoramento da evolução ponderal em gestantes..... 43

Artigo Original 2

Figure 1. Diagram of trial follow-up..... 78

Figure 2. Comparison within groups for differences between baseline (G1) and following times..... 81

Artigo Original 3

Figure 1. Parts of the Survey of Well-being of Young Children (SWYC) questionnaire used in the trial..... 94

Figure 2. Diagram of trial follow-up..... 95

LISTA DE QUADROS

Referencial Teórico

Quadro 1. Principais ácidos graxos do grupo ômega-3 e suas fontes alimentares.....	25
Quadro 2. Recomendação diária mínima de ômega-3 segundo o <i>Institute of Medicine</i> e a <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>	26
Quadro 3. Quantidade e classificação do ômega-3 presente nos alimentos.....	28

Métodos

Quadro 4. Cálculo amostral segundo os objetivos específicos do estudo.....	42
Quadro 5. Pontos de corte de classificação do IMC para adultos.....	43
Quadro 6. Composição das cápsulas (1000mg) ofertadas aos grupos placebo e ômega-3.....	46
Quadro 7. Principais variáveis do estudo e testes estatísticos utilizados.....	49

LISTA DE TABELAS

Artigo Original 1

Table 1. Characteristics of the sample according to presence of depressive symptoms.....	63
Table 2. Adequacy of energy, fatty acids and cholesterol intake according to presence of depressive symptoms.....	64
Table 3. Prevalence Ratio (PR) estimated through Poisson regression for association between depressive symptoms and fatty acids, omega-6/omega-3 ratio and cholesterol intake.....	65

Artigo Original 2

Table 1. Characteristics of omega-3 and placebo groups at baseline (G1).....	79
Table 2. Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) comparison between groups over time according to Generalized Estimating Equation (GEE) models.....	80

Artigo Original 3

Table 1. Maternal characteristics before intervention according to group.....	96
Table 2. Child characteristics at birth according to group.....	97
Table 3. Evolution of breastfeeding practice according to group during the first six months of life.....	98
Table 4. Intragroup and between groups comparison of child development and behavior according to linear Generalized Estimating Equation (GEE) models.....	99

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGP	-	Ácidos Graxos Poliinsaturados
AGS	-	Ácidos Graxos Saturados
AGT	-	Ácidos Graxos Trans
AI	-	<i>Adequate Intake</i>
ALA	-	<i>Alpha-linolenic Acid</i>
BMI	-	<i>Body Mass Index</i>
BPSC	-	Lista de Sintomas do Bebê
BSID-II	-	<i>Bayley Scales Of Infant Development-II</i>
CAPES	-	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CI	-	<i>Confidence Interval</i>
CNPq	-	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONSORT	-	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	-	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DHA	-	<i>Docosahexaenoic Acid</i>
EDTA	-	<i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>
EER	-	<i>Estimated Energy Requirement</i>
EPA	-	<i>Eicosapentaenoic Acid</i>
EPDS	-	<i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i>
FAO	-	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
GEE	-	<i>Generalized Estimating Equations</i>
HC	-	Hospital das Clínicas
IC	-	Intervalo de Confiança
IJAF	-	Instituto Jenny de Andrade Faria
IMC	-	Índice de Massa Corporal
IOM	-	<i>Institute of Medicine</i>
MS	-	Ministério da Saúde
NEE	-	Necessidade Energética Estimada
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
PHPN	-	Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento
PPSC	-	Lista de Sintomas Pediátricos
PR	-	<i>Prevalence Ratio</i>
PUFA	-	<i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
R24h	-	Recordatório de 24 horas
ReBec	-	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RP	-	Razão de Prevalência
SBC	-	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SD	-	<i>Standard Deviation</i>

SE	-	<i>Standard Error</i>
SFA	-	<i>Saturated Fatty Acids</i>
SPSS	-	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STD	-	Ácido Estearidônico
SUS	-	Sistema Único de Saúde
SWYC	-	<i>Survey of Well-being of Young Children</i>
TDAH	-	Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	-	Transtorno do Espectro Autista
TEI	-	<i>Total Energy Intake</i>
TFA	-	<i>Trans Fatty Acids</i>
UFMG	-	Universidade Federal de Minas Gerais
VET	-	Valor Energético Total
WHO	-	<i>World Health Organization</i>

APRESENTAÇÃO

Esta tese compõe-se de uma introdução com suas respectivas referências no padrão Vancouver e uma revisão da literatura que trata dos achados principais sobre a temática em questão seguida pelas referências utilizadas. A seção de objetivos e os métodos do estudo, com suas respectivas referências, complementam o material. Em seguida, encontram-se os resultados e discussão apresentados no formato de três artigos originais: “*Dietary fatty acids, omega-6/omega-3 ratio and cholesterol intake associated with depressive symptoms in low-risk pregnancy*”; “*Effect of antenatal omega-3 supplementation on maternal depressive symptoms from pregnancy to 6 months postpartum: a randomized double-blind placebo-controlled trial*”; e “*Does antenatal supplementation with omega-3 affect child development and behavior during the first six months of life? A randomized double-blind placebo-controlled trial*” formatados conforme as normas das revistas de interesse. Por fim, estão as considerações finais do trabalho, além dos apêndices e anexos. Tal formato atende às diretrizes da resolução 03/2010, de 05 de fevereiro de 2010 do Colegiado de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Referências bibliográficas.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1. Atenção à saúde da gestante.....	20
2.2. Nutrição durante a gestação.....	21
2.3. Sintomas depressivos maternos.....	22
2.4. Ômega-3 na saúde materna e infantil.....	24
2.5. Desenvolvimento e comportamento infantil.....	29
2.6. Referências bibliográficas.....	31
3. OBJETIVOS.....	38
3.1. Objetivo Geral.....	38
3.2. Objetivos Específicos.....	38
4. MÉTODOS.....	40
4.1. Local do estudo.....	40
4.2. Delineamento, critérios de inclusão e amostragem.....	40
4.3. Avaliação na gestação.....	42
4.4. Intervenção nutricional.....	46
4.5. Avaliação pós-parto.....	47
4.6. Análises estatísticas.....	48
4.6. Aspectos éticos.....	49
4.7. Referências bibliográficas.....	50
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
5.1 Artigo Original 1.....	54
5.2 Artigo Original 2.....	66
5.3 Artigo Original 3.....	82
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101
ANEXOS.....	105
APÊNDICES.....	112

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Ações que propiciem a melhoria do cuidado da população feminina, maioria no país e principais usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS), são extremamente relevantes, em especial durante o ciclo gravídico-puerperal, devido a diversas adaptações que ocorrem no organismo da mulher para o desenvolvimento do feto e lactação¹. Tais adaptações implicam em uma íntima relação entre a saúde materna e infantil, haja vista que a criança receberá os nutrientes necessários para o seu crescimento e desenvolvimento através da mãe, da gestação até a amamentação¹.

A prática do aleitamento materno de forma exclusiva até os seis meses de vida, e de maneira complementada até dois anos ou mais, promove a nutrição ideal para o crescimento infantil e favorece o desenvolvimento cognitivo e a maturação dos sistemas imunológico e gastrointestinal². Contudo, dados nacionais estimam que apenas 45,7% das crianças menores de seis meses mantenha o aleitamento materno exclusivo³, e o desmame precoce pode ser atribuído a diversos fatores, como a necessidade de retorno da mulher ao trabalho e dificuldades relacionadas à saúde mental materna⁴⁻⁶.

Durante o ciclo reprodutivo, a mulher se torna mais suscetível a agravos mentais devido às múltiplas mudanças acarretadas pela chegada de um filho ao núcleo familiar e alterações físicas e hormonais impostas durante a gestação e após o parto⁷. Uma revisão sistemática realizada no Brasil aponta que a prevalência de depressão pós-natal pode chegar a 19%, no entanto, 50% dos casos não são diagnosticados e somente 25% recebem o tratamento adequado⁸.

Uma das principais consequências adversas dos sintomas depressivos maternos é o enfraquecimento do vínculo mãe-filho, essencial para o estabelecimento da amamentação e adequado cuidado com a saúde da criança⁹. Como consequência, a depressão pós-natal pode contribuir para o desmame e prejudicar o crescimento e desenvolvimento infantil^{9,10}. Estudos mostram que crianças nascidas de mulheres com sintomas depressivos apresentam maior risco de crescimento inadequado nos primeiros anos de vida^{10,11}. Ademais, mulheres com depressão pós-parto tendem a não interagir ou estimular seus filhos de forma satisfatória, especialmente em casos de depressão severa, o que pode prejudicar o desenvolvimento e comportamento infantil¹².

Estudos prévios têm buscado associar fatores nutricionais maternos à ocorrência de sintomas depressivos no pós-parto, como a suplementação de ácido fólico, vitamina B12 e ômega-3^{13,14}. Dentre tais fatores, o ômega-3, que constitui uma família de ácidos graxos essenciais, tem ganhado maior atenção nas investigações atualmente¹⁴. Os principais ácidos graxos ômega-3 são os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), que apresentam diversos benefícios para a saúde descritos na literatura¹⁵.

No contexto da saúde mental, o DHA se destaca por influenciar diretamente nas propriedades biofísicas das membranas neurais, e ter sua eficácia comprovada na prevenção e tratamento de agravos como a depressão e a bipolaridade¹⁶⁻¹⁸. Alguns estudos indicam ainda que os sintomas depressivos maternos podem estar associados a menor ingestão e níveis séricos de DHA, e que sua suplementação durante a gestação poderia reduzir o risco de depressão materna^{19,20}.

No feto, o ômega-3 é encontrado em diferentes membranas celulares, estando concentrado principalmente no cérebro, e desempenha um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central²¹. O acúmulo de DHA no tecido cerebral começa durante o período intrauterino, por volta do segundo trimestre gestacional, quando o neurodesenvolvimento se acelera²¹⁻²³. Por esse motivo, a deficiência de DHA em gestantes pode limitar o neurodesenvolvimento infantil²², sendo importante a garantia da ingestão adequada de ômega-3 no período pré-natal.

Apesar dos ácidos graxos ômega-3 serem encontrados em fontes alimentares como peixes e sementes, o padrão alimentar contemporâneo não favorece a ingestão deste nutriente^{15,24}. Além disso, durante a gestação, mesmo com o consumo regular de alimentos fonte de ômega-3, há a passagem do DHA através da placenta, provocando uma deficiência desse nutriente que pode se estender até o pós-parto devido a sua maior mobilização para produção do leite materno²⁵.

A partir dessas evidências, acredita-se que a suplementação de ômega-3, possa beneficiar integralmente a saúde do binômio mãe-filho, favorecendo a saúde mental da mulher, além de promover resultados positivos para o desenvolvimento e comportamento infantil^{15,20,25}.

1.1. Referências bibliográficas

1. Leal MC, Szwarcwald CL, Almeida PVB, Aquino EML, Barreto ML, Barros F, Victora C. Saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil nos 30 anos do Sistema Único de Saúde (SUS). *Ciênc Saúde Coletiva* 2018; 23(6):1915-28.
2. WHO - World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva, 2013, 69 p.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil – ENANI-2019: Resultados preliminares – Indicadores de aleitamento materno no Brasil. UFRJ: Rio de Janeiro, 2020. 9 p.
4. Boccolini CS, Boccolini PMM, Monteiro FF, Venancio SI, Giugliani ERJ. Tendência de indicadores do aleitamento materno no Brasil em três décadas. *Rev Saúde Públ* 2017; 51(108):1-9.
5. Carreiro JA, Francisco AA, Abrão ACFV, Marcacine KO, Abuchaim ESV, Coca KP. Dificuldades relacionadas ao aleitamento materno: análise de um serviço especializado em amamentação. *Acta Paul Enferm* 2018; 31(4):430-38.
6. WHO - World Health Organization. Mental health aspects of women's reproductive health: A global review of the literature. Geneva: WHO Press; 2009. 168 p.
7. Li H, Bowen A, Bowen R, Balbuena L, Feng C, Bally J, Muhajarine N. Mood instability during pregnancy and postpartum: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2019; 1(1):1-13.
8. Lobato G, Moraes CL, Reichenheim ME. Magnitude da depressão pós-parto no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2011; 11:369–79.
9. Rossen L, Mattick RP, Wilson J. Mother–Infant Bonding and Emotional Availability at 12-Months of Age: The Role of Early Postnatal Bonding, Maternal Substance Use and Mental Health. *Matern and Child Health J* 2019; 1(1):1-13.
10. Surkan PJ, Ettinger AK, Hock RS, Ahmed S, Strobino DM, Minkovitz CS. Early maternal depressive symptoms and child growth trajectories: a longitudinal analysis of a nationally representative US birth cohort. *BMC Pediatr* 2014; 14(1):185.
11. Madigan S, Oatley H, Racine N, Fearon RMP, Schumacher L, Akbari E, Cooke JE, Tarabulsky, GM. A Meta-Analysis of Maternal Prenatal Depression and Anxiety on Child Socioemotional Development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018; 9(57):645-57.
12. Slomian J, Honvo G, Emonts P, Reginster JY, Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond)* 2019; 15:1745506519844044.
13. Leung BM, Kaplan BJ, Field CJ, Tough S, Eliasziw M, Gomez MF, McCargar LJ, Gagnon L. Prenatal micronutrient supplementation and postpartum depressive symptoms in a pregnancy cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13(2):1-11.
14. Sparling TM, Henschke N, Nesbitt RC, Gabrysch S. The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2017;13:1-13.
15. FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. Geneva, 2010. 166 p.
16. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014; 9(5):e96905.

17. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, Fan B, Lu C, McIntyer RS. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1):190.
18. van der Burg KP, Cribb L, Firth J, Karmacoska D, Mischoulon D, Byrne GJ, Bousman C, Stough C, Murphy J, Oliver G, Berk M, Ng CH, Sarris J. EPA and DHA as markers of nutraceutical treatment response in major depressive disorder. *Eur J Nutr* 2020; 59(6):2439-47.
19. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Psychiatr Res* 2013;47:572-8.
20. Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord* 2018; 238:47–61.
21. Colombo J, Shaddy DJ, Gustafson K, Gajewski BJ, Thodosoff JM, Kerling E, Carlson SE. The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. *Am J Clin Nutr* 2019; 109(5):1380-92.
22. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11):CD003402.
23. Mulder KA, Elango R, Innis SM. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: a follow-up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *Br J Nutr* 2018; 119(3):271-79.
24. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007;98(5):873-7.
25. Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2015; 95(1):63-9.

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão da literatura abordará os temas “Atenção à saúde da gestante”, “Nutrição durante a gestação”, “Sintomas depressivos maternos”, “Ômega-3 na saúde materna e infantil” e “Desenvolvimento e comportamento infantil” objetivando descrever a importância da atenção à saúde da gestante durante o pré-natal, incluindo o acompanhamento nutricional, além de contextualizar o papel dos ácidos graxos ômega-3 no desenvolvimento dos sintomas depressivos maternos e na promoção do desenvolvimento infantil saudável.

2.1. Atenção à saúde da gestante

A atenção à saúde da gestante, através da realização do pré-natal, é essencial para promoção de desfechos obstétricos positivos, por oportunizar a identificação e o manejo precoce de fatores de risco para complicações de saúde maternas e do recém-nascido^{1,2}. Dessa forma, a ausência ou a realização inadequada da atenção pré-natal está relacionada a maiores índices de morbimortalidade materna e infantil³.

Em 2000, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro estabeleceu o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (PHPN)⁴, com o objetivo de melhorar o acesso, a cobertura e a qualidade do acompanhamento pré-natal, cuidado no parto e pós-parto e atenção ao recém-nascido. De acordo com o PHPN, um pré-natal adequado deve ser iniciado o quanto antes, ser composto pelo mínimo de seis consultas e incluir a realização dos exames pertinentes para cada fase^{4,5}.

Na última década, o MS continuou criando estratégias para melhorar o acesso e a qualidade do cuidado à gestante e reduzir a mortalidade materna, como o programa Rede Cegonha⁶ lançado em 2011 e a posterior publicação do Caderno de Atenção Básica Primária número 32⁷, relacionado à atenção ao pré-natal de baixo risco. Apesar dos esforços sustentados pelas referidas ações, pesquisas mostram que a atenção pré-natal brasileira ainda apresenta iniquidades e precisa de melhorias na qualidade e acesso aos serviços prestados^{2,5,8}.

Mario et al⁸ evidenciaram tais iniquidades ao avaliarem a adequação do cuidado pré-natal no Brasil por meio de uma análise dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (2013). Segundo os autores, 80,6% das mulheres realizaram o pré-natal adequado, no entanto, a adequação foi mais frequente entre as mulheres brancas, usuárias da rede privada e localizadas na região sudeste do país⁸. Além disso, ao incluir nos critérios de qualidade do

pré-natal a aferição da pressão arterial e do peso em todas as consultas, realização de exame de sangue e de urina, e a realização de no mínimo um ultrassom, os autores observaram que a frequência de adequação diminuiu para 71,4%⁸.

Sabe-se que a qualidade da atenção à saúde na gestação apresentará implicações na saúde materna durante o pós-parto³, no entanto, mesmo com a realização do pré-natal de acordo com os critérios preconizados pelo PHPN, tal acompanhamento ainda apresenta lacunas em relação à orientação sobre amamentação, saúde mental materna e acompanhamento nutricional⁵. Neste contexto, fica evidenciada a importância de estudos relacionados ao cuidado à saúde durante a gestação e após o parto, incluindo a atenção nutricional para promoção da saúde materna na sua integralidade e contribuição para a promoção de desfechos de saúde positivos para o binômio mãe-filho.

2.2. Nutrição durante a gestação

Durante a gestação diversas adaptações fisiológicas ocorrem no organismo feminino para o desenvolvimento fetal e a preparação para a lactação, levando ao aumento das suas demandas nutricionais, ganho de peso e acúmulo de gordura corporal^{9,10}. Tais adaptações implicam em uma íntima relação entre a saúde materna e infantil, haja vista que a criança receberá os nutrientes necessários para o seu crescimento e desenvolvimento através da mãe e a evolução do estado nutricional materno poderá influenciar diretamente os desfechos gestacionais^{9,10}.

A influência de fatores nutricionais maternos no desenvolvimento da gestação está amplamente evidenciada na literatura. Variáveis como a idade gestacional ao parto, o peso ao nascer e a via de parto estão diretamente associadas ao estado nutricional materno¹⁰, ganho de peso gestacional¹¹ e consumo alimentar^{12,13}.

A ingestão alimentar durante a gestação pode sofrer influências econômicas, sociais e culturais¹⁴, e sua adequação é de extrema importância para fornecer nutrientes essenciais ao desenvolvimento gestacional saudável^{12,15}. Destaca-se que, nutrientes como as vitaminas A, B9, B12 e D, os minerais cálcio, ferro e zinco, além dos ácidos graxos ômega-3, apresentam demanda aumentada durante a gestação^{15,16}, e por isso merecem atenção especial nessa fase.

Apesar da literatura descrever uma melhora na qualidade da dieta entre mulheres ao entrar na gestação¹⁷, inadequações no consumo alimentar, e conseqüentemente na ingestão de

nutrientes, são frequentes entre gestantes tanto em países desenvolvidos¹⁸, quanto em desenvolvimento¹⁹.

Dados de uma revisão sistemática conduzida por Caut et al²⁰ apontaram que mulheres durante a gestação não consomem quantidades suficientes de frutas e verduras, além de apresentarem ingestão inadequada de ferro e cálcio. Corroborando esses achados, Blumfield et al²¹ reportaram que, em países desenvolvidos, é observada uma ingestão abaixo da recomendação para ferro, folato e vitamina D. Já nos países em desenvolvimento, além da ingestão insuficiente de nutrientes, há também altas prevalências de anemia ferropriva e hipovitaminose A²².

A inadequação na ingestão de macronutrientes durante a gestação também é relatada^{20,23}. Mesmo sendo observado um consumo excessivo de gorduras entre gestantes²⁰, a ingestão de ácidos graxos essenciais como o ômega-3 não atinge as recomendações para esse ciclo da vida, especialmente entre mulheres com menor nível socioeconômico²³.

A ingestão insuficiente de nutrientes pode ser atribuída a escolhas alimentares inadequadas, insegurança alimentar ou ausência de suplementação em casos recomendados^{21,22}. Neste cenário, intervenções nutricionais durante a gestação, ou até mesmo no período pré-concepção, se configuram como uma importante ferramenta de promoção da saúde pré-natal²⁴.

Uma metanálise conduzida por Gresham et al²⁴, mostrou que intervenções nutricionais durante a gestação, que consistiam em orientações nutricionais e/ou prescrições dietéticas e de suplementação, apresentaram efeito protetor para desfechos gestacionais, como a pressão arterial materna e a prematuridade. Estudos semelhantes também relataram efeito positivo de intervenções nutricionais durante o pré-natal para a promoção da saúde infantil, como o estado nutricional²⁵ e desenvolvimento²⁶ adequados, e para a saúde materna, atuando na prevenção da anemia²⁷, diabetes gestacional²⁸, e sintomas depressivos maternos²⁹, evidenciando a importância de se promover a nutrição adequada nesse ciclo da vida.

2.3. Sintomas depressivos maternos

Os agravos mentais apresentam maior relevância para a saúde da população feminina, tendo em vista que mulheres possuem risco duas vezes maior que os homens para desenvolverem sintomas depressivos. Tal diferença torna-se ainda mais evidente durante o ciclo reprodutivo, devido às grandes mudanças acarretadas pela chegada de um filho ao

núcleo familiar, além das alterações físicas e hormonais impostas durante todo o ciclo gravídico-puerperal^{30,31}.

A depressão materna é um importante problema de saúde pública, com prevalência mundial de 10% durante a gestação e 13% após o parto³². Uma prevalência maior é observada em países de baixa renda, atingindo 15% das gestantes e 19% das puérperas³².

No Brasil, uma revisão sistemática aponta que a prevalência de depressão pós-natal pode chegar a 19%, porém, 50% dos casos não são diagnosticados e somente 25% recebem o tratamento adequado³¹. Um estudo conduzido na região Sul do país indicou prevalência de 14% de depressão entre puérperas³³.

Os sintomas depressivos comumente aparecem durante o período gestacional e podem persistir até seis meses após o parto ou mais^{32,34}. Dessa forma, o diagnóstico precoce é crucial para não prejudicar o estabelecimento do vínculo mãe-filho, a prática do aleitamento materno e o desenvolvimento infantil^{35,36}. No entanto, os sintomas depressivos são frequentemente negligenciados pelo sistema de saúde, o que conseqüentemente impede o tratamento adequado³⁴.

Entre os fatores associados aos sintomas depressivos no período pós-parto encontram-se principalmente características socioeconômicas e demográficas, como baixa renda e a ausência de companheiro no lar^{30,31}. Contudo, estudos descrevem também a associação de fatores nutricionais à ocorrência de sintomas depressivos maternos, como a ingestão de ácido fólico, vitamina B12 e ômega-3^{37,38}, e considerando os efeitos negativos da medicação psiquiátrica na gestação e lactação, tais fatores têm sido frequentemente estudados como forma de protocolos alternativos para tratar ou prevenir a depressão materna^{37,39,40}.

Vilela et al⁴⁰ realizaram uma coorte prospectiva com gestantes brasileiras saudáveis para avaliar a implicação do consumo alimentar materno no desenvolvimento da depressão. Os autores observaram que padrões alimentares mais saudáveis estavam associados a menores pontuações no escore de sintomas depressivos⁴⁰. Ademais, uma recente revisão sistemática conduzida por Khan et al⁴¹ reforça essa associação, reportando que padrões alimentares saudáveis e dietas com maior Índice de Qualidade eram protetores para a depressão durante a gestação e após o parto.

Além de da qualidade global da dieta materna, estudos também têm averiguado a associação de componentes dietéticos com a depressão materna. Em uma coorte prospectiva, Chong, et al³⁹ objetivaram avaliar a relação entre a suplementação de ácido fólico e vitamina

B12 durante a gestação e a depressão materna. Ao final do estudo, observou-se que mulheres suplementadas com ácido fólico apresentavam menor escore de depressão que as não suplementadas, porém essa diferença não foi significativa para a vitamina B12³⁹. De forma similar, Leung et al³⁷ observaram que a suplementação de selênio estava associada ao menor risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos após o parto.

Dentre as variáveis nutricionais associadas com a depressão pós-natal nas investigações atuais, os ácidos graxos ômega-3 têm ganhado maior destaque nas pesquisas científicas³⁸. Sabe-se que esses lipídios influenciam diretamente nas propriedades biofísicas das membranas neurais, e sua eficácia na prevenção e tratamento de agravos mentais, como a depressão, bipolaridade e esquizofrenia já foram descritas na literatura⁴²⁻⁴⁴.

Alguns estudos indicam ainda que os sintomas depressivos maternos podem estar associados a menor ingestão e níveis séricos de ômega-3, e que sua suplementação durante a gestação poderia reduzir o risco de depressão materna^{45,46}. No entanto, evidências acerca do papel do ômega-3 na prevenção e tratamento dos sintomas depressivos maternos permanecem controversas, sendo necessários mais estudos sobre o tema⁴⁶⁻⁴⁸.

2.4. Ômega-3 na saúde materna e infantil

O ômega-3 é um grupo de ácidos graxos poliinsaturados, no qual a dupla ligação se encontra no terceiro carbono. Existem diferentes ácidos graxos do grupo ômega-3 (**Quadro 1**), porém, três aparecem em maior destaque nas pesquisas devido aos efeitos benéficos na saúde humana, sendo eles o ALA (ácido alfa-linolênico), de origem vegetal, além do EPA (ácido eicosapentaenoico) e do DHA (ácido docosahexaenoico), de origem animal⁴⁹.

O ALA é reconhecido por seu efeito protetor do sistema cardiovascular, e após sua ingestão é convertido pelo organismo humano em DHA e EPA, contudo essa conversão é inferior à 5%⁴⁹. O EPA, por sua vez, atua reduzindo a liberação de substâncias e hormônios pró-inflamatórios, enquanto o DHA se configura como um componente da bainha de mielina, auxiliando na formação de sinapses, além de também apresentar efeito anti-inflamatório⁴⁹.

Quadro 1. Principais ácidos graxos do grupo ômega-3 e suas fontes alimentares.

Sigla	Nome popular	Denominação química	Fonte alimentar
DHA	Ácido docosaexanoico	Ácido all-cis-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoico	Peixes oleosos como salmão, arenque, anchova e cavalinha
EPA	Ácido eicosapentaenoico	Ácido all-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	
DPA	Ácido docosapentaenoico	Ácido all-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico	
ALA	Ácido alfa-linolênico	Ácido all-cis-9,12,15-octadecatrienoico	Óleo de linhaça, óleo de canola, óleo de soja
STD	Ácido estearidônico	Ácido all-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoico	Óleos de peixe, óleo de soja geneticamente modificada

Fonte: adaptado de FAO (2010)⁴⁹.

Recentemente, a comunidade científica tem apresentado grande interesse no estudo dos ácidos graxos ômega-3, principalmente o EPA e o DHA. Além de não serem sintetizados pelo organismo humano, esses lipídios apresentam função indispensável para o seu funcionamento adequado, sendo por isso classificados como ácidos graxos essenciais. Diversas pesquisas epidemiológicas têm relatado que a ingestão dietética de EPA e DHA está associada à melhor qualidade de vida e à diminuição das taxas de morbimortalidade das populações estudadas^{50,51}.

A recomendação de ingestão diária de ácidos graxos ômega-3 ainda apresenta divergências na literatura^{49,52-54}, fator que dificulta a avaliação da adequação do consumo desse nutriente, bem como a comparação entre estudos de diferentes populações. Até o momento, as recomendações mais robustas disponíveis foram propostas pelo *Institute of Medicine* (IOM)⁵² e pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO)⁴⁹ (**Quadro 2**).

Quadro 2. Recomendação diária mínima de ômega-3 segundo o *Institute of Medicine* e a *Food and Agriculture Organization of the United Nations*.

Ácido graxo ômega-3	Recomendação	Ciclo da vida	Fonte
DHA	200 mg/dia	Gestantes e lactantes	FAO (2010) ⁴⁹
DHA+EPA	300 mg/dia		
ALA	800 mg/dia		
ÔMEGA-3 TOTAL	1400 mg/dia (AI)	Mulheres em idade reprodutiva	IOM (2005) ⁵²
ALA	1100 mg/dia (AI)		

Fonte: IOM (2005)⁵²; FAO (2010)⁴⁹.

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; ALA: ácido alfa-linolênico; AI: *adequate intake*.

Apesar dos benefícios da ingestão de ácidos graxos ômega-3 nos diferentes ciclos da vida, o seu consumo, e conseqüentemente seu estado nutricional sérico, é insatisfatório⁵⁵⁻⁵⁹.

Uma revisão conduzida por Stark et al⁵⁵ revelou que há uma variabilidade considerável nos níveis séricos de ômega-3 entre indivíduos adultos, além de observar níveis muito baixos para a maior parte das regiões investigadas. Segundo os autores, considerando o percentual de EPA + DHA em relação ácidos graxos totais, níveis satisfatórios (>8%) foram encontrados apenas no Japão, Escandinávia, e áreas não adeptas aos hábitos alimentares ocidentalizados, enquanto os níveis muito baixos ($\leq 4\%$) se concentraram na América do Norte, América Central e do Sul, Europa, Oriente Médio, Sudeste Asiático e África⁵⁵.

Em relação à população materna, estudos populacionais acerca da ingestão e concentração sérica de ômega-3 ainda são escassos. Um estudo conduzido com gestantes brasileiras por Rocha & Kac⁵⁶ observou um consumo médio de 2,1 g/dia de ômega-3 total, valor considerado satisfatório de acordo com o IOM⁵². Em contrapartida, outros estudos apontaram uma inadequação na ingestão de ômega-3 em 100% das gestantes e puérperas na França⁵⁷, enquanto apenas um terço das gestantes atingiam a recomendação mínima diária no México⁵⁸. Ademais, uma baixa concentração sérica de ômega-3 (4,3%) foi observado entre gestantes nos Estados Unidos⁵⁹.

Sabe-se que o consumo de ômega-3 apresenta papel importante na saúde materna, tanto durante a gestação quanto após o parto^{48,50}. No período gestacional ele atua no crescimento e desenvolvimento cerebral adequado do feto⁶⁰, além de também estar associado

a desfechos gestacionais positivos, como a prevenção do parto pré-termo e redução do risco para agravos cardiovasculares maternos⁴⁸. Após o parto, o ômega-3 pode prevenir os sintomas depressivos da mulher⁴⁶, bem como aumentar a quantidade desse ácido graxo no leite materno⁶¹.

Boucher et al⁶² em um estudo longitudinal prospectivo, concluíram que a ingestão de DHA durante a gestação tem efeitos benéficos na formação do sistema nervoso da criança, refletindo a longo prazo no desenvolvimento cognitivo até a idade escolar. Os autores reforçam ainda que a ingestão no pós-parto, durante a amamentação, também pode ter efeitos positivos na saúde da criança⁶².

Em concordância a esses achados, uma metanálise conduzida por Shulkin et al⁶³ concluiu que a suplementação com ômega-3 durante a gestação, bem como a suplementação de recém-nascidos pré-termo e a termo, resultava em um melhor desenvolvimento psicomotor e visual na infância. Além disso, a ingestão de ômega-3 durante a gestação está associada ao prolongamento gestacional, devido ao efeito no equilíbrio das prostaglandinas envolvidas no parto, fato que pode impactar no neurodesenvolvimento da criança⁴⁸.

Já em relação ao efeito da suplementação de ômega-3 na composição do leite materno, Sherry et al⁶¹ realizaram um ensaio clínico com 89 mulheres no período da lactação. Os resultados apontaram que os grupos de mulheres que receberam suplementação de 200 ou 400 mg de DHA apresentaram um aumento significativo na concentração desse nutriente no leite materno e o mesmo foi observado nos níveis séricos dos seus respectivos filhos⁶¹.

Em relação ao efeito do ômega-3 na depressão materna, revisões sistemáticas relataram resultados mistos^{38,64}. Os autores destacaram que a heterogeneidade dos resultados pode ser explicada pelos diferentes delineamentos, tamanhos de amostra e dosagens de ômega-3 entre os estudos, e tais diferenças impossibilitam o estabelecimento de um consenso sobre o papel do ômega-3 na depressão materna^{38,64}.

A revisão sistemática conduzida com ensaios clínicos por Wojcicki & Heyman⁶⁴, reportou efeito positivo da ingestão de ácidos graxos ômega-3 na prevenção de sintomas depressivos maternos. Os autores concluem ainda que o início da suplementação na gestação, ofertando uma dose mínima de 2000 mg de ômega-3, seria mais eficaz na prevenção da depressão materna⁶⁴. Por outro lado, Sparling et al³⁸ relataram resultados inconclusivos dos ácidos graxos ômega-3 na depressão materna em uma revisão sistemática com estudos de diferentes delineamentos.

Até o momento, nenhuma metanálise investigando o efeito do ômega-3 na prevenção da depressão materna foi encontrada, contudo uma metanálise conduzida por Dennis & Dowswell⁶⁵ avaliou o efeito de tratamentos não farmacológicos para depressão pré-natal e relatou redução no escore de depressão após oito semanas de tratamento com suplementação de ômega-3.

Apesar da maioria dos estudos direcionados para a saúde materno-infantil destacarem os efeitos positivos da ingestão de DHA^{29,59,60,66-69}, um consenso recentemente publicado pela *International Society for Nutritional Psychiatry Research*⁷⁰ sobre o efeito do ômega-3 no tratamento da depressão na população adulta e alguns grupos específicos, apontou um maior efeito do EPA em relação ao DHA. Os autores ressaltam, no entanto, que estudos com gestantes ainda são escassos para embasar um consenso sobre o efeito do ômega-3 nesse ciclo da vida⁷⁰.

Mesmo os ácidos graxos ômega-3 sendo encontrados em fontes alimentares como peixes e sementes (**Quadro 3**), o padrão alimentar contemporâneo não favorece a ingestão deste nutriente, principalmente em regiões não litorâneas⁴⁹. Além disso, durante a gestação, mesmo com o consumo regular de alimentos fonte de ômega-3, há a passagem do DHA através da placenta, provocando uma deficiência desse nutriente que pode se estender até o pós-parto devido a sua maior mobilização para produção do leite materno⁶¹.

Quadro 3. Quantidade e classificação do ômega-3 presente nos alimentos.

Alimentos	Ômega-3 (g/100g)	Classificação
Óleo de linhaça	57,0	ALA
Semente de chia	17,8	ALA
Nozes	9,3	ALA
Semente de linhaça	8,0	ALA
Sardinha	3,3	EPA + DHA
Arenque	1,6	EPA + DHA
Salmão	1,4	EPA + DHA
Atum	0,5	EPA + DHA
Óleo de soja	0,5	ALA

Fonte: USDA (2008)⁷¹; FAO (2010)⁴⁹.

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; ALA: ácido alfa-linolênico.

A partir dessas evidências, acredita-se que a suplementação pré-natal de ômega-3, possa beneficiar integralmente a saúde do binômio mãe-filho, favorecendo a saúde mental da

mulher e o cuidado com a criança, além de promover resultados positivos para o desenvolvimento e comportamento infantil^{46,49,61}.

2.5. Desenvolvimento e comportamento infantil

O desenvolvimento infantil é reconhecido como um importante indicador de saúde por estar intimamente ligado aos índices de desnutrição e morbimortalidade infantil^{72,73}. Nesse contexto, o monitoramento desse indicador apresenta grande relevância por refletir as condições de vida de uma população, possibilitando o delineamento de intervenções e políticas de prevenção e promoção à saúde⁷⁴.

Nos últimos anos, a prevalência de transtorno mental, comportamental e de neurodesenvolvimento aumentou acentuadamente entre a população infantil⁷⁵. Estima-se que 15% das crianças menores de oito anos apresentam alguma deficiência em seu neurodesenvolvimento⁷⁵, sendo os diagnósticos para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista (TEA) os mais comuns⁷³. No entanto, estudos estimam que menos de um terço das crianças com alterações de desenvolvimento sejam devidamente diagnosticadas antes da idade escolar⁷⁶.

Além disso, os prejuízos no neurodesenvolvimento podem afetar também o comportamento infantil, levando a distúrbios de humor e do sono, e dificuldade de socialização⁷⁵. Cerca de 20% das crianças podem apresentar algum problema de comportamento durante a infância, e pesquisas no âmbito da neurociência indicam que o desenvolvimento intrauterino, e determinantes sociais como a pobreza, desnutrição, violência e depressão materna afetam diretamente a conformação do cérebro infantil que ainda está sendo desenvolvido, implicando em alterações no seu comportamento⁷⁷.

Embora seja reconhecido que fatores genéticos desempenham um papel importante no neurodesenvolvimento infantil, a influência de fatores extrínsecos ainda não está totalmente compreendida^{73,75}. Estudos mostram que, após o nascimento, a prática do aleitamento materno⁷⁸ e a deficiência de ferro⁷⁹ podem influenciar no desenvolvimento e comportamento infantil. Além disso, acredita-se que a exposição a toxinas, estresse e determinados nutrientes ainda no período intrauterino esteja fortemente associada ao desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central na infância⁷².

Dessa forma, o período gestacional se configura como uma janela de oportunidade para promover o desenvolvimento adequado da criança⁸⁰. Nesse período, vários nutrientes são

transportados para o feto, portanto, a ingestão alimentar materna é importante para garantir a nutrição adequada do bebê⁸¹. A literatura destaca que nutrientes como a vitamina A, ácido fólico, vitamina B12 e ácidos graxos ômega-3 desempenham um papel importante no neurodesenvolvimento infantil^{82,83}.

De acordo com estudo conduzido por Wehby et al⁸³ com 8.285 crianças americanas, o uso de ácido fólico durante a gestação foi associado à melhora do desenvolvimento motor aos três anos de vida, com um maior efeito entre crianças negras. Além disso, a ingestão de vitamina A se associou a uma maior pontuação na escala de desenvolvimento entre crianças brancas⁸³. Corroborando esses achados, uma coorte realizada por Morton et al⁸² reportou que a ingestão materna de vitamina A, além da vitamina B12 e ácidos graxos ômega-3, se associou positivamente ao volume cerebral de bebês no primeiro mês de vida.

Adicionalmente, um ensaio clínico conduzido por Matias et al⁸⁴, avaliou o efeito de diferentes complementos alimentares polivitamínicos da gestação até os dois anos de vida da criança. Segundo os autores o uso do polivitamínico de base lipídica durante a gestação apresentou um efeito positivo no desenvolvimento infantil motor e de linguagem aos 18 e 24 meses de vida⁸⁴.

Em relação aos ácidos graxos ômega-3, um estudo conduzido por Mulder et al⁶⁹ demonstrou que a deficiência de DHA em gestantes limitava o neurodesenvolvimento de bebês nascidos a termo. Além disso, uma meta-análise conduzida por Dai et al⁸⁵, concluiu que o fornecimento de ômega-3 durante a gravidez pode melhorar a organização do sono dos bebês, reduzindo principalmente a ocorrência de sono ativo. Os autores sugeriram que o fornecimento de DHA durante o desenvolvimento intrauterino poderia modificar os fosfolipídios do cérebro e afetar a função neural, resultando em um sistema nervoso central mais maduro⁶⁹⁻⁸⁵.

Considerando o exposto, fica evidente que o desenvolvimento pré e pós-natal sofre influência direta da nutrição na gestação, além do cuidado com a criança após o nascimento também estar intimamente ligado à saúde materna, com consequências para o desenvolvimento e comportamento infantil. Tendo em vista a relevante prevalência de prejuízos no desenvolvimento e comportamento na infância, torna-se extremamente importante a condução de estudos que avaliem medidas de promoção do desenvolvimento infantil, especialmente no contexto da nutrição no período gestacional.

2.6. Referências bibliográficas

1. Nunes JT, Gomes KRO, Rodrigues MTP, Mascarenhas MDM. Qualidade da assistência pré-natal no Brasil: revisão de artigos publicados de 2005 a 2015. *Cad Saúde Colet* 2016; 24(2):252-61.
2. Tomasi E, Fernandes PAA, Fischer T, Siqueira FCV, Silveira DS, Thumé E, Duro SMS, Saes MO, Nunes BP, Fassa AG, Facchini LA. Qualidade da atenção pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais. *Cad Saúde Públ* 2017; 3(3):e00195815.
3. Lansky S, Friche AAL, Silva AAM, Campos D, Bittencourt SDA, Carvalho ML, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saúde Pública* 2014; 30 Suppl 1:S192-207.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 569, de 1o de junho de 2000. Institui o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN). *Diário Oficial da União*; 2000.
5. Mendes, Rosemar Barbosa et al. Avaliação da qualidade do pré-natal a partir das recomendações do Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento. *Ciênc Saúde Coletiva* 2020; 25(3):793-804.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1.459/2011 de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. *Diário Oficial da União*; 2011.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: MS; 2013.
8. Mario DN, Rigo L, Boclin KLS, Malvestio LMM, Anziliero D, Horta BL, Wehrmeister FC, Martínez-Mesa J. Qualidade do Pré-Natal no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Ciênc Saúde Coletiva* 2019; 24(3):1223-32.
9. Leal MC, Szwarcwald CL, Almeida PVB, Aquino EML, Barreto ML, Barros F, Victora C. Saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil nos 30 anos do Sistema Único de Saúde (SUS). *Ciênc Saúde Coletiva* 2018; 23(6):1915-28.
10. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; Suppl 1:285-301.
11. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, Li N, Hu G, Corrado F, Rode L, Kim YJ, Haugen M, Song WO, Kim MH, Bogaerts A, Devlieger R, Chung JH, Teede HJ. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 317(21):2207-25.
12. Chia AR, Chen LW, Lai JS, Wong CH, Neelakantan N, van Dam RM, Chong MF. Maternal Dietary Patterns and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2019; 10(4):685-95.
13. Abdollahi S, Soltani S, de Souza RJ, Forbes SC, Toupchian O, Salehi-Abargouei A. Associations between Maternal Dietary Patterns and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Adv Nutr* 2021, 28:nmaa156.
14. Diego-Cordero R, Rivilla-Garcia E, Diaz-Jimenez D, Lucchetti G, Badanta B. The role of cultural beliefs on eating patterns and food practices among pregnant women: a systematic review. *Nutr Rev* 2020; 29:nuaa119.
15. Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, Myszkal A, Boznański A, Hirnle L. Diet in pregnancy — more than food. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(12):1573-9.

16. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2016; 71(7):413-26.
17. Hillier SE, Olander EK. Women's dietary changes before and during pregnancy: A systematic review. *Midwifery* 2017; 49:19-31.
18. Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev* 2013; 71(2):118-32.
19. Harika R, Faber M, Samuel F, Kimiywe J, Mulugeta A, Eilander A. Micronutrient Status and Dietary Intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in Women of Reproductive Age and Pregnant Women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A Systematic Review of Data from 2005 to 2015. *Nutrients* 2017; 9(10):1096.
20. Caut C, Leach M, Steel A. Dietary guideline adherence during preconception and pregnancy: A systematic review. *Matern Child Nutr* 2020; 16(2):e12916.
21. Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev* 2013; 71(2):118-32.
22. Harika R, Faber M, Samuel F, Kimiywe J, Mulugeta A, Eilander A. Micronutrient Status and Dietary Intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in Women of Reproductive Age and Pregnant Women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A Systematic Review of Data from 2005 to 2015. *Nutrients* 2017; 9(10):1096.
23. Nochera CL, Goossen LH, Brutus AR, Cristales M, Eastman B. Consumption of DHA + EPA by low-income women during pregnancy and lactation. *Nutr Clin Pract* 2011; 26(4):445-50.
24. Gresham E, Bisquera A, Byles JE, Hure AJ. Effects of dietary interventions on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr* 2016; 12(1):5-23.
25. Das JK, Hoodbhoy Z, Salam RA, Bhutta AZ, Valenzuela-Rubio NG, Weise Prinzo Z, Bhutta ZA. Lipid-based nutrient supplements for maternal, birth, and infant developmental outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8):CD012610.
26. Taylor RM, Fealy SM, Bisquera A, Smith R, Collins CE, Evans TJ, Hure AJ. Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9(11):1265.
27. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7):CD004736.
28. Donazar-Ezcurra M, López-Del Burgo C, Bes-Rastrollo M. Primary prevention of gestational diabetes mellitus through nutritional factors: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1):30.
29. Judge MP, Beck CT, Durham H, McKelvey MM, Lammi-Keefe CJ. Pilot trial evaluating maternal docosahexaenoic acid consumption during pregnancy: decreased postpartum depressive symptomatology. *Int J Nurs Sci* 2014; 1:339-45.
30. WHO - World Health Organization. Mental health aspects of women's reproductive health: A global review of the literature. Geneva: WHO Press; 2009. 168 p.
31. Lobato G, Moraes CL, Reichenheim ME. Magnitude da depressão pós-parto no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2011; 11:369-79.
32. Fisher J, de Mello M. C, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, Holmesf W. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low-

- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2012; 90:139-49.
33. Hartmann JM, Mendoza-Sassi RA, Cesar JÁ. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publ* 2017; 33(9):e00094016.
 34. Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and health predictors of national postpartum depression prevalence: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 291 studies from 56 countries. *Front Psychiatry* 2018; 8:248.
 35. Surkan PJ, Ettinger AK, Hock RS, Ahmed S, Strobino DM, Minkovitz CS. Early maternal depressive symptoms and child growth trajectories: a longitudinal analysis of a nationally representative US birth cohort. *BMC Pediatr* 2014; 14(1):185.
 36. Rossen L, Mattick RP, Wilson J. Mother–Infant Bonding and Emotional Availability at 12-Months of Age: The Role of Early Postnatal Bonding, Maternal Substance Use and Mental Health. *Matern and Child Health J* 2019; 1(1):1-13.
 37. Leung BM, Kaplan BJ, Field CJ, Tough S, Eliasziw M, Gomez MF, McCargar LJ, Gagnon L; APrON Study Team. Prenatal micronutrient supplementation and postpartum depressive symptoms in a pregnancy cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:2.
 38. Sparling TM, Henschke N, Nesbitt RC, Gabrysch S. The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2017; 13:1–13.
 39. Chong MF, Wong JX, Colega M, Chen LW, van Dam RM, Tan CS, Lim AL, Cai S, Broekman BF, Lee YS, Saw SM, Kwek K, Godfrey KM, Chong YS, Gluckman P, Meaney MJ, Chen H; GUSTO study group. Relationships of maternal folate and vitamin B12 status during pregnancy with perinatal depression: The GUSTO study. *J Psychiatr Res* 2014; 55:110-6.
 40. Vilela AA, Farias DR, Eshriqui I, Vaz Jdos S, Franco-Sena AB, Castro MB, Olinto MT, Machado SP, Moura da Silva AA, Kac G. Prepregnancy healthy dietary pattern is inversely associated with depressive symptoms among pregnant Brazilian women. *J Nutr* 2014; 144(10):1612-8.
 41. Khan R, Waqas A, Bilal A, Mustehsan ZH, Omar J, Rahman A. Association of Maternal depression with diet: A systematic review. *Asian J Psychiatr* 2020; 52:102098.
 42. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014; 9(5):e96905.
 43. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, Fan B, Lu C, McIntyer RS. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1):190.
 44. van der Burg KP, Cribb L, Firth J, Karmacoska D, Mischoulon D, Byrne GJ, Bousman C, Stough C, Murphy J, Oliver G, Berk M, Ng CH, Sarris J. EPA and DHA as markers of nutraceutical treatment response in major depressive disorder. *Eur J Nutr* 2020; 59(6):2439-2447.
 45. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Psychiatr Res* 2013;47:572–8.

46. Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord* 2018; 238:47–61.
47. Vaz JDS, Farias DR, Adegboye ARA, et al. Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1):180.
48. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11):CD003402.
49. FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. Geneva, 2010. 166 p.
50. Mennitti LV, Oliveira JL, Morais CA, Estadella D, Oyama LM, Oller do Nascimento CM, Pisani LP. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. *J Nutr Biochem* 2015; 26(2):99-111.
51. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7(7):CD003177.
52. IOM - Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), National Academy Press, Washington, DC, 2005.
53. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98(5):873-7.
54. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81(3):99-104.
55. Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR, Weatherford CA, Salem N Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res* 2016; 63:132-52.
56. Rocha CM, Kac G. High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. *Matern Child Nutr* 2012; 8:36–48.
57. Tressou J, Buaud B, Simon N, Pasteau S, Guesnet P. Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019; 140:3-10.
58. Parra-Cabrera S, Stein AD, Wang M, Martorell R, Rivera J, Ramakrishnan U. Dietary intakes of polyunsaturated fatty acids among pregnant Mexican women. *Matern Child Nutr* 2011; 7(2):140-7.
59. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, Georgieff MK, Markley LA, Kerling EH, Shaddy DJ. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(4):808-15.
60. Colombo J, Shaddy DJ, Gustafson K, Gajewski BJ, Thodosoff JM, Kerling E, Carlson SE. The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. *Am J Clin Nutr* 2019; 109(5):1380-92.
61. Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid

- concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2015; 95(1):63-9.
62. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, Nelson CA, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurophysiologic and neurobehavioral evidence of beneficial effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on memory function at school age. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5):1025-37.
 63. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, Kranz S, Fawzi W, Duggan C, Mozaffarian D. n-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018; 148(3):409-418.
 64. Wojcicki JM, Heyman MB. Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(5):680-6.
 65. Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31: 1-40.
 66. Makrides M, Gibson RA, Mcphee AJ, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2010; 304:1675–83.
 67. Judge MP, Cong X, Harel O, Courville AB, Lammi-Keefe CJ. Maternal consumption of a DHA-containing functional food benefits infant sleep patterning: an early neurodevelopmental measure. *Early Hum Dev* 2012; 88(7):531-7.
 68. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PLoS One* 2014; 9(1):e83764.
 69. Mulder KA, Elango R, Innis SM. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: a follow-up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *Br J Nutr* 2018; 119(3):271-279.
 70. Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom.* 2019; 88(5):263-273.
 71. United States Department of Agriculture - USDA. Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21. 2008.
 72. Bale TL, Baram TZ, Brown AS. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 314–319
 73. Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ. Mental health surveillance among children – United States, 2005–2011. *MMWR Suppl* 2013; 62: 1–35.
 74. Engle PL, Black MM, Behrman JR, Mello MC, Gertler PJ, Kapiriri L. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 2007; 369(9557):229-42.
 75. Bitsko RH, Holbrook JR, Robinson LR. Health care, family, and community factors associated with mental, behavioral, and developmental disorders in early childhood – United States, 2011–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:221-26.
 76. Campos D, Santos DCC, Gonçalves VMG, Goto MMF, Arias AV, Brianeze ACGS. Agreement between scales for screening and diagnosis of motor development at 6 months. *J Pediatr* 2006; 82(6):470-4.

77. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56(3):345–365.
78. Hernández Luengo M, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Berlanga-Macías C, Martínez-Vizcaíno V, Notario-Pacheco B. Relationship between breast feeding and motor development in children: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(9):e029063.
79. Peirano PD, Algarín CR, Chamorro R, Reyes S, Garrido MI, Duran S, Lozoff B. Sleep and neurofunctions throughout child development: lasting effects of early iron deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 Suppl 1(1):S8-15.
80. Christian P, Mullany LC, Hurley KM, Katz J, Black RE. Nutrition and maternal, neonatal, and child health. *Semin Perinatol* 2015; 39(5):361-72.
81. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD004905.
82. Morton SU, Vyas R, Gagoski B, Vu C, Litt J, Larsen RJ, Kuchan MJ, Lasekan JB, Sutton BP, Grant PE, Ou Y. Maternal Dietary Intake of Omega-3 Fatty Acids Correlates Positively with Regional Brain Volumes in 1-Month-Old Term Infants. *Cereb Cortex* 2020; 30(4):2057-69.
83. Wehby GL, Murray JC. The effects of prenatal use of folic acid and other dietary supplements on early child development. *Matern Child Health J* 2008; 12(2):180-7.
84. Matias SL, Mridha MK, Tofail F, Arnold CD, Khan MS, Siddiqui Z, Ullah MB, Dewey KG. Home fortification during the first 1000 d improves child development in Bangladesh: a cluster-randomized effectiveness trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(4):958-69.
85. Dai Y, Liu J. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid and sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and longitudinal studies. *Nutr Rev* 2020; 31:nuaa103.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito da suplementação pré-natal de ômega-3 nos sintomas depressivos maternos, desenvolvimento e comportamento infantil.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre o perfil lipídico da dieta na gestação e os sintomas depressivos maternos (Artigo 1);
- Investigar o efeito da suplementação de ômega-3 durante a gestação na ocorrência dos sintomas depressivos maternos (Artigo 2);
- Verificar o efeito da suplementação de ômega-3 durante a gestação no desenvolvimento e comportamento infantil (Artigo 3).

Métodos

4. MÉTODOS

4.1. Local do estudo

A pesquisa foi desenvolvida no Instituto Jenny de Andrade Faria (IJAF), ambulatório vinculado ao Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). O IJAF apresenta como principal proposta a oferta de tratamento ambulatorial e interdisciplinar nas áreas de geriatria, ginecologia e obstetrícia. Situado na Alameda Álvaro Celso, número 117, o prédio de seis andares, com 4.950 m², conta com mais de 64 consultórios amplos de avaliação, salas para recuperação cardiorrespiratória, recuperação vestibular e cognitiva, para exame de audiometria, ultrassonografia, salas de procedimentos, de especialidades clínicas e estrutura auxiliar para enfermagem em todos os andares. O ambulatório é referência em atendimento de gestação de alto risco, e também realiza o acompanhamento de gestantes de risco habitual como parte das atividades de ensino do HC-UFMG. As gestantes de risco habitual chegam por demanda espontânea das diferentes Unidades Básicas de Saúde da região metropolitana de Belo Horizonte e são acompanhadas por uma equipe de médicos e enfermeiras obstetras, médicos residentes em obstetrícia e estudantes de medicina da UFMG.

4.2. Delineamento, critérios de inclusão e amostragem

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, delineado de acordo com as recomendações do CONSORT 2010¹. Para tal, foram recrutadas 60 gestantes, entre 22 e 24 semanas gestacionais, que estavam realizando o pré-natal de risco habitual no IJAF. As participantes foram randomizadas em grupo controle (n=30) e intervenção (n=30) e submetidas à intervenção com suplementação de placebo (óleo de oliva) ou ômega-3 (óleo de peixe) até o final da gestação (\approx 16 semanas). O ensaio clínico foi conduzido entre outubro de 2018 e maio de 2020.

Foram incluídas gestantes adultas, entre 20 e 40 anos de idade, e em gestação única. Todos os casos diagnosticados pela equipe médica como de alto risco² não foram incluídos na amostra. Ademais, também não foram incluídas mulheres que relataram suplementação com óleo de peixe no último mês, intolerância ou alergia a peixe e/ou frutos do mar, que estavam em acompanhamento psiquiátrico ou em uso atual de medicamentos psiquiátricos.

As participantes foram avaliadas em quatro momentos durante a gestação: G1 – entre 22 e 24 semanas (linha de base); G2 – entre 26 e 28 semanas; G3 – entre 30 e 32 semanas; e

G4 – entre 34 e 36 semanas; e em quatro momentos após o parto: P1 – duas semanas; P2 – primeiro mês; P3 – quarto mês; e P4 – sexto mês (**Figura 1**).

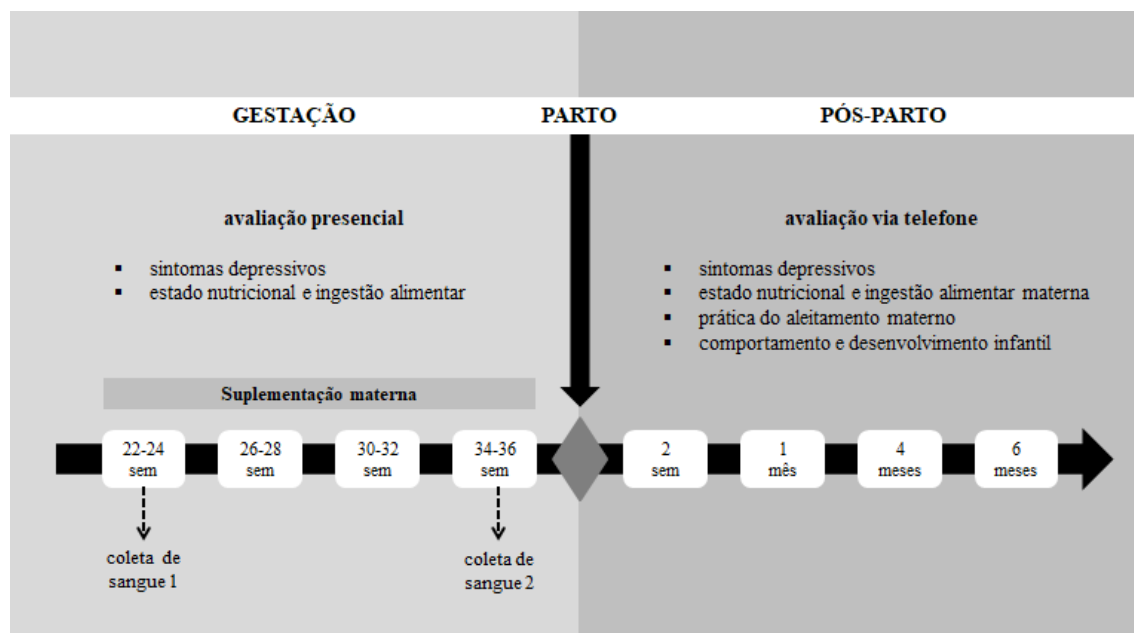


Figura 1. Resumo das avaliações realizadas no período gestacional e pós-parto.

Para estimativa da amostra inicial, foi conduzido um cálculo para cada objetivo específico deste estudo (**Quadro 4**), por meio das fórmulas propostas por Hulley et al³. Considerando o caráter prospectivo da pesquisa, recrutou-se o dobro da maior amostra calculada (n=60) para compensar uma provável perda de 50% no decorrer da intervenção. Tal estimativa de perda amostral foi pautada em estudos prévios do nosso grupo de pesquisa.

Quadro 4. Cálculo amostral segundo os objetivos específicos do estudo.

Artigo	Fórmula	Referência	Amostra
1	Fórmula para comparação de proporções, poder estatístico de 80%, nível de significância de 5%.	Proporção de sintomas depressivos; Rocha & Kac ⁴	54
2	Fórmula para estudos analíticos e experimentais com variável desfecho contínuo, poder estatístico de 95% e nível de significância de 5%	Diferença entre os grupos após intervenção no total do escore de depressão; Su et al ⁵	30 (15 por grupo)
3	Fórmula para estudos analíticos e experimentais com variável desfecho contínuo, poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%	Diferença entre os grupos após a intervenção no escore de desenvolvimento; Dunstan et al ⁶	28 (14 por grupo)

Fonte: contruído para fins deste estudo.

4.3. Avaliação na gestação

Foram coletados dados sociodemográficos, gestacionais, antropométricos, consumo alimentar, sintomas depressivos, e amostras de sangue para análise da concentração sérica de ômega-3. Durante a gestação as avaliações foram realizadas presencialmente com auxílio de um questionário estruturado desenvolvido para fins desta pesquisa (**Apêndice A**).

4.3.1. Dados sociodemográficos e gestacionais

As informações sociodemográficas coletadas abrangeram a idade materna, escolaridade, estado civil, ocupação profissional, paridade e renda *per capita*.

A idade gestacional foi calculada com base nos resultados da primeira ultrassonografia da gestante, obtidos por meio de consulta ao cartão de pré-natal. As participantes também foram questionadas quanto a intenção de gestação, histórico de abortos, e intercorrências na gestação atual.

4.3.2. Antropometria

Para avaliação antropométrica das gestantes foram investigados: peso atual, altura e peso pré-gestacional.

O peso atual foi aferido por meio de uma balança de plataforma Líder[®], com capacidade máxima de 200 kg e sensibilidade de 100 g. A altura foi obtida por meio do

estadiômetro acoplado à balança. Essas medidas foram aferidas conforme as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁷. A partir desses dados calculou-se o Índice de Massa Corporal ($IMC=Kg/m^2$), e a classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com a curva de Atalah et al⁸ (**Figura 2**).

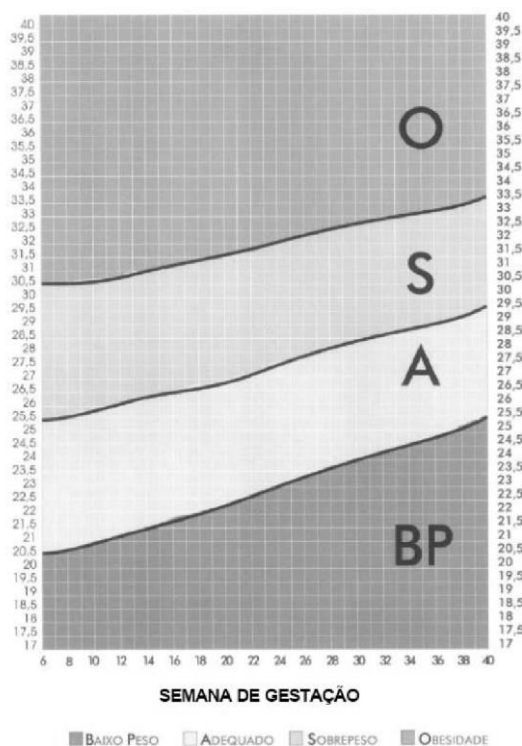


Figura 2. Gráfico para monitoramento da evolução ponderal em gestantes.
Fonte: Atalah et al⁸. Revista Médica de Chile, 1997.

O peso pré-gestacional foi obtido por meio de consulta ao cartão de pré-natal da gestante, e a partir dessa informação foi obtido o IMC prévio à gestação, que foi classificado segundo os pontos de corte para população adulta propostos pela OMS (**Quadro 5**).

Quadro 5. Pontos de corte de classificação do IMC para adultos.

Classificação	IMC (kg/m^2)
Desnutrição	<18,5
Eutrofia	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidade	>30,0

Fonte: Organização Mundial de Saúde (1995)⁷.
IMC: índice de massa corporal.

4.3.3. Consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de dois recordatórios de 24 horas (R24h), aplicados em dias não consecutivos, com intervalo máximo de uma semana entre eles, sendo o primeiro presencialmente e o segundo via telefone. A validade da aplicação do R24h via telefone foi previamente validada para população feminina⁹.

Os entrevistadores foram treinados para aplicação do R24h seguindo os cinco passos (*Automated Multiple-Pass Method*) propostos pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos¹⁰. Para minimizar as perdas na coleta via telefone, foram realizadas pelo menos três tentativas de contato em cada turno do dia (manhã, tarde e noite). Para a coleta via telefone foi utilizado um roteiro desenvolvido para fins desta pesquisa (**Apêndice B**).

As quantidades de alimentos consumidos foram relatadas pelas participantes em medidas caseiras e posteriormente convertidas em gramas ou mililitros a partir da Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras¹¹.

O valor energético total (VET), e a ingestão de macronutrientes (proteína, carboidrato e ácidos graxos) e colesterol, foi computada com auxílio do software Brasil Nutri[®], conforme metodologia adotada na última Pesquisa de Orçamentos Familiares¹². Foram avaliados os ácidos graxos totais, ácidos graxos trans (AGT), ácidos graxos saturados (AGS), e ácidos graxos poliinsaturados totais (AGP), bem como o ômega-3 e o ômega-6.

A porcentagem de ácidos graxos totais, AGT, AGS, AGP, em relação ao VET foi calculada e classificada de acordo com as recomendações da FAO¹³, bem como a proporção de ômega-6/ômega-3. Por fim, a ingestão de colesterol foi classificada de acordo com o limite superior (300 mg) proposto pela Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁴.

Resultados de VET inferior a 500 ou superior 5.000 calorias por dia foram excluídos das análises, por representarem valores discrepantes de uma ingestão alimentar habitual¹⁵. Adicionalmente, calculou-se a necessidade energética estimada (NEE) de cada participante por meio da fórmula proposta para gestantes pelo IOM¹⁶, para avaliar a adequação da ingestão energética ($VET \times 100 / NEE$), e os resultados foram classificados de acordo com a OMS¹⁷.

4.3.4. Sintomas depressivos

Os sintomas depressivos foram avaliados pela *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), desenvolvida por Cox et al¹⁸, traduzida para o português e validada para a população brasileira por Santos et al¹⁹. Trata-se de um questionário simples, constituído por 10 questões

de múltipla escolha com quatro opções de respostas. Cada opção é pontuada de 0 a 3, podendo o escore final variar entre 0 e 30 pontos^{18,19}. O ponto de corte ≥ 11 foi adotado para classificar a presença de sintomas depressivos clinicamente significativos por apresentar maior sensibilidade e especificidade para rastreamento da depressão materna na população brasileira¹⁹.

Mulheres que apresentaram escore ≥ 13 na linha de base, ponto de corte sugerido para diagnóstico de depressão materna¹⁹, não foram incluídas no estudo e foram encaminhadas para avaliação psiquiátrica completa pela equipe médica especializada em saúde mental da mulher no ambulatório Borges da Costa do HC-UFG (n=13). O mesmo encaminhamento foi realizado nos casos de participantes que foram incluídas no estudo, porém apresentaram escore ≥ 13 durante o seguimento da gestação (n=1). Quando verificada a necessidade de tratamento com medicamento psiquiátrico a participante foi excluída do estudo. Ressalta-se que não houve nenhum ônus para a paciente devido essa exclusão.

Adicionalmente, as mulheres eram questionadas se já haviam recebido diagnóstico médico de depressão anteriormente e feito uso de medicamentos psiquiátricos.

4.3.5. Concentração sérica de ômega-3

Com objetivo de caracterizar a concentração sérica de ômega-3 das participantes, foram coletadas amostras de sangue em tubos de EDTA (*ethylenediamine tetraacetic acid*) de 5ml por profissional de saúde devidamente capacitado. Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas durante 10 minutos a 4000 rpm em centrífuga de mesa Labofuge[®] 200 para separação do plasma. As alíquotas de plasma foram devidamente separadas e armazenadas a -80°C .

Para essa etapa conta-se com a parceria de professores do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFG. Contudo, cabe esclarecer que tais análises não foram realizadas até o presente momento em função da paralisação dos laboratórios devido à pandemia da COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Com o retorno das atividades, ainda sem data definida, espera-se obter as concentrações de DHA e EPA, em percentual dos ácidos graxos totais, por meio de cromatografia capilar gasosa conforme metodologia descrita previamente por Klingler & Koletzko²⁰.

4.4. Intervenção nutricional

As gestantes foram randomizadas na proporção de 1:1 em grupos placebo e ômega-3 com auxílio do software MATLAB®. A intervenção adotou metodologia duplo-cego, sendo que uma farmacêutica colaboradora do projeto foi responsável por numerar e randomizar os frascos de suplemento entre as participantes. A identidade dos grupos foi revelada ao pesquisador principal após a finalização de todas as etapas de coleta dos dados.

As gestantes do grupo ômega-3 receberam cápsulas contendo óleo de peixe, enquanto aquelas do grupo placebo receberam cápsulas com óleo de oliva e teor calórico equivalente (**Quadro 6**).

Quadro 6. Composição das cápsulas (1000mg) ofertadas aos grupos placebo e ômega-3.

NUTRIENTE	PLACEBO	ÔMEGA-3
Energia (kcal)	9,0	9,0
EPA (mg)	0,0	130,0
DHA (mg)	0,0	720,0

EPA: eicosapentaenoico; DHA: docosahexaenoico.

Fonte: construído para fins deste estudo.

Tanto as cápsulas de ômega-3 quanto o placebo apresentavam conteúdo total de 1000 mg e foram devidamente aprovadas em relação à qualidade microbiológica, composição nutricional e de metais pesados, conforme os certificados de análise (**Anexos 1 e 2**).

As participantes receberam orientações detalhadas por escrito quanto à utilização e armazenamento do suplemento. Todas as gestantes foram orientadas a consumir duas cápsulas ao dia após o almoço ou jantar até o nascimento da criança (\approx 16 semanas). Nenhuma outra orientação nutricional ou alteração alimentar foi prescrita.

A suplementação com duas cápsulas diárias ofertou 260mg de EPA e 1440mg de DHA. Tal dosagem foi determinada considerando os resultados apresentados na revisão sistemática de Wojcicki & Heyman²¹ sobre suplementação de ômega-3 e sintomas depressivos maternos.

Mensalmente, as mulheres foram novamente avaliadas de forma presencial quanto à antropometria, consumo alimentar, e sintomas depressivos conforme metodologia descrita nos itens anteriores, totalizando quatro momentos durante a gestação (**Figura 1**).

A cada avaliação as gestantes eram questionadas se haviam mantido a suplementação no mês anterior, se houve alguma intolerância ou desconforto, se haviam deixado de tomar o

suplemento em algum dia e o número de dias não suplementados. A adesão à suplementação foi avaliada pelo cálculo do percentual de dias suplementados em cada momento da gestação e no período total da intervenção. Mulheres que relataram ter interrompido a suplementação, ou que apresentaram adesão a suplementação inferior à 80%²² foram excluídas das análises.

4.5. Avaliação pós-parto

Após a última avaliação no período gestacional (34-36 semanas gestacionais), a participante foi contatada semanalmente pela equipe do projeto para verificar a ocorrência do parto. Ao confirmar a data da parturição, as mulheres e seus respectivos filhos foram avaliados via entrevista telefônica por meio de questionário estruturado desenvolvido para fins desta pesquisa (**Apêndice C**) em quatro momentos: duas semanas, um mês, quatro meses e seis meses pós-parto (**Figura 1**).

Para minimizar as perdas na coleta via telefone, foram realizadas pelo menos três tentativas de contato em cada turno do dia (manhã, tarde e noite). Ao estabelecer contato, caso a participante relatasse não ser um momento oportuno para a coleta, era realizado um agendamento de data e horário para a entrevista. Para a coleta de dados no período pós-parto, adotou-se um roteiro desenvolvido para fins desta pesquisa (**Apêndice D**).

As mulheres foram avaliadas quanto à antropometria, consumo alimentar e sintomas depressivos, e as crianças quanto à prática do aleitamento materno, medidas antropométricas ao nascer, comportamento e desenvolvimento infantil. Ademais, as mulheres também foram questionadas sobre a via de parto e se realizaram contato pele a pele após o parto.

Os sintomas depressivos e consumo alimentar materno foram avaliados conforme metodologia descrita anteriormente. O estado nutricional materno foi obtido por meio do peso atual referido pela mulher, utilizado para cálculo do IMC e classificado segundo os pontos de corte para população adulta proposto pela OMS (**Quadro 5**)⁷. Ressalta-se que a utilização do peso referido por mulheres no pós-parto foi validada em estudo prévio conduzido no Brasil²³.

O estado nutricional da criança ao nascer foi avaliado por meio do peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento registrados na caderneta de saúde da criança e classificado de acordo com a idade gestacional por meio das curvas INTERGROWTH-21²⁴.

Em relação à prática do aleitamento materno, as participantes foram questionadas quanto à amamentação na primeira hora de vida, se estavam amamentando atualmente, e se estavam em amamentação exclusiva e sob livre demanda.

Para avaliação do comportamento e desenvolvimento infantil foi aplicado o questionário *The Survey of Well-being of Young Children* (SWYC). Trata-se de uma ferramenta norte-americana direcionada aos pais de crianças de um a 65 meses, proposta por Perrin et al²⁵, traduzida e validada para a população brasileira por Moreira et al²⁶. O SWYC é dividido em três subseções: desenvolvimento (Marcos do Desenvolvimento), comportamento (Lista de Sintomas do Bebê-BPSC e Lista de Sintomas Pediátricos-PPSC) e fatores de risco familiares (Perguntas sobre a Família), e foi considerado adequado para aplicação via entrevista telefônica²⁶. Este questionário foi aplicado no primeiro, quarto e sexto mês de vida da criança, e para aquelas com nascimento pré-termo foi adotada a idade corrigida.

4.6. Análises estatísticas

O banco de dados foi construído no programa Epi InfoTM 3.5.1 por meio de dupla digitação para possibilitar devida análise de consistência. Os softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0 e Stata® versão 13 foram utilizados para as análises estatísticas. Em todas as análises o nível de significância de 5% foi adotado. Foram realizadas análises descritivas, com cálculo das frequências e medidas de tendência central e de dispersão. A adesão das variáveis à distribuição normal foi avaliada por meio do teste Shapiro-Wilk.

Na linha de base (Artigo 1), foram estimadas razões de prevalência (RP) por meio de regressão de Poisson univariada, com intervalo de confiança de 95% (IC95%), adotando-se a presença de sintomas depressivos como desfecho e as adequações de VET, ácidos graxos, colesterol e relação ômega-6/ômega-3 como variáveis explicativas. Tais análises foram ajustadas pela renda *per capita*, história de depressão e intenção de gravidez, considerando seu papel na ocorrência dos sintomas depressivos.

Após a finalização de todas as etapas de coleta de dados e revelação dos grupos, foi avaliada a diferença entre os grupos intervenção e placebo, quanto aos sintomas depressivos maternos, desenvolvimento e comportamento infantil. Foram adotados os testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas e os testes t de Student simples para as variáveis numéricas contínuas. Tais testes também foram utilizados para comparar as participantes que completaram o estudo com as que não completaram, segundo a idade, renda *per capita*, ocupação profissional, educação, estado civil, paridade, IMC pré-gestacional e

gestacional, histórico de depressão, intenção de gestação, ingestão de ácidos graxos e escore de depressão na linha de base.

Para análise de medidas repetidas considerando o efeito da interação grupo-tempo foi adotado o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) com o pós-teste de Bonferroni. Foram construídos modelos de GEE para análise de intenção de tratamento e por protocolo, considerando como desfechos: o escore total de depressão (Artigo 2) e os escores de desenvolvimento e comportamento infantil (Artigo 3). Para as análises do desenvolvimento e comportamento infantil, o aleitamento materno foi incluído como ajuste, considerando o papel dessa prática no desenvolvimento da criança.

A síntese das principais variáveis do estudo e dos testes estatísticos utilizados está descrita no **Quadro 7**.

Quadro 7. Principais variáveis do estudo e testes estatísticos utilizados.

Artigo	Variável desfecho	Variáveis explicativas	Ajustes	Testes estatísticos
1	Prevalência de sintomas depressivos na linha de base	Adequação da ingestão de energia, ácidos graxos, colesterol e relação ômega-6/ômega/3	Renda; história de depressão; intenção de gestação	Qui-quadrado; Regressão de Poisson
2	Escore total de depressão da gestação até os 6 meses pós-parto	Grupo de intervenção nutricional	Não	T de Student simples; Equações de Estimativas Generalizadas
3	Escore de desenvolvimento e comportamento infantil até 6 meses de vida do bebê	Grupo de intervenção nutricional	Aleitamento materno	T de Student simples; Equações de Estimativas Generalizadas

Fonte: Contruído para fins deste estudo.

4.7. Aspectos éticos

O presente projeto encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG) sob o número 87705018.0.0000.5149 (**Anexo 3**) e registrado pela plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBec) sob o número U1111-1215-7952 (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6gbzw6/>). As diretrizes da Resolução no. 466 de

12 de Dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde foram atendidas e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice E**) após receberem as devidas informações e manifestarem interesse espontâneo na participação.

4.8. Referências bibliográficas

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med* 2010; 4(1):60-68.
2. Brasil. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p.*
3. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS. *Designing clinical research. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; 367p.*
4. Rocha CM, Kac G. High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. *Matern Child Nutr* 2012; 8:36–48.
5. Su K, Huang S, Chiu T, Huang K, Huang C, Chang H, Pariante C. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatr* 2008; 69:644–51.
6. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(1):F45-50.
7. WHO - World Health Organization. *Physical status: The use and Interpretation of Anthropometry. Technical report Series 854. Geneva, 1995, 452 p.*
8. Atalah Samur E, Castillo LC, Castro Santoro R, Amparo AP. Propuesta de um nuevo estándar de Evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile* 1997; 125(12):1429-36.
9. Tran KM, Johnson RK, Soultanakis RP, Matthews DE. In-person vs telephone-administered multiple-pass 24-hour recalls in women: validation with doubly labeled water. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(7):777-83.
10. NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey [homepage on the Internet]. Available from: www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/charts.htm.
11. Pinheiro ABV. *Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 131 p.*
12. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011, 150 p.*
13. FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. Geneva, 2010. 166 p.*
14. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100(3):1-40.
15. Willett W. *Nutritional epidemiology. 2.ed. New York: Oxford University Press; 1998. Chapter 13, Issues in analysis and presentation of dietary data. p.321-46.*

16. IOM - Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), National Academy Press, Washington, DC, 2005.
17. WHO - World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 797. Geneva, 1990. 102p.
18. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150(6):782-6.
19. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, Barros AJD, Botelho IP, Lapolli C, Magalhães PVS, Barbosa APPN, Barros FC. Validação da Escala de Depressão Pós-natal de Edinburgo (EPDS) em uma amostra de mães da Coorte de Nascimento de Pelotas, 2004. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(11):2577-88.
20. Klingler M, Koletzko B. Novel methodologies for assessing omega-3 fatty acid status – a systematic review. *Br J Nutr* 2012; 107(1):S53-S63.
21. Wojcicki JM, Heyman MB. Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(5):680-6.
22. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003; 8(3):775-82.
23. Araujo RGPS, Gama SGN, Barros DC, Saunders C, Mattos IE. Validade de peso, estatura e IMC referidos por puérperas do estudo Nascir no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2017; 51(115):1-11.
24. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384(9946):857-68.
25. Perrin EC, Sheldrick RC, Henson BS, Merchant S. Survey of Wellbeing of Young children. SWYC Forms Portuguese. Available from: <https://www.floatinghospital.org/The-Survey-of-Wellbeing-of-Young-Children/Translations.aspx>
26. Moreira RS, Magalhães RC, Siqueira CM, Alves CRL. Adaptação Transcultural do instrumento de vigilância do desenvolvimento infantil “Survey of Wellbeing of Young Children (SWYC)” no contexto brasileiro. *J Hum Growth Dev* 2019; 29(1):28-38.

Resultados e Discussão

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão da presente tese serão apresentados no formato de três artigos originais: *Dietary fatty acids, omega-6/omega-3 ratio and cholesterol intake associated with depressive symptoms in low-risk pregnancy* – Artigo 1; *Effect of antenatal omega-3 supplementation on maternal depressive symptoms from pregnancy to 6 months postpartum: a randomized double-blind placebo-controlled trial* – Artigo 2; *Does antenatal supplementation with omega-3 affect child development and behavior during the first six months of life? A randomized double-blind placebo-controlled trial* – Artigo 3.

O Artigo Original 1 se encontra publicado no periódico internacional *Nutritional Neuroscience* (<https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1792618>) e os demais artigos serão submetidos após as considerações da banca examinadora.

5.1. Artigo Original 1:

Publicado no periódico *Nutritional Neuroscience*

Dietary fatty acids, omega-6/omega-3 ratio and cholesterol intake associated with depressive symptoms in low-risk pregnancy

ABSTRACT

Objective: This cross-sectional study aimed to evaluate the association of dietary fatty acids, cholesterol and omega-6/omega-3 ratio to depressive symptoms in a sample of low-risk pregnant women. **Methods:** A total of 60 pregnant women within 20-40 years of age and with 22-24 gestational weeks were evaluated. Food intake was assessed by two 24-hour recalls and depressive symptoms according to the Edinburgh Postnatal Depression Scale. **Results:** The prevalence of depressive symptoms was 18.3%. Pregnant women with depressive symptoms showed a higher percentage of excessive total fatty acid intake (81.8% vs. 36.7%; $p=0,007$), excessive cholesterol intake (72.7% vs. 38.8%; $p=0,040$) and an omega-6/omega-3 ratio above 10:1 (36.4% vs. 6.1%; $p=0,005$), when compared with those without depressive symptoms. The Prevalence Ratio (PR) adjusted by *per capita* income, history of depression and pregnancy intention, showed a higher prevalence of depressive symptoms among pregnant women with excessive total fatty acid intake (PR: 5.80; CI95% 1.20-27.7) and omega-6/omega-3 ratio above 10:1 (PR: 3.63; CI95% 1.20-10.94). **Conclusion:** Our results indicated a higher risk of depressive symptoms among pregnant women with total fatty acids intake and omega-6/omega-3 ratio above recommendation, but further studies are required to elucidate the mechanism of dietary fatty acids in the occurrence of maternal depression.

Keywords: fatty acids; cholesterol; omega-3; maternal health; maternal nutrition; pregnancy, depression; depressive symptoms.

INTRODUCTION

During their reproductive period, women become more susceptible to mental disorders due to physical, emotional and hormonal changes inherent in pregnancy and postpartum (Hahn-Holbrook et al. 2018). Previous studies presented a maternal depression prevalence of 19% in Brazil (Lobato et al. 2011) and 13% worldwide (Fisher et al. 2012).

Because depressive symptoms may show during pregnancy, early diagnosis is crucial to prevent adverse effect on infant-mother emotional attachment, breastfeeding and child development (Surkan et al. 2014; Rossen et al. 2019). However, depressive symptoms are often neglected by the health care system, which consequently precludes adequate treatment (Hahn-Holbrook et al. 2018).

Maternal depression results from a variety of factors, such as low socioeconomic status, predisposition to mental disorders and unintended pregnancy (Fisher et al. 2012; Hahn-Holbrook et al. 2018). Additionally, prior studies have found a potential effect of maternal nutrient intake on depressive symptoms (Leung et al. 2013; Sparling et al. 2017).

Some evidence indicates that the consumption of fatty acids had an influence on the occurrence of depressive symptoms, especially those from the omega-3 family, such as the docosahexaenoic acid (DHA) (Su et al. 2008; Rocha & Kac 2012; Judge et al. 2014). Furthermore, serum lipids and omega-6/omega-3 ratio were additional factors associated with depressive symptoms during pregnancy and postpartum period (Rocha & Kac 2012; Pillai et al. 2018; Hoge et al. 2019).

Considering the potential role of dietary fatty acids on depression, interventions to adequate maternal nutrient intake might offer a safe and low cost strategy to prevent maternal depressive symptoms (Rocha & Kac 2012; Hoge et al. 2019), but further research on this topic is needed. Thus, our study aimed to evaluate the association of dietary fatty acids, cholesterol and omega-6/omega-3 ratio with occurrence of depressive symptoms in low-risk pregnancy.

METHODS

This cross-sectional study was conducted with baseline data from a double-blind randomized clinical trial entitled “*Omega-3 supplementation during pregnancy to prevent depressive symptoms and possible effect on breastfeeding, child growth and development.*”

The minimum sample necessary to perform this study was estimated to 54 participants, using the formula for comparing proportions (Hulley et al. 2001), a statistical power of 80%, a significance level of 5% and data from a similar research (Rocha & Kac 2012).

Low-risk pregnant women within 20-40 years of age and with 22-24 gestational weeks were invited to participate in the study. Women who were under psychiatric treatment or currently using psychotropic medications were not included.

The participants received an orally detailed explanation about the study and signed a consent form. This study was approved by the Research Ethics Committee under the number 87705018.0.0000.5149.

Sociodemographic data, anthropometry, food intake and depressive symptoms were investigated. The sociodemographic evaluation included age, *per capita* income, marital status, professional occupation, education, parity and pregnancy intention.

Current weight and height data were measured using a Líder[®] P150 C platform scale with stadiometer, following methods proposed by the World Health Organization (WHO) (WHO, 1995). Body Mass Index was calculated as a ratio between body weight and the square of height ($BMI=Kg/m^2$), and the classification was performed according to the Atalah et al (1997) curve. Lastly, pre-gestational weight was obtained from the antenatal medical record and the pre-pregnancy BMI was classified according to WHO (WHO 1995).

Food intake was assessed by two 24-hour recalls, on non-consecutive days with a maximum interval of one week between them, the first in person and the second via telephone call. The total energy intake (TEI), total fatty acid, trans fatty acids (TFA), saturated fatty acids (SFA), polyunsaturated fatty acids (PUFA), omega-3, omega-6 and cholesterol were computed using the Brasil Nutri[®] software (IBGE 2011).

Percentage of total fatty acid, TFA, SFA, PUFA, omega-3, and omega-6 in relation to the TEI were calculated and classified according to the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO 2010) recommendations, as well as the omega-6/omega-3 ratio.

Cholesterol intake (mg) was classified according to the upper limit (300 mg) proposed by the Sociedade Brasileira de Cardiologia (free translation: Brazilian Society of Cardiology) (SBC 2013).

The estimated energy requirement (EER) was obtained using the formula proposed by the Institute of Medicine (IOM) for the second trimester of pregnancy (IOM 2005). The adequacy of energy intake ($TEI \times 100 / EER$) was classified according to WHO (WHO 1990).

Depressive symptoms were assessed by the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), developed by Cox et al. (1987), translated into Portuguese and validated for the Brazilian population by Santos et al. (2007). The questionnaire is composed of 10 multiple

choice questions with four answer options. Each answer was scored from 0 to 3, and the final score ranged from 0-30 points (Cox et al. 1987; Santos et al. 2007).

Women who scored ≥ 13 , were classified on the cutoff point for the diagnosis of maternal depression, and therefore were not included in the sample since they served as exclusion criteria for the clinical trial. The cutoff point ≥ 11 was adopted because it showed greater sensitivity and specificity for screening moderate and severe depressive symptoms (Santos et al. 2007). In addition, participants were asked if they had previously received a diagnosis of depression.

The database was built using a double-typing method in EpiInfo™. For statistical analysis, the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) and Stata® software were used. Descriptive analyses were performed by calculating the frequencies and measures of central tendency and dispersion. Adherence of variables to normal distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test.

Chi-square test was used for comparison of proportions. Additionally, the prevalence ratios (PR) were estimated by univariate Poisson regression, with a confidence interval of 95% (CI95%), adopting the presence of depressive symptoms as the outcome. Adequacies of energy intake, fatty acids, cholesterol and omega-6/omega-3 ratio were used as explanatory variables. The analysis was adjusted by *per capita* income, history of depression and pregnancy intention, considering their role in the occurrence of depressive symptoms.

RESULTS

We evaluated 60 pregnant women with a mean age of 28.3 ± 4.8 years and gestational age of 22.9 ± 1.3 weeks. The characteristics of the sample are presented in Table 1.

Most reported *per capita* income up to one minimum wage (72.8%) and having a paid work (53.3%). Moreover, 71.9% were married or in a stable union and 53.4% declared unintended pregnancy.

A mean EPDS score of 6.8 ± 3.1 was observed. The prevalence of depressive symptoms was 18.3% and 10.0% informed history of depression. History of depression was associated to depressive symptoms during pregnancy ($p=0.035$) (Table 1).

Adequacy of energy, fatty acids and cholesterol intake according to presence of depressive symptoms are described in Table 2. Pregnant women with depressive symptoms showed a higher percentage of excessive total fatty acid intake (81.8% vs. 36.7%; $p=0,007$),

excessive cholesterol intake (72.7% vs. 38.8%; $p=0,040$) and an omega-6/omega-3 ratio above 10:1 (36.4% vs. 6.1%; $p=0,005$), when compared with those without depressive symptoms.

The Prevalence Ratio (PR) adjusted by *per capita* income, history of depression and pregnancy intention, showed a higher prevalence of depressive symptoms among pregnant women with excessive total fatty acid intake (PR: 5.80; CI95% 1.20-27.7) and omega-6/omega-3 ratio above 10:1 (PR: 3.63; CI95% 1.20-10.94) (Table 3).

DISCUSSION

Our study found a higher risk of depressive symptoms among pregnant women with total fatty acids intake and dietary omega-6/omega-3 ratio above recommendation.

According to previous studies, alterations in maternal lipid metabolism occur during pregnancy and postpartum, increasing serum levels of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol (Teofilo et al. 2014; Pillai et al. 2018). These increased lipid levels are a source of energy to maternal and fetal metabolic demands and are also very important for lactation (Pillai et al. 2018).

Although the results from this study presented an association of total fatty acids intake to maternal depressive symptoms, the role of dietary lipids in the occurrence of depression remains poorly understood. However, serum lipids and cardiovascular health seems to be related to depression (Teofilo et al. 2014; Li et al. 2015; Pillai et al. 2018).

Prior study evaluating the association between maternal depression and serum lipid profile included a prospective of Brazilian women which found that a lower concentration of high-density lipoprotein cholesterol was a predictor of depressive symptoms during pregnancy (Teofilo et al. 2014). Similar results were found by Pillai et al (2018) in a study with postpartum women (Pillai et al. 2018).

In addition, a population-based cross-sectional study with adults found a lower risk of depression associated with cardiovascular health metrics, assessment that includes dietary intake and serum markers such as cholesterol and fractions (Li et al. 2015).

According to the authors, the exact mechanism of lipids in the pathogenesis of depression is not clear. Some evidence supports that lipids are involved in brain neuronal function connected to emotional behaviors, but further studies are needed to better elucidate this association (Teofilo et al. 2014; Li et al. 2015; Pillai et al. 2018).

On the contrary, the omega-6/omega-3 ratio has been widely studied as a predictor of depression, and the results are supported by previous studies (Rocha & Kac 2012; Pinto et al. 2017; Chang et al. 2018; Hoge et al. 2019).

A Brazilian prospective cohort study evaluated the dietary omega-6/omega-3 ratio during pregnancy associated to maternal depression. The authors found a four times higher chance of postpartum depression among women with a high omega-6/omega-3 ratio (Rocha & Kac 2012).

Other studies also presented similar results regarding the serum omega-6/omega-3 ratio. For example, pregnant women with a high serum omega-6/omega-3 ratio were 40% more likely to have postpartum depression in another prospective study conducted with Brazilian women (Pinto et al. 2017). Results from different countries also corroborates with this finding (Chang et al. 2018; Hoge et al. 2019).

The role of omega-3 in mental health lies on the fact that these fatty acids are a component of the myelin sheath. During pregnancy and postpartum there is a higher demand of omega-3 for fetal development and milk production, and maternal nervous system might become unprotected (Rocha & Kac 2012; Giles et al. 2013; Pinto et al. 2017).

Further, omega-3 and omega-6 participate in the same metabolic chain and their anti-inflammatory actions depend on their balance. A high omega-6/omega-3 ratio can raise the concentration of pro-inflammatory markers, favoring the development of inflammatory diseases such as depression (Giles et al. 2013; Pinto et al. 2017).

Currently, the dietary omega-6/omega-3 ratio for occidental populations range between 10:1 and 20:1, when the recommendation is a ratio lower than 10:1, considered ideal for the adequate harnessing of DHA (FAO 2010; Rocha & Kac 2012; Pinto et al. 2017). This imbalance is mainly attributed to the low consumption of food source of omega-3; therefore, studies suggest that supplementation of this nutrient might be beneficial in gestational and puerperal periods (Miyake et al. 2013; Judge et al. 2014).

Our results support the hypothesis of a relationship between fatty acids intake and maternal depression, but excluding women with EPDS scores ≥ 13 might have underestimated the prevalence of depressive symptoms in our sample and this is a limitation that should be considered.

Despite this potential bias, we highlight the importance of new findings in this field of research, in view of the lack of studies targeted to evaluate the association between dietary fatty acids and depressive symptoms in low-risk pregnant women.

Ultimately, although an association between depressive symptoms and dietary total fatty acids and omega-6/omega-3 ratio during low-risk pregnancy was found, further studies are needed to elucidate the mechanism of fatty acids in the occurrence of maternal depression. These results can contribute to nutritional interventions as a strategy to prevent depressive symptoms during the reproductive period.

REFERENCES

1. Atalah Samur E, Castillo CL, Castro Santoro R, et al (1997). Propuesta de um nuevo estándar de Evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile* 125(12): 429-436.
2. Brasil (2011). Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 150p.
3. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R (1987). Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Brit J Psychiat* 150(6): 782-786. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782>
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations (2010). Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. Geneva, 166p.
5. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, et al (2012). Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 90(2): 139-149. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.091850>
6. Giles GE, Mahoney CR, Kanarek RB (2013). Omega-3 fatty acids influence mood in healthy and depressed individuals. *Nutr Rev* 71(11): 727-741. <https://doi.org/10.1111/nure.12066>
7. Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I (2018). Economic and Health Predictors of National Postpartum Depression Prevalence: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of 291 Studies from 56 Countries. *Front Psychiatry*. 8 (1): 248. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00248>

8. Hoge A, Tabar V, Donneau AF, et al (2019). Imbalance between Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Early Pregnancy Is Predictive of Postpartum Depression in a Belgian Cohort. *Nutrients* 11(4): 876. <https://doi.org/10.3390/nu11040876>
9. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al (2013). *Designing Clinical Research*. Lippincott Williams & Wilkins, 367p.
10. Chang JP, Lin CY, Lin PY, et al (2018). Polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in major depressive episodes during pregnancy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 80(1): 273-278. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.008>
11. Leung BM, Kaplan BJ, Field CJ, et al (2013). Prenatal micronutrient supplementation and postpartum depressive symptoms in a pregnancy cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 13(2): 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-2>
12. Li Z, Yang X, Wang A, et al (2015). Association between Ideal Cardiovascular Health Metrics and Depression in Chinese Population: A Cross-sectional Study. *Sci Rep* 15(5): 11564. <https://doi.org/10.1038/srep11564>.
13. Judge MP, Beck CT, Durham H, et al (2014). Pilot trial evaluating maternal docosahexaenoic acid consumption during pregnancy: Decreased postpartum depressive symptomatology. *Int J Nurs Sci* 1(4): 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2014.10.005>
14. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, et al (2013). Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Psychiatr Res* 47(1): 572-578. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.012>
15. Pillai RR, Wilson AB, Premkumar NR, et al (2018). Low serum levels of High-Density Lipoprotein cholesterol (HDL-c) as an indicator for the development of severe postpartum depressive symptoms. *PLoS One* 13(2): e0192811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192811>
16. Pinto T, Vilela A, Farias D, et al (2017). Serum n-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with longitudinal changes in depressive symptoms during pregnancy. *Epidemiol Psyc Sci* 26(2): 157-168. <https://doi.org/10.1017/S204579601500116X>

17. Rocha CM, Kac G (2012). High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. *Matern Child Nutr* 8(1): 36-48. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00256.x>
18. Rossen L, Mattick RP, Wilson J (2019). Mother–Infant Bonding and Emotional Availability at 12-Months of Age: The Role of Early Postnatal Bonding, Maternal Substance Use and Mental Health. *Matern and Child Health J* 1(1): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02809-1>
19. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al (2013). Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 100(3):1-40.
20. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, et al (2007). Validação da Escala de Depressão Pós-natal de Edinburgo (EPDS) em uma amostra de mães da Coorte de Nascimento de Pelotas, 2004. *Cad Saúde Pública* 23(11): 2577-2588. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007001100005>
21. Sparling TM, Henschke N, Nesbitt RC, et al (2017). The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Matern Child Nutr* 13(1): 1-13. <https://doi.org/10.1111/mcn.12235>
22. Su K, Huang S, Chiu T, et al (2008). Omega-3 Fatty Acids for Major Depressive Disorder During Pregnancy: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatr* 69(1): 644-651. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0418>
23. Surkan PJ, Ettinger AK, Hock RS, et al (2014). Early maternal depressive symptoms and child growth trajectories: a longitudinal analysis of a nationally representative US birth cohort. *BMC Pediatr* 14(1): 185. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-185>
24. Teofilo MMA, Farias DR, Pinto TJP, et al (2014). HDL-cholesterol concentrations are inversely associated with Edinburgh Postnatal Depression Scale scores during pregnancy: Results from a Brazilian cohort study. *J Psychiatr Res* 58(1): 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.030>
25. World Health Organization (1995). Physical status: The use and Interpretation of Anthropometry. Technical report Series 854. Geneva, 452p.
26. World Health Organization (1990). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 797. Geneva, 102p.

TABLES

Table 1. Characteristics of the sample according to presence of depressive symptoms.

Variables	Total % (n)	EPDS <11 % (n)	EPDS ≥11 % (n)	P-value
Per capita income (minimum wage)				
<0.5	25.5 (14)	29.5 (13)	9.1 (1)	0.365
0.5-1.0	47.3 (26)	45.5 (20)	54.5 (6)	
>1.0	27.2 (15)	25.0 (11)	36.4 (4)	
Professional occupation				
Paid work	53.3 (32)	53.1 (26)	54.5 (6)	0.133
Student	10.0 (6)	10.2 (5)	9.1 (1)	
Housewife	26.7 (16)	30.6 (15)	9.1 (1)	
Unemployed	10.0 (6)	6.1 (3)	27.3 (3)	
Marital status				
Married/Stable union	71.9 (41)	76.6 (36)	50.0 (5)	0.089
Single/Divorced	28.1 (16)	23.4 (11)	50.0 (5)	
Education				
Elementary school	8.3 (5)	10.2 (5)	0.0 (0)	0.519
High school	61.7 (37)	61.2 (30)	63.6 (7)	
Higher education	30.0 (18)	28.6 (14)	36.4 (4)	
Parity (children)				
0	51.7 (31)	49.0 (24)	63.6 (7)	0.379
≥1	48.3 (29)	51.0 (25)	36.4 (4)	
Pregnancy intention				
Intended	46.6 (27)	46.8 (22)	45.5 (5)	0.953
Non intended	53.4 (31)	53.2 (25)	54.5 (6)	
Pre-gestational BMI				
Low weight	5.0 (3)	4.1 (2)	9.1 (1)	0.424
Adequate	53.4 (32)	57.1 (28)	36.4 (4)	
Overweight	41.6 (25)	38.8 (19)	54.5 (6)	
Current BMI				
Low weight	10.0 (6)	10.2 (5)	9.1 (1)	0.140
Adequate	43.3 (26)	49.0 (24)	18.2 (2)	
Overweight	46.7 (28)	40.8 (20)	72.7 (8)	
History of depression				
Yes	10.0 (6)	6.1 (3)	27.3 (3)	0.035
No	90.0 (54)	93.9 (46)	72.7 (8)	

BMI: Body Mass Index; EPDS: Edimburg Posnatal Depression Scale. Minimum wage: ≈ \$230 (2018-2019). P-value: Chi-square test for comparison of depressive symptoms proportion according to sociodemographic characteristics of the sample.

Table 2. Adequacy of energy, fatty acids and cholesterol intake according to presence of depressive symptoms.

Variable	Total % (n)	EPDS <11 % (n)	EPDS ≥11 % (n)	P-value
Energy intake adequacy				
<80%	40.0 (24)	46.9 (23)	9.1 (1)	0.061
80-120%	45.0 (27)	40.8 (20)	63.6 (7)	
>120%	15.0 (9)	12.3 (6)	27.3 (3)	
Total fatty acid				
20-35%	55.0 (33)	63.3 (31)	18.2 (2)	0.007
>35%	45.0 (27)	36.7 (18)	81.8 (9)	
Saturated fatty acid				
≤10%	36.7 (22)	40.8 (20)	18.2 (2)	0.159
>10%	63.3 (38)	59.2 (29)	81.8 (9)	
Trans fatty acid				
≤1%	53.3 (32)	53.1 (26)	54.5 (6)	0.929
>1%	46.7 (28)	46.9 (23)	45.5 (5)	
Polyunsaturated fatty acid				
<6%	51.7 (31)	55.1 (27)	36.4 (4)	0.091
6-11%	48.3 (29)	44.9 (22)	63.6 (7)	
Omega-3				
<0.5%	23.3 (14)	22.4 (11)	27.3 (3)	0.732
0.5-2%	76.7 (46)	77.6 (38)	72.7 (8)	
Omega-6				
<2.5%	5.0 (3)	4.1 (2)	9.1 (1)	0.491
2.5-9%	95.0 (57)	95.9 (47)	90.9 (10)	
Omega-6/omega-3 ratio				
5:1-10:1	88.3 (53)	93.9 (46)	63.6 (7)	0.005
>10:1	11.7 (7)	6.1 (3)	36.4 (4)	
Cholesterol				
≤300 mg	55.0 (33)	61.2 (30)	27.3 (3)	0.040
>300 mg	45.0 (27)	38.8 (19)	72.7 (8)	

EPDS: Edimburg Posnatal Depression Scale. P-value: Chi-square test for comparison of depressive symptoms proportion according to fatty acids, omega-6/omega-3 ratio and cholesterol intake.

Table 3. Prevalence Ratio (PR) estimated through Poisson regression for association between depressive symptoms and fatty acids, omega-6/omega-3 ratio and cholesterol intake.

Variable	PR (95% CI)	p value	adjusted PR (95% CI)	p value
Energy Intake Adequacy				
80-120%	1.00		1.00	
<80%	0.16 (0.02 – 1.23)	0.079	0.15 (0.01 – 1.92)	0.146
>120%	1.28 (0.41 – 3.98)	0.663	1.10 (0.40 – 3.14)	0.861
Total fatty acid				
20-35%	1.00		1.00	
>35%	5.50 (1.28 – 23.62)	0.022	5.77 (1.20 – 27.70)	0.028
Saturated fatty acid				
≤10%	1.00		1.00	
>10%	0.38 (0.90 – 1.63)	0.196	0.38 (0.09 – 1.64)	0.196
Trans fatty acid				
≤1%	1.00		1.00	
>1%	0.95 (0.32 – 2.81)	0.930	0.88 (0.33 – 2.30)	0.790
Polyunsaturated fatty acid				
6-11%	1.00		1.00	
<6%	0.53 (0.17 – 1.65)	0.277	0.51 (0.16 – 1.58)	0.249
Omega-3				
0.5-2%	1.00		1.00	
<0.5%	1.23 (0.37 – 4.06)	0.732	0.96 (0.30 – 3.06)	0.946
Omega-6				
2.5-9%	1.00		1.00	
<2.5%	1.90 (0.34 – 10.51)	0.462	1.16 (0.31 – 4.36)	0.823
Omega-6:omega-3 ratio				
5:1-10:1	1.00		1.00	
>10:1	4.32 (1.67 – 11.18)	0.003	3.62 (1.20 – 10.94)	0.023
Cholesterol				
≤300 mg	1.00		1.00	
>300 mg	3.25 (0.94 – 11.21)	0.061	2.12 (0.87 – 11.22)	0.081

PR: prevalence ratio; CI: confidence interval.

Adjusted PR: adjusted by *per capita* income, history of depression and pregnancy intention

5.2. Artigo Original 2:

À ser submetido ao periódico *Nutrition*

Effect of antenatal omega-3 supplementation on maternal depressive symptoms from pregnancy to 6 months postpartum: a randomized double-blind placebo-controlled trial

Omega-3 effect on maternal depressive symptoms

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of antenatal omega-3 supplementation on maternal depressive symptoms from pregnancy to 6 months postpartum. *Methods:* Randomized double-blind placebo-controlled trial conducted with sixty pregnant women. Participants with gestational age between 22-24 weeks were randomized in placebo (olive oil; n=30) or omega-3 (fish oil; n=30) groups and supplemented until childbirth. Fish oil capsules provided 1440mg/day of docosahexaenoic acid. Depressive symptoms were evaluated during the gestational period: (G1) 22-24 weeks; (G2) 26-28 weeks; (G3) 30-32 weeks; (G4) 34-36 weeks; and postpartum: (P1) second week; (P2) first month; (P3) fourth month; and (P4) sixth month, using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). Intention-to-treat and per-protocol analyses were performed using Generalized Estimating Equations (GEE). *Results:* Comparison between groups showed no differences in the EPDS score at any time during pregnancy or postpartum, in both intention-to-treat and per-protocol analysis ($p>0.05$). Both groups presented a reduction in the EPDS score over time. According to intention-to-treat analysis, when comparing to the baseline, the placebo group showed a reduction in the EPDS score at P1 and P4, while the omega-3 group showed a reduction at all times from G4 to P4. In per-protocol analysis, the placebo group showed a reduction in the EPDS score at P3, while the omega-3 group showed a reduction at all times from G2 to P4. *Conclusion:* The supplementation with omega-3 did not promote significant differences between groups. However, an earlier reduction in the EPDS score was observed in the omega-3 group, indicating a benefit of omega-3 supplementation during pregnancy.

Keywords: omega-3; depressive symptoms; pregnancy; postpartum period; maternal nutrition; randomized controlled trial

BACKGROUND

Maternal depression is a major public health issue with a worldwide prevalence of 10% during pregnancy and 13% after childbirth. A higher prevalence is observed in lower income countries, reaching 15% of pregnant women and 19% of puerpera (Fisher et al, 2012). Depressive symptoms commonly appear during the gestational period and it can persist until six months postpartum or more (Lobato et al, 2011; Fisher et al, 2012; Hahn-Holbrook et al, 2017).

Considering the negative effects of psychiatric medication on pregnancy and breastfeeding, the search for alternative protocols to treat or prevent maternal depression has emerged, and the omega-3 fatty acids intake, especially the docosahexaenoic acid (DHA), is highlighted as a promising factor to be considered (Wojcicki & Heyman, 2011; Sparling et al, 2017).

It is well known that DHA can affect the biophysical properties of neural membranes, being a protective factor for depressive disorders (Grosso et al, 2014; Liao et al, 2019; van der Burg et al, 2020). Also, some studies indicate that maternal depressive symptoms may be associated with a lower DHA intake (Miyake et al, 2013; Hsu et al., 2018). However, evidence of the omega-3 role in preventing or decreasing maternal depressive symptoms remains controversial (Vaz et al, 2017; Middleton et al, 2018; Hsu et al., 2018).

Omega-3 fatty acids are found in food sources such as fish and seeds, but the modern dietary pattern does not favor the adequate intake of this nutrient, especially in non-coastal regions (FAO, 2010). Therefore, maternal supplementation with omega-3 fatty acids may be necessary to achieve daily recommendation and promote benefits for women's mental health (Judge et al, 2014; Hsu et al., 2018).

In this scenario, a randomized double-blind placebo-controlled trial was conducted to evaluate the effect of antenatal omega-3 supplementation on maternal depressive symptoms from pregnancy to six months postpartum.

METHODS

Design and participants

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, designed according to CONSORT 2010 recommendations (Schulz et al. 2010), was conducted with low-risk pregnant women attending antenatal care at a public ambulatory in Brazil. Inclusion criteria

were age between 20-40 years old and gestational age between 22-24 weeks. All cases diagnosed by the medical team as high-risk pregnancy were not included in the sample. Women who reported supplementation with fish oil in the previous month, intolerance to fish/seafood, who were under psychiatric treatment or currently using psychiatric medication were also not included.

Pregnant women were randomized at a proportion of 1:1 in placebo and omega-3 groups using the MATLAB[®] software. The omega-3 group received fish oil capsules, while the placebo group received olive oil capsules with equivalent caloric content. Both omega-3 and placebo capsules had 1000mg content and were approved according to microbiological safety and nutritional composition.

All participants received detailed guidance on how to use and storage the supplement, and were instructed to take two capsules a day until delivery (\approx 16 weeks). No dietary changes were prescribed. The supplementation with two capsules a day offered 260mg of EPA (eicosapentaenoic acid) and 1440mg of DHA.

Women were evaluated during the gestational period: (G1) 22-24 weeks; (G2) 26-28 weeks; (G3) 30-32 weeks; (G4) 34-36 weeks; and postpartum: (P1) second week; (P2) first month; (P3) fourth month; and (P4) sixth month.

Data collection

Sociodemographic, pregnancy and anthropometric data, food consumption and depressive symptoms were evaluated. During pregnancy, women were evaluated in person, and after delivery via telephone interviews.

Sociodemographic data included maternal age, education, marital status, occupation, parity and per capita income. Gestational age was calculated based on the first ultrasound and participants were also asked about pregnancy intention.

During pregnancy, weight was measured using a platform scale, with a maximum capacity of 200 kg and sensitivity of 100 g, and height using a stadiometer attached to the scale. These measures were collected according to the World Health Organization (WHO) standards (WHO, 1995). Body Mass Index ($BMI = kg/m^2$) was calculated and classified according to Atalah et al. (1997).

After delivery, maternal nutritional status was obtained through the current weight reported by the participant, used to calculate the BMI, posteriorly classified according to the cutoff points proposed by the WHO (WHO,1995).

Food consumption was assessed using two 24 hours recall (24hR), applied on non-consecutive days, with a maximum interval of one week between them. Fatty acids composition (polyunsaturated, omega-6 and omega-3) was computed using Brasil Nutri[®] software (IBGE, 2011). Omega-3 intake was classified according to Adequate Intake (AI) (1.4g/day), proposed by Institute of Medicine (IOM, 2005).

Depressive symptoms were assessed using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), developed by Cox et al. (1987), translated and validated for the Brazilian population by Santos et al. (2007). The EPDS has 10 multiple-choice questions with four answer options. Each option is scored from 0 to 3, with the final score ranging between 0 and 30 points (Cox et al, 1987; Santos et al, 2007).

Women who scored ≥ 13 points at baseline, the cutoff points suggested for the diagnosis of maternal depression (Santos et al., 2007), were not included in the study and were referred to the medical team specialized in maternal mental health (n=13). The same referral was performed in the cases of participants who were included in the study, but scored ≥ 13 points during the follow-up. When verified the need for treatment with psychiatric medication, the participant was excluded from the study (n=1). The cutoff point ≥ 11 was adopted to characterize the groups at baseline, because it showed greater sensitivity and specificity for screening moderate and severe depressive symptoms (Santos et al., 2007). Additionally, women were asked if they had previously received the diagnosis of depression and had used psychiatric medications.

At each evaluation during pregnancy, women were asked whether they had continued supplementation in the previous month and whether there was any intolerance or discomfort. To estimate compliance, the participants referred the number of days not supplemented. Women who discontinued supplementation, or who presented compliance below 80% (Leite & Vasconcelos, 2003), were excluded from the analyses.

Sampling and statistical analyses

The sample estimation was performed using the formula for analytical and experimental studies with a continuous outcome variable (Hulley et al, 2001), considering the

standard deviation and expected difference on the EPDS score between groups after the intervention, obtained in a similar study (Su et al, 2008). The minimum of 15 participants in each group was estimated, considering the statistical power of 95% and the significance level of 5%. Twice the sample estimated was recruited to compensate for an expected loss of 50% during the intervention, according to previous study (Vaz et al, 2017).

The database was built using the Epi Info™ 3.5.1 program with double typing to enable proper consistency analysis. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 20.0 and Stata® version 13 were used for statistical analyses.

Descriptive analyses were performed with the calculation of frequencies and measures of central tendency and dispersion. The adherence of the variables to the normal distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The difference between omega-3 and placebo groups at the baseline was evaluated using the Chi-square and Student T test.

Intention-to-treat and per-protocol analyses were conducted using the Generalized Estimating Equations (GEE) models with the Bonferroni post-hoc test, for analysis of repeated measures considering the effect of time, group and group-time interaction. A significance level of 5% was adopted in all analyses.

Ethics approval

This study was approved by the Research Ethics Committee under number 87705018.0.0000.5149 and registered by the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBec) under number U1111-1215-7952 (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6gbzw6/>). All participants signed a consent form after receiving the necessary information and expressed spontaneous interest to participate in the trial.

RESULTS

A total of sixty pregnant women were randomized to receive placebo (n=30) or omega-3 (n=30). A 43.3% follow-up loss was observed (total: n=26; omega-3: n=14; placebo: n=12), being 28.3% (total: n=17; omega-3: n=10; placebo: n=7) during pregnancy (supplementation period). The percentual of follow-up losses was similar between the groups (p>0.05). Follow-up losses and reasons for losses/exclusions are presented in **Figure 1**.

Overall, capsules were well accepted by participants. The reason for dropping the study during pregnancy (n=5) was the interruption of antenatal care at the ambulatory. All

women who discontinued supplementation (n=5) reported often forgetting to take the capsules. Only one woman reported intolerance to supplementation (placebo), presenting nausea and vomiting. During the postpartum period, one woman asked to leave the study because of a lack of time to answer the questionnaires, and other losses (n=10) were due to the impossibility to contact the participant.

Women who dropped the study or were excluded from analyses did not differ from those who completed the trial according to age, per capita income, professional occupation, education, marital status, parity, pregestational and current BMI, history of depression, pregnancy intention, fatty acids intake and EPDS score at the baseline ($p>0,05$).

The characteristics of omega-3 and placebo groups at baseline are presented in **Table 1**. Before the intervention, there were no differences between the groups according to sociodemographic and pregnancy information, nutritional status and fatty acids intake ($p>0.05$).

At baseline, omega-3 intake was above AI in 46.7% (n=28) of the sample and did not differ between omega-3 and placebo groups (53.3% vs 40.0%; $p=0.301$). No differences were found in omega-3 intake between groups at any time from G1 to P4 ($p>0.05$) (data not shown).

Regarding depression, the mean the EPDS score was not different between groups placebo and omega-3 at baseline ($p=0.223$), as well as the prevalence of depressive symptoms and history of depression ($p>0.05$) (**Table 1**).

Compliance was above 90% and did not differ between placebo ($93.94 \pm 1.14\%$) and omega-3 group ($94.85 \pm 1.22\%$) ($p=0.589$) (data not shown).

The comparison between groups showed no differences in the EPDS score at any time in pregnancy or postpartum period, in both intention-to-treat and per-protocol analysis ($p>0.05$) (**Table 2**). Analysis stratified according to the adequacy of omega-3 intake and maternal nutritional status also found no significant differences in depression score between groups ($p>0.05$) (data not shown).

Both groups presented a reduction in the EPDS score over time (Δ G1-P4: placebo = -2.80; omega-3 = -3.55). According to the intention-to-treat analysis, when compared to the baseline, the placebo group showed a reduction in the EPDS score at P2 and P4, while the omega-3 group showed a reduction at all times from G4 to P4. In per-protocol analysis, the

placebo group showed a reduction in the EPDS score at P3, while the omega-3 group showed a reduction at all times from G2 to P4 (**Figure 2**).

DISCUSSION

The trial results showed that antenatal supplementation with omega-3 did not promote significant differences in depressive symptoms when compared to the placebo group. Both groups presented a reduction in the EPDS score over time, but an earlier reduction was observed in the omega-3 group, starting during pregnancy.

Accordingly, previous studies reported no significant effect of maternal omega-3 supplementation on depressive symptoms (Makrides et al, 2010; Vaz et al, 2017).

A large trial conducted in Australia that supplemented over two thousand pregnant women with 800mg/day of DHA and measured depressive symptoms at 6 months postpartum, reported no evidence of a protective effect for depression (Makrides et al, 2010). Similarly, a randomized controlled trial conducted in Brazil with pregnant women at risk of depression with a DHA dosage of 720mg/day found no effect on depression scores or the occurrence of major depressive symptoms (Vaz et al, 2017). The authors suggested that a higher dosage of omega-3 might be needed to detect a protective effect. However, the use of concentrated fish oil in our trial, providing almost twice the DHA dosage of previous studies, did not promote an effect on maternal depression either.

On the other hand, a pilot trial supplemented pregnant women from 24 to 40 gestational weeks with a DHA dosage of 300mg/day and found that the intervention group had fewer symptoms of postpartum depression, presenting less anxiety/insecurity, emotional lability and loss of self. Nonetheless, the research team points out that most studies used the EPDS to evaluate depressive symptoms and their adoption of a different tool (*Postpartum Depression Screening Scale*) may be a possible explanation for different results, suggesting that the aspects of instrument choice should be explored in further investigations (Judge et al, 2014). Also, a previous review recommended the use of a diagnostic tool in addition to depression screeners to better establish the severity of clinical symptoms and to clarify the results of future studies (Wojcicki & Heyman, 2011).

Systematic reviews conducted with cohort studies and randomized clinical trials reported mixed results regarding the omega-3 effect on perinatal depression (Wojcicki & Heyman, 2011; Sparling et al, 2016). The authors highlighted that the heterogeneity of results

can be explained by dissimilar study designs, sample sizes, and omega-3 dosages. Such differences preclude the establishment of a consensus about the role of omega-3 in maternal depression, with the recommendation of an effective dosage and period of supplementation.

Considering this scenario, no published meta-analyses investigating the effect of omega-3 to prevent maternal depression were found until this moment, but one meta-analysis assessed the effect of non-pharmacological treatments for antenatal depression and reported that women had a lower depression score after eight weeks of treatment with omega-3 supplementation (Dennis & Dowswell, 2013).

The present trial observed a decrease in depression scores over time, as it was also reported by most studies that investigated depressive symptoms from pregnancy to postpartum (Wojcicki & Heyman, 2011; Dennis & Dowswell, 2013; Sparling et al, 2016). However, such reduction started earlier among women receiving fish oil capsules, indicating a benefit of omega-3 supplementation during pregnancy.

Despite the negative results, the Brazilian trial cited before (Vaz et al, 2017) found that women with a previous diagnosis of depression supplemented with fish oil had a higher reduction in the EPDS score at the third trimester of pregnancy, suggesting that pregnant women with a history of depression might experience a stronger effect of omega-3 supplementation.

Such hypotheses might explain the poor effect of omega-3 supplementation on our sample, considering the low prevalence of a history of depression observed, and that women with a high risk of depression (EPDS ≥ 13) were not included in the trial. Therefore, further investigations are needed to verify if the high DHA dosage used in our study might promote a stronger effect on women with greater risk of depression.

The mean omega-3 intake of our sample was above the AI (1.4g/day), but lower than the mean observed in another study conducted with Brazilian pregnant women (2.1g/day) (Rocha et al, 2012). We hypothesize that the lack of results may be associated to the fact that nearly 50% of our sample presented an adequate omega-3 intake, additionally to the low risk for depression. However, a previous meta-analyses study showed that the omega-3 intake from 1.8g/day should decreased the risk of depression (Grosso et al, 2016).

Most studies targeting maternal health highlight the positive effects of DHA intake, which supported our choice for a DHA-concentrated supplement. On the other hand, a consensus recently published by the International Society for Nutritional Psychiatry Research

(Guu et al, 2019) on the effect of omega-3 in the treatment of depression for adult population and some specific groups, showed a greater effect of EPA in relation to DHA, and our results seem to corroborate this new consensus. The authors emphasize, however, that studies with pregnant women are still scarce to draw a solid conclusion on the effect of omega-3 in this life cycle (Guu et al, 2019).

A limitation of this trial is the lack of omega-3 plasma levels assessment to evaluate compliance and to explain the results of the effect. Although inherent to all clinical trials, the placebo effect must also be considered, since depressive symptoms of women participating in the trial may be affected by the increased contact with health care professionals, promoting benefits for mental health, and possibly resulting in a decrease of depression scores in both groups. Despite these limitations, the relevance of the present study is highlighted, considering the use of a higher DHA dosage than the ones described in previous studies and the assessment of depressive symptoms in both pregnancy and postpartum, in several times, allowing a more close analysis of the effect throughout this period.

In conclusion, the antenatal supplementation with a DHA dosage of 1440mg/day did not promote significant differences in depressive symptoms in a sample of Brazilian women. Nevertheless, the possible benefit of the earlier reduction of depression score among women supplemented with omega-3 must be further investigated, specially with those presenting a higher risk for depressive disorders. Finally, it is expected that our findings can contribute to clarifying the role of omega-3 fatty acids in the occurrence of maternal depression among pregnant and postpartum women.

REFERENCES

1. Fisher J, de Mello M. C, Patel V, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2012;90:139–49. doi:10.2471/BLT.11.091850.
2. Lobato G, Moraes CL, Reichenheim ME. Magnitude da depressão pós-parto no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2011;11:369–79.
3. Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and health predictors of national postpartum depression prevalence: a systematic review, meta-analysis, and

- meta-regression of 291 studies from 56 countries. *Front Psychiatry*. 2018;8:248. doi:10.3389/fpsyt.2017.00248.
4. Wojcicki JM and Heyman MB. Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 680–6. doi:10.3109/14767058.2010.521873.
 5. Sparling TM, Henschke N, Nesbitt RC, et al. The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2017;13:1–13. doi:10.1111/mcn.12235.
 6. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2014 May 7;9(5):e96905. doi: 10.1371/journal.pone.0096905.
 7. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, Fan B, Lu C, McIntyer RS. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2019; 9(1):190. doi: 10.1038/s41398-019-0515-5.
 8. van der Burg KP, Cribb L, Firth J, Karmacoska D, Mischoulon D, Byrne GJ, Bousman C, Stough C, Murphy J, Oliver G, Berk M, Ng CH, Sarris J. EPA and DHA as markers of nutraceutical treatment response in major depressive disorder. *Eur J Nutr*. 2020 Sep;59(6):2439-2447. doi: 10.1007/s00394-019-02090-6.
 9. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, et al. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Psychiatr Res*. 2013;47:572–8. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.01.012.
 10. Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord*. 2018;238:47–61. doi:10.1016/j.jad.2018.05.018.
 11. Vaz JDS, Farias DR, Adegboye ARA, et al. Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jun 9;17(1):180. doi: 10.1186/s12884-017-1365-x.

12. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation.* Geneva; 2010. 166p.
14. Judge MP, Beck CT, Durham H, et al. Pilot trial evaluating maternal docosahexaenoic acid consumption during pregnancy: decreased postpartum depressive symptomatology. *Int J Nurs Sci.* 2014;1:339–45. doi: 10.1016/j.ijnss.2014.10.005
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med* 2010; 4(1):60-68. doi: 10.1186/1741-7015-8-18
16. World Health Organization. *Physical status: The use and interpretation of anthropometry.* Technical Report Series 854. Geneva; 1995. 452p
17. Atalah Samur E, Castillo CL, Castro Santoro R, et al. Propuesta de um nuevo estándar de Evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile.* 1997;125:429–36.
18. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE). *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008–2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil.* Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150p.
19. Institute of Medicine (IOM). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients).* Washington, DC: The National Academies Press, 2005, 1357 p.
20. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Brit J Psychiat.* 1987;150:782–6. doi:10.1192/bjp.150.6.782.
21. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:2577–88. doi:10.1590/S0102-311X2007001100005.
22. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003; 8(3):775-82. doi: 10.1590/S1413-81232003000300011

23. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. *Designing clinical research*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; 367p.
24. Su K, Huang S, Chiu T, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatr*. 2008;69:644–51. doi:10.4088/jcp.v69n0418.
25. Makrides M, Gibson RA, Mcphee AJ, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2010; 304: 1675–83. doi: 10.1001/jama.2010.1507
26. Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 31: 1–40 . doi: 10.1002/14651858.CD006795.pub3.
27. Rocha CM, Kac G. High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. *Matern Child Nutr*. 2012;8:36–48. doi:10.1111/j.1740-8709.2010.00256.x.
28. Grosso G, Micek A, Marventano S, et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies, *J Affect Disord*. 2016; 205:269 – 81. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.011.
29. Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2019;88(5):263-273. doi: 10.1159/000502652.

TABLES AND FIGURE

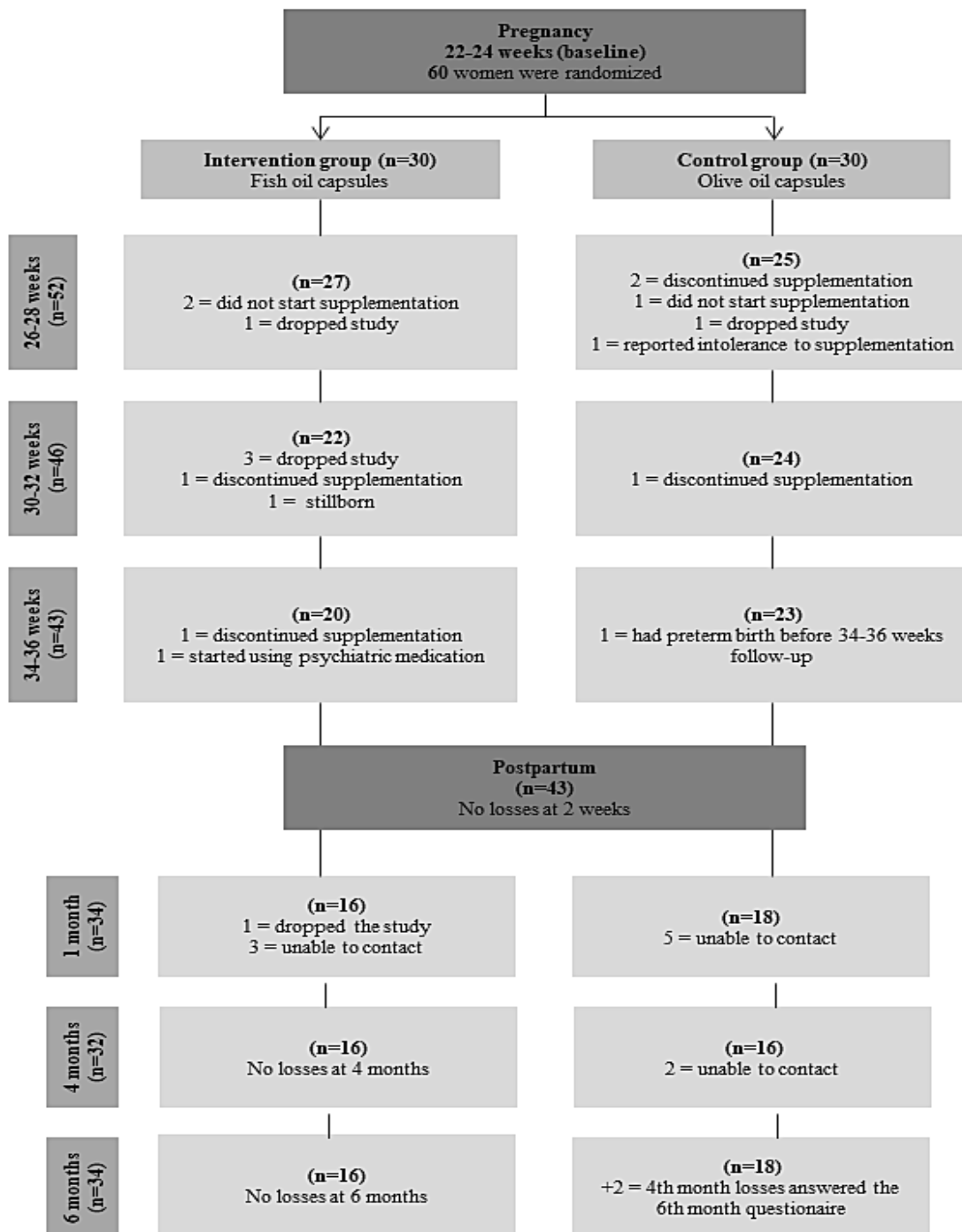


Figure 1. Diagram of trial follow-up.

Table 1. Characteristics of omega-3 and placebo groups at baseline (G1).

	Variables	Mean \pm SD or Percent (n)		p value
		Placebo (n=30)	Omega-3 (n=30)	
Sociodemographic information	Age (years)	28.69 \pm 4.78	27.88 \pm 4.89	0.515
	Per capita income (minimum wage)			
	<0.5	27.6 (8)	23.1 (6)	0.782
	0.5-1.0	48.3 (14)	57.7 (15)	
	>1.0	24.1 (7)	19.2 (5)	
	Professional occupation			
	Paid work	46.7 (14)	60.0 (18)	0.702
	Student	10.0 (3)	10.0 (3)	
	Housewife	30.0 (9)	23.3 (7)	
	Unemployed	13.3 (4)	6.7 (2)	
	Marital status			
	Married/Stable union	82.1 (23)	62.1 (18)	0.092
	Single/Divorced	17.9 (5)	37.9 (11)	
Education				
Elementary school	6.7 (2)	10.0 (3)	0.799	
High school	60.0 (18)	63.3 (19)		
Higher education	33.3 (10)	26.7 (8)		
Pregnancy	Gestational age (weeks)	23.00 \pm 1.34	22.90 \pm 1.29	0.770
	Pregnancy intention			
	Intended	51.7 (15)	41.4 (12)	0.430
	Non intended	48.3 (14)	58.6 (17)	
	Parity			
Primiparous	60.0 (18)	43.3 (13)	0.196	
Multiparous	40.0 (12)	56.7 (17)		
Nutritional status	Pre-gestational BMI			
	Low weight	6.7 (2)	3.4 (1)	0.617
	Adequate	46.7 (14)	58.6 (17)	
	Overweight	46.7 (14)	39.9 (11)	
	Current BMI			
	Low weight	13.3 (4)	6.7 (2)	0.269
Adequate	33.3 (10)	53.3 (16)		
Overweight	53.3 (16)	40.0 (12)		
Fatty acids intake	Polyunsaturated fatty acid (g/day)	15.02 \pm 6.92	14.95 \pm 8.41	0.973
	Omega-3 (g/day)	1.51 \pm 0.64	1.69 \pm 0.77	0.313
	Omega-6 (g/day)	13.04 \pm 6.09	12.77 \pm 6.72	0.874
	Omega-6/Omega-3 ratio	9.00 \pm 4.23	7.76 \pm 1.76	0.142
Depression	History of depression			
	Yes	6.7 (2)	13.3 (4)	0.389
	No	93.3 (28)	86.7 (26)	
	EPDS			
	<11	86.7 (26)	76.7 (23)	0.317
\geq 11	13.3 (4)	23.3 (7)		
EPDS (total score)	6.30 \pm 2.95	7.30 \pm 3.32	0.223	

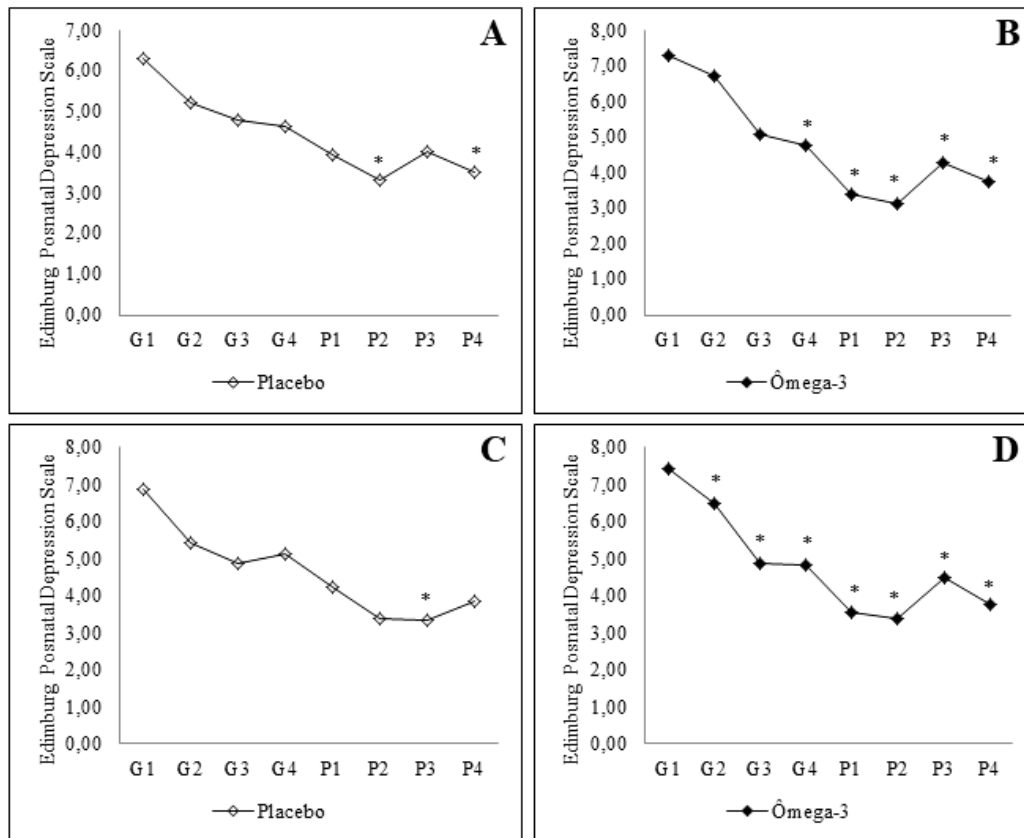
SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale. Minimum wage: \approx \$230 (2018-2019). Note: Mean (Standard Deviation): p-value for Student t test. Percent (Frequency): p-value for chi-square test.

Table 2. Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) mean score comparison between groups over time according to Generalized Estimating Equation (GEE) models.

Intention-to-treat					
Time	Mean (SE)		Comparison between groups		
	Placebo	Omega-3	β	95%CI	p value
G1 (baseline)	6.30 (0.52)	7.30 (0.59)	-	-	-
G2	5.24 (0.52)	6.70 (0.73)	0.365	-1.08 – 1.81	0.621
G3	4.79 (0.77)	5.09 (0.80)	-0.464	-2.53 – 1.60	0.661
G4	4.65 (0.63)	4.75 (0.71)	-0.311	-1.98 – 1.36	0.714
P1	3.96 (0.89)	3.40 (0.75)	-0.905	-2.90 – 1.09	0.374
P2	3.33 (0.81)	3.13 (0.75)	0.366	-1.67 – 2.40	0.724
P3	4.00 (1.03)	4.31 (0.79)	-0.213	-2.30 – 1.87	0.841
P4	3.50 (0.93)	3.75 (1.06)	0.142	-2.23 – 2.52	0.907

Per-protocol					
Time	Mean (SE)		Comparison between groups		
	Placebo	Omega-3	β	95%CI	p value
G1 (baseline)	6.86 (0.89)	7.40 (0.77)	-	-	-
G2	5.39 (0.73)	6.47 (0.95)	0.535	-1.32 – 2.20	0.529
G3	4.85 (0.80)	4.87 (0.99)	-0.526	-2.74 – 1.69	0.642
G4	5.10 (0.91)	4.80 (0.84)	-0.844	-3.25 – 1.56	0.492
P1	4.23 (1.29)	3.53 (0.93)	-1.244	-4.12 – 1.63	0.397
P2	3.38 (0.98)	3.37 (0.82)	-0.588	-3.24 – 2.12	0.684
P3	3.31 (0.68)	4.47 (0.85)	0.412	-1.52 – 2.35	0.677
P4	3.85 (1.15)	3.73 (1.13)	0.660	-3.69 – 2.37	0.669

Reference group: placebo. Analyses adjusted by baseline (G1). G1 (baseline): 22-24 gestational weeks; G2: 26-28 gestational weeks; G3 30-32 gestational weeks; G4: 34-36 gestational weeks; P1: 2 weeks postpartum; P2: 1 month postpartum; P3: 4 months postpartum; P4: 6 months postpartum. SE: standard error.



*Times marked with an asterisk are different from baseline according to the post-hoc test ($p < 0.05$).
(A and B): Intention-to-treat analyses. **(C and D):** Per-protocol analysis.

G1 (baseline): 22-24 gestational weeks; G2: 26-28 gestational weeks; G3: 30-32 gestational weeks; G4: 34-36 gestational weeks; P1: 2 weeks postpartum; P2: 1 month postpartum; P3: 4 months postpartum; P4: 6 months postpartum.

Figure 2. Comparison within groups for differences between baseline (G1) and following times on Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) mean score.

5.3. Artigo Original 3

À ser submetido ao periódico *Maternal and Child Nutrition*

Does antenatal supplementation with omega-3 affect child development and behavior during the first six months of life? A randomized double-blind placebo-controlled trial

Omega-3 effect on child development and behavior

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids, especially docosahexaenoic acid (DHA), are found in different cell membranes, but more concentrated in the brain, playing an important role in child's behavior and development. This randomized double-blind placebo-controlled trial aimed to evaluate the effect of antenatal omega-3 supplementation on child development and behavior during the first six months of life. Participants with gestational age between 22-24 weeks were randomized in placebo (olive oil; n=30) or omega-3 (fish oil; n=30) groups and supplemented until childbirth. Fish oil capsules provided 1440mg/day of DHA. Child development was assessed using the Survey of Well-being of Young Children in the first, fourth and sixth month of life. Intention-to-treat and per-protocol analyses were performed using Generalized Estimating Equations. The comparison between groups showed no differences in the Developmental Milestones score at any time, but when compared to the first month, the omega-3 group showed an increase at the fourth and sixth month. No differences were found between groups for Irritability and Inflexibility scores, however, higher scores for Difficulty with Routine were observed in the placebo group when compared to omega-3 at first, fourth and sixth month. In conclusion, there were no differences between groups for child development, but the omega-3 group showed an increase in this score over time. The placebo group had greater difficulty with routine than the omega-3 group, indicating a beneficial effect of antenatal supplementation on child behavior.

Keywords: omega-3; pregnancy; maternal nutrition; child development; child behavior; randomized controlled trial

BACKGROUND

The gestational period is a window of opportunity to promote child adequate growth and development (Christian et al, 2015). During this period, several nutrients are transported to the fetus, therefore, the maternal nutrient intake is important to ensure the adequate supply for their child (Haider & Bhutta, 2012).

Omega-3 fatty acids is one of the nutrients that increase plasma concentrations during pregnancy, because of an enhanced mobilization of docosahexaenoic acid (DHA) from the maternal adipose tissue to the placenta (Hurtado et al, 2015; Middleton et al, 2018). This nutrient is found in different cell membranes, but is concentrated in the brain, playing an important role in central nervous system development (Colombo et al, 2019). The accumulation of DHA in the brain tissue begins during the intrauterine period, around the second pregnancy trimester, when neurodevelopment accelerates (Middleton et al, 2018; Colombo et al, 2019).

Although the DHA have been widely associated to child visual, cognitive, and motor development, previous studies showed mixed results (Dziechciarz et al, 2010; Ramakrishnan et al, 2015; Mulder et al, 2018; Ostadrahimi et al, 2018). A systematic review reported seven clinical trials that evaluated the effect of omega-3 supplementation during pregnancy on cognition, attention, behavior, language and motor development, however, only one trial showed a positive effect, concluding that further investigations are needed (Rangel-Huerta & Gil, 2018).

On the other hand, a previous study was able to demonstrate that DHA deficiency in pregnant women limited neurodevelopment of term infants (Mulder et al, 2018), highlighting the importance of adequate omega-3 intake during this period. Also, the need to provide adequate amounts of DHA during pregnancy has become a great concern worldwide, since dietary intakes are insufficient in different populations (Koletzko et al, 2007), therefore, antenatal supplementation may be necessary to achieve daily recommendation.

Considering the scenario described above, the present trial aimed to evaluate the effect of antenatal omega-3 supplementation on child development and behavior during the first six months of life.

METHODS

Design and participants

This randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted with data from the main study entitled “*Omega-3 supplementation during pregnancy to prevent depressive symptoms and possible effect on breastfeeding, child growth and development*”, designed according to CONSORT 2010 recommendations (Schulz et al, 2010).

The study was approved by the Research Ethics Committee under number 87705018.0.0000.5149 and registered by the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBec) under number U1111-1215-7952 ([http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg / RBR-6gbzw6/](http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6gbzw6/)). All participants signed a consent form after receiving the necessary information and expressed spontaneous interest to participate in the trial.

Low-risk pregnant women attending antenatal care at a public ambulatory in Brazil were recruited. Inclusion criteria were age between 20-40 years old and gestational age between 22-24 weeks. All cases diagnosed by the medical team as high-risk pregnancy, and who reported supplementation with fish oil in the previous month or intolerance to fish/seafood were not included. Women who were under psychiatric treatment or diagnosed with depression were also not included in the sample since they served as exclusion criteria for the main study.

Pregnant women were randomized at a proportion of 1:1 in placebo and omega-3 groups using the MATLAB[®] software. The omega-3 group received fish oil capsules, while the placebo group received olive oil capsules with equivalent caloric content. Both omega-3 and placebo capsules had 1000mg content and were approved according to microbiological safety and nutritional composition. All participants received detailed guidance on how to use and storage the supplement, and were instructed to take two capsules a day until delivery (\approx 16 weeks) and no dietary changes were prescribed. The supplementation with two capsules of fish oil a day offered 260mg of EPA (eicosapentaenoic acid) and 1440mg of DHA (docosahexaenoic acid).

Women were evaluated at baseline (22-24 gestational weeks) and the mother-child dyad were evaluated at two weeks, one month, four months, and sixth months postpartum (**Figure 1**).

Data collection

Sociodemographic data, pregnancy information and food consumption were evaluated. At baseline, women were evaluated in person and after delivery via telephone interviews.

Sociodemographic data included maternal age, education, marital status, occupation, parity and per capita income. Gestational age was calculated based on the first ultrasound and participants were also asked about pregnancy intention.

Food consumption was assessed using two 24 hours recall (24hR), applied on non-consecutive days, with a maximum interval of one week between them. Omega-3 composition was computed using Brasil Nutri[®] software (IBGE, 2011).

Women received a new bottle of supplement capsules once a month during pregnancy, when they were asked whether they had continued supplementation in the previous month and whether there was any intolerance or discomfort. To estimate compliance, the participants referred the number of days not supplemented. Women who discontinued supplementation, or who presented compliance below 80% (Leite & Vasconcelos, 2003), were excluded from the analyses.

After delivery, women and their respective children were assessed by telephone interview for childbirth information, breastfeeding practice, and child development.

Child nutritional status was assessed using weight, length and head circumference at birth collected from medical records, and classified according to gestational age using the *INTERGROWTH-21st* curves (Villar et al, 2014).

Regarding breastfeeding, the participants were asked about breastfeeding in the first hour of life, whether they are currently breastfeeding, and whether they are exclusively breastfeeding and breastfeeding on demand.

To assess child development, the Survey of Well-being of Young Children (SWYC) questionnaire was applied in the first, fourth and sixth month of life. For preterm children, the corrected age was adopted. The SWYC is a questionnaire directed for parents of children aged one to 65 months, proposed by Perrin et al. (2016), translated and validated for the Brazilian population by Moreira et al. (2019). The questionnaire is divided into three domains: developmental, emotional/behavioral, and family context, and was considered suitable for application via telephone interview (Moreira et al, 2019). The developmental domain is a checklist containing 10 questions about child motor, language, social and cognitive development; and the emotional/behavioral domain covers the subscales: Irritability, Inflexibility and Difficulty with Routines, with 4 questions each (**Figure 1**). Parents were also asked whether they have any concerns about their child's behavior or development.

Sampling and statistical analyses

The sample estimation was performed using the formula for analytical and experimental studies with a continuous outcome variable (Hulley et al, 2001), considering the standard deviation and expected difference on the development score between groups after the intervention, obtained in a previous study (Dunstan et al, 2006). The minimum of 14 participants in each group was estimated, considering the statistical power of 80% and the significance level of 5%. Twice the sample estimated was recruited to compensate for an expected loss of 50% during the intervention, according to a clinical trial with similar sample (Vaz et al, 2017).

The database was built using the Epi Info™ 3.5.1 program with double typing to enable proper consistency analysis. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 20.0 and Stata® version 13 were used for statistical analyses.

Descriptive analyses were performed with the calculation of frequencies and measures of central tendency and dispersion. The adherence of the variables to the normal distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The difference between women from omega-3 and placebo groups at the baseline, and children at birth, was evaluated using the Chi-square and Student T test.

Intention-to-treat and per-protocol analyses were conducted using the Generalized Estimating Equations (GEE) models with the Bonferroni post-hoc test, for analysis of repeated measures considering the effect of time, group and group-time interaction. The analyses were adjusted by breastfeeding practice, considering the effect of this variable on child development and behavior. A significance level of 5% was adopted in all analyses.

RESULTS

A total of sixty pregnant women were randomized to receive placebo (n=30) or omega-3 (n=30). A 43.3% follow-up loss was observed (total: n=26; omega-3: n=14; placebo: n=12), with no differences between the groups ($p>0.05$). Follow-up losses are presented in **Figure 2**.

Overall, capsules were well accepted by participants. The reason for dropping the study during pregnancy (n=5) was the interruption of antenatal care at the ambulatory. All women who discontinued supplementation (n=5) reported often forgetting to take the capsules. Only one woman reported intolerance to supplementation (placebo), presenting

nausea and vomiting. Compliance was above 90% and did not differ between placebo ($93.94 \pm 1.14\%$) and omega-3 group ($94.85 \pm 1.22\%$) ($p=0.589$). During the postpartum period, one woman asked to leave the study because of a lack of time to answer the questionnaires, and other losses ($n=10$) were due to the impossibility to contact the participant.

Women who dropped the study or were excluded from analyses did not differ from those who completed the trial according to age, *per capita* income, professional occupation, education, marital status, parity, pregestational and current BMI, history of depression, pregnancy intention and fatty acids intake ($p>0,05$) (data not shown).

Maternal characteristics of omega-3 and placebo groups at baseline are presented in **Table 1**. Before the intervention, there were no differences between the groups according to sociodemographic data and pregnancy information ($p>0,05$). Also, no differences were found in omega-3 intake by food consumption between groups (placebo: $1.51 \pm 0.64\text{g}$; omega-3: $1.69 \pm 0.77\text{g}$; $p=0.313$) (data not shown).

Child characteristics at birth according to groups are presented in **Table 2**. There were no differences in sex, gestational age, route of birth, antropometry and breastfeeding practice between the groups ($p>0,05$). Also, no differences were found in breastfeeding, exclusive breastfeeding and breastfeeding on demand according to group during the first six months of the child's life (**Table 3**).

The comparison between groups showed no differences in the Developmental Milestones score at any time ($p>0,05$) (**Table 4**). When compared to the first month, the omega-3 group showed an increase in the Developmental Milestones score at the fourth and sixth month, in both intention-to-treat and per-protocol analysis. Such increase was not observed in the placebo group.

Regarding the Emotional/Behavioral Domain, no differences were found between groups for Irritability and Inflexibility scores at any time ($p>0,05$). However, in per-protocol analysis, higher scores for Difficulty with Routine were observed in the placebo group when compared to omega-3 at all times, and at the first and sixth month in intention-to-treat analysis (**Table 4**).

DISCUSSION

The antenatal supplementation with omega-3 did not promote differences in child development score when compared to the placebo group, however, the omega-3 group

showed a significant increase in this score over time. Higher scores for Difficulty with Routine were observed in the placebo group, with no differences for Irritability and Inflexibility scores.

Our results are in line with the meta-analysis conducted by Middleton et al (2018). According to the study, the antenatal omega-3 supplementation promoted very few differences in cognition and neurodevelopment (Middleton et al, 2018).

A clinical trial conducted by Ramakrishnan et al (2015), used the Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II) to evaluate the effect of antenatal supplementation with algal DHA (400mg/day) on offspring development at 18 months of age. The results showed that the supplementation had no effects on child development, although DHA intake attenuated the association between home environment and psychomotor development, suggesting potential benefits for children living in home environments with reduced caregiver interactions and child stimulation (Ramakrishnan et al, 2015).

Similarly, Hurtado et al (2015) recruited pregnant women to take 400 mL/day of a control dairy drink or a DHA-enriched dairy drink (400mg/day) and the BSID-II was used to evaluate the infant development at 12 months. All infants presented normal neurodevelopment for the age, with no significant differences between the groups, but the antenatal supplementation showed a major effect on DHA levels in plasma and erythrocyte membranes of mothers and infants (Hurtado et al, 2015).

In contrast, the maternal plasma DHA concentration was associated with child development in a follow-up study conducted by Mulder et al (2018). The authors assessed 5-6 years children of mothers who received placebo or DHA (400mg/day) during pregnancy, using the second edition of Kaufman Assessment Battery for Children. Despite finding no differences between groups, maternal DHA plasma concentration was positively related to child performance on language and short-term memory (Mulder et al, 2018).

The role of omega-3 fatty acids in the development of the fetal central nervous system is well described (Colombo et al, 2019), however, the effect of supplementation during pregnancy remains unclear in the literature. It is noteworthy that the studies available until now differ regarding the dosage and supplement adopted, sample characteristics, intervention length and development assessment tools, therefore, to systematize the results is very challenging.

Despite the lack of differences in the development score between the groups in our trial, the increase in this score over time, observed solely in the omega-3 group, might be an indicator of differences in long-term child development that should be investigated in future studies.

Also, children of women who supplemented omega-3 during pregnancy presented less difficulty with routine in our study. Until now, no trials with omega-3 supplementation have been published using SWYC to assess infant development and behavior, which makes it difficult to compare our results with the available literature. However, it is known that alterations in child behavior are strong predictors of developmental deficits throughout childhood (Moreira et al, 2019).

Additionally, the Difficulty with Routine subscale comprises mostly questions about infant sleep, and previous studies on this subject have found a similar association (Cheruku et al, 2002; Judge et al, 2012, Dai et al, 2020).

According to a meta-analysis conducted by Dai et al (2020), the omega-3 supply during pregnancy may improve infants' sleep organization and maturity, especially reducing the occurrence of active sleep (Dai et al, 2020). Such improvement was demonstrated by Judge et al (2012), in a trial that aimed to evaluate the effect of using a functional food containing 300mg of DHA during pregnancy, on infant sleep patterning. The authors found lower arousals in quiet and active sleep in the intervention group when compared to placebo, concluding that increased antenatal intake of DHA has a beneficial impact on infant's sleep organization, and as a consequence in their routine (Judge et al, 2012).

The authors suggested that DHA supply during the intrauterine development may modify brain phospholipids and affect neural function, resulting in a more mature central nervous system, which is essential for a healthy sleep pattern (Cheruku et al, 2002; Judge et al, 2012; Dai et al, 2020). Also, omega-3 intake during pregnancy is associated with an increased gestational length (Middleton et al, 2018), due to the effect on prostaglandins balance involved in parturition, a fact that may impact the child neurodevelopment, and consequently improve their sleep behavior. Nevertheless, it is important to note that the studies mentioned above were conducted with newborns, and further investigations regarding the effect of antenatal omega-3 supplementation on sleep behavior of older infants are needed.

Considering the results found in our study, the use of a higher DHA dosage does not seem to increase the effect of antenatal omega-3 supplementation on child development and

behavior. The use of 1440mg/day of DHA did not promote stronger effects when compared to studies that used 300-400mg/day of DHA, as presented above. The mean dietary intake of omega-3 of our sample was above the Adequate Intake (1.4g/day), proposed by Institute of Medicine (IOM, 2005), which reinforces the hypothesis of the supplementation being more effective for populations with omega-3 deficiency. In addition, our sample consisted of healthy pregnant women, and their offspring consequently had a low risk of inadequate neurodevelopment. However, the increase on development score over time and the lower difficult with routine, observed in the intervention group despite the breastfeeding practice, suggests that the effect of omega-3 on child development and behavior should be further investigated.

The lack of omega-3 plasma levels assessment to evaluate compliance and to explain the results of the effect is a limitation of this trial. Despite that, the relevance of the present study is highlighted, considering the investigation of the effect of a higher DHA dosage during pregnancy on child development and behavior. Also, the association of omega-3 supplementation with the sleep behavior (included in the routine) of older infants is an unprecedented result that should be further explored in the future.

CONCLUSION

The antenatal supplementation with a DHA dosage of 1440mg/day did not promote significant differences between groups for child development, but the omega-3 group showed an increase in this score over time. The placebo group had greater difficulty with routine than the omega-3 group, indicating a beneficial effect of antenatal supplementation on child behavior, more specifically in sleep behavior, and this association should be further explored using specific tools to assess children's sleep patterns.

REFERENCES

1. Christian P, Mullany LC, Hurley KM, Katz J, Black RE. Nutrition and maternal, neonatal, and child health. *Semin Perinatol.* 2015 Aug;39(5):361-72. doi: 10.1053/j.semperi.2015.06.009. Epub 2015 Jul 10. Erratum in: *Semin Perinatol.* 2015;39(6):505. doi: 10.1053/j.semperi.2015.06.009

2. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub3.
3. Hurtado JA, Iznola C, Peña M, Ruíz J, Peña-Quintana L, Kajarabille N, Rodriguez-Santana Y, Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L, Ochoa J, Lara-Villoslada F; NUGELA Group. Effects of Maternal Ω -3 Supplementation on Fatty Acids and on Visual and Cognitive Development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4):472-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000000864.
4. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.
5. Colombo J, Shaddy DJ, Gustafson K, Gajewski BJ, Thodosoff JM, Kerling E, Carlson SE. The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(5):1380-1392. doi:10.1093/ajcn/nqz018
6. Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy and/or lactation on neurodevelopment and visual function in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(5):443-54. doi: 10.1080/07315724.2010.10719881.
7. Ramakrishnan U, Stinger A, DiGirolamo AM, Martorell R, Neufeld LM, Rivera JA, Schnaas L, Stein AD, Wang M. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Offspring Development at 18 Months: Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(8):e0120065. doi: 10.1371/journal.pone.0120065.
8. Mulder KA, Elango R, Innis SM. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: a follow-up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *Br J Nutr.* 2018;119(3):271-279. doi: 10.1017/S0007114517003531.
9. Ostadrahimi A, Salehi-Pourmehr H, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Heidarabady S, Farshbaf-Khalili A. The effect of perinatal fish oil supplementation on neurodevelopment and growth of infants: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2018;57(7):2387-2397. doi: 10.1007/s00394-017-1512-1.

10. Rangel-Huerta OD, Gil A. Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev.* 2018;76(1):1-20. doi: 10.1093/nutrit/nux064.
11. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(1):e83764. doi: 10.1371/journal.pone.0083764.
12. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007;98(5):873-7. doi: 10.1017/S0007114507764747.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med.* 2010; 4(1):60-68. doi: 10.1186/1741-7015-8-18
14. Perrin EC, Sheldrick RC, Henson BS, Merchant S. Survey of Wellbeing of Young children. SWYC Forms Portuguese. Available from: <https://www.floatinghospital.org/The-Survey-of-Wellbeing-of-Young-Children/Translations.aspx>
15. Moreira RS, Magalhães RC, Siqueira CM, Alves CRL. Adaptação Transcultural do instrumento de vigilância do desenvolvimento infantil “Survey of Wellbeing of Young Children (SWYC)” no contexto brasileiro. *Journal of Human Growth and Development.* 2019; 29(1):28-38. doi: 10.7322/jhgd.145001
16. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008–2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150p.
17. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2003; 8(3):775-82. doi: 10.1590/S1413-81232003000300011
18. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014; 384 (9946): 857-68.
19. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. Designing clinical research. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; 367p.

20. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Jan;93(1):F45-50. doi: 10.1136/adc.2006.099085.
21. Vaz JDS, Farias DR, Adegboye ARA, et al. Omega-3 supplementation from pregnancy to postpartum to prevent depressive symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):180. doi: 10.1186/s12884-017-1365-x.
22. Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(3):608-13. doi: 10.1093/ajcn/76.3.608.
23. Judge MP, Cong X, Harel O, Courville AB, Lammi-Keefe CJ. Maternal consumption of a DHA-containing functional food benefits infant sleep patterning: an early neurodevelopmental measure. *Early Hum Dev.* 2012; 88(7):531-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.12.016.
24. Dai Y, Liu J. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid and sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and longitudinal studies. *Nutr Rev.* 2020 Dec 31:nuaa103. doi: 10.1093/nutrit/nuaa103.
25. Institute of Medicine (IOM). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, DC: The National Academies Press, 2005, 1357p.

TABLES AND FIGURES

DEVELOPMENTAL DOMAIN			
Age	Question		
2 months <i>From 1 month and 0 days to 3 months, 31 days</i>	Makes sounds that let you know he or she is happy or upset		
	Seems happy to see you		
	Follows a moving toy with his or her eyes		
	Turns head to find the person who is talking		
	Holds head steady when being pulled up to a sitting position		
	Brings hands together		
	Laughs		
	Keeps head steady when held in a sitting position		
	Makes sounds like "ga," "ma," or "ba"		
	Looks when you call his or her name		
4 months <i>From 4 month and 0 days to 5 months, 31 days</i>	Holds head steady when being pulled up to a sitting position		
	Brings hands together		
	Laughs		
	Keeps head steady when held in a sitting position		
	Makes sounds like "ga," "ma," or "ba"		
	Looks when you call his or her name		
	Rolls over		
	Passes a toy from one hand to the other		
	Looks for you or another caregiver when upset		
	Holds two objects and bangs them together		
6 months <i>From 6 month and 0 days to 8 months, 31 days</i>	Makes sounds like "ga," "ma," or "ba"		
	Looks when you call his or her name		
	Rolls over		
	Passes a toy from one hand to the other		
	Looks for you or another caregiver when upset		
	Holds two objects and bangs them together		
	Holds up arms to be picked up		
	Gets into a sitting position by him or herself		
	Picks up food and eats it		
	Pulls up to standing		
<i>The answers options were: (0) not yet; (1) somewhat; (2) very much.</i>			
<i>The score could range from 0 to 20 points</i>			
EMOTIONAL/BEHAVIORAL DOMAIN			
Age	Subscale	Question	
<i>Children up to 18 months</i>	Irritability	Does your child have a hard time being with new people?	
		Does your child have a hard time in new places?	
		Does your child have a hard time with change?	
		Does your child mind being held by other people?	
		Does your child cry a lot?	
	Inflexibility	Does your child have a hard time calming down?	
		Is your child fussy or irritable?	
		Is it hard to comfort your child?	
		Is it hard to keep your child on a schedule or routine?	
		Is it hard to put your child to sleep?	
	Difficulty with routine	Is it hard to get enough sleep because of your child?	
		Does your child have trouble staying asleep?	
		<i>The answers options were: (0) not at all; (1) somewhat; (2) very much.</i>	
		<i>The score for each subscale could range from 0 to 8 points.</i>	

Figure 1. Parts of the Survey of Well-being of Young Children (SWYC) questionnaire used in the trial.

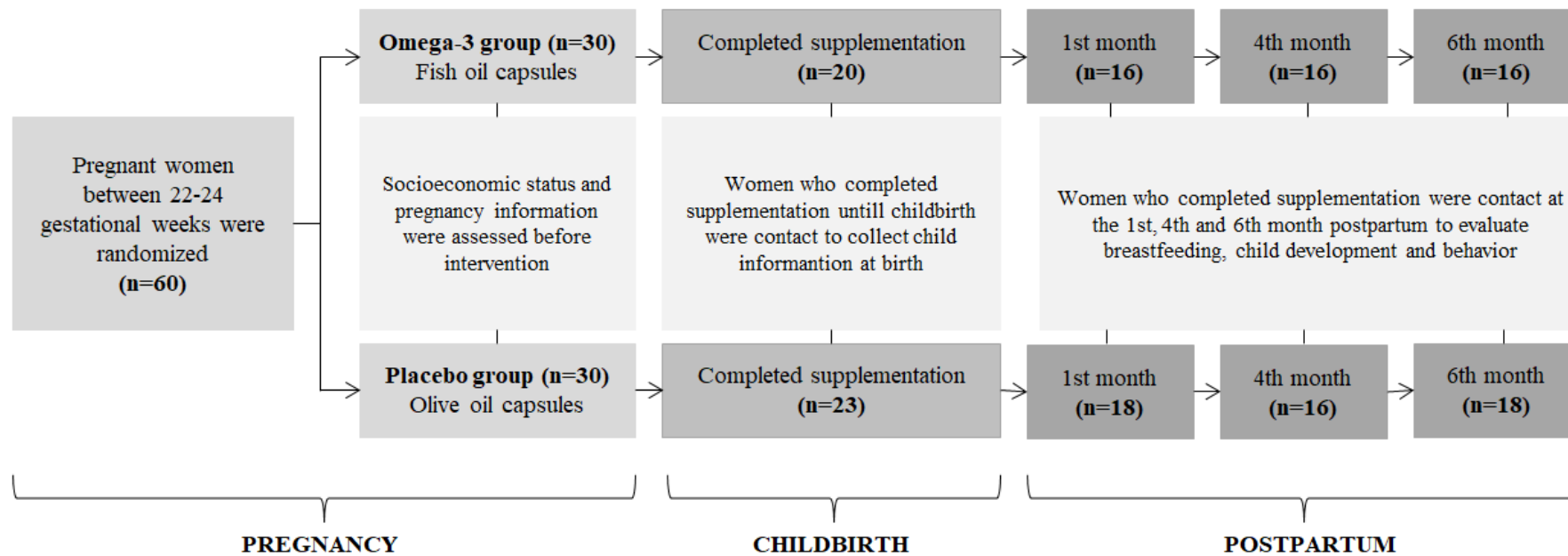


Figure 2. Diagram of trial follow-up.

Table 1. Maternal characteristics before intervention according to group.

Variables	Percent (n)		p value
	Placebo	Omega-3	
Age (years)			
20-30	66.7 (20)	70.0 (21)	0.515
31-40	33.1 (10)	30.0 (9)	
Per capita income (minimum wage)			
<0.5	27.6 (8)	23.1 (6)	0.782
0.5-1.0	48.3 (14)	57.7 (15)	
>1.0	24.1 (7)	19.2 (5)	
Professional occupation			
Paid work	46.7 (14)	60.0 (18)	0.702
Student	10.0 (3)	10.0 (3)	
Housewife	30.0 (9)	23.3 (7)	
Unemployed	13.3 (4)	6.7 (2)	
Marital status			
Married/Stable union	82.1 (23)	62.1 (18)	0.092
Single/Divorced	17.9 (5)	37.9 (11)	
Education			
Elementary school	6.7 (2)	10.0 (3)	0.799
High school	60.0 (18)	63.3 (19)	
Higher education	33.3 (10)	26.7 (8)	
Pregnancy intention			
Intended	51.7 (15)	41.4 (12)	0.430
Non intended	48.3 (14)	58.6 (17)	
Parity			
Primiparous	60.0 (18)	43.3 (13)	0.196
Multiparous	40.0 (12)	56.7 (17)	

Note: p-value for chi-square test. Minimum wage: ≈ \$230 (2018-2019). SD: standard deviation

Table 2. Child characteristics at birth according to group.

Variables	Percent (n)		p value
	Placebo	Omega-3	
Sex			
Female	65.2 (15)	40.0 (8)	0.098
Male	34.8 (8)	60.0 (12)	
Gestational age			
Preterm (<37 weeks)	4.3 (1)	5.0 (1)	0.890
Full-term (≥37 weeks)	95.7 (22)	95.0 (19)	
Route of birth			
Vaginal	78.3 (18)	60.0 (12)	0.193
Caesarean section	21.7 (5)	40.0 (8)	
Weight			
Adequate	82.6 (19)	100.0 (19)	0.188
Low weight	17.4 (4)	0.0 (0)	
Height			
Adequate	91.3 (21)	100.0 (19)	0.056
Low height	8.7 (3)	0.0 (0)	
Head circumference			
Adequate	100.0 (19)	94.7 (18)	0.265
Small head circumference	0.0 (0)	5.3 (1)	
Breastfed in the 1st hour of life			
Yes	82.6 (19)	75.0 (15)	0.541
No	17.4 (4)	25.0 (5)	
Skin-to-skin contact after birth			
Yes	91.3 (21)	84.2 (16)	0.480
No	8.7 (2)	15.8 (3)	

Note: p-value for chi-square test.

Table 3. Evolution of breastfeeding practice according to group during the first six months of life.

Time	Breastfeeding			Exclusive breastfeeding			Breastfeeding on demand		
	Placebo	Omega-3	p value	Placebo	Omega-3	p value	Placebo	Omega-3	p value
1st month									
Yes	100.0 (18)	86.7 (13)	0.110	55.6 (10)	76.9 (10)	0.220	88.9 (16)	100.0 (13)	0.214
No	0.0 (0)	13.3 (2)		44.4 (8)	23.1 (3)		11.1 (2)	0.0 (0)	
4th month									
Yes	87.5 (14)	81.3 (13)	0.626	28.6 (4)	7.7 (1)	0.163	78.6 (11)	69.2 (9)	0.580
No	12.5 (2)	18.8 (3)		71.4 (10)	92.3 (12)		21.4 (3)	30.8 (4)	
6th month									
Yes	88.9 (16)	68.8 (11)	0.050	0.0 (0)	0.0 (0)	-	70.6 (12)	63.6 (7)	0.700
No	11.1 (2)	31.2 (5)		100.0 (17)	100.0 (11)		29.4 (5)	36.4 (4)	

Note: p-value for chi-square test.

Table 4. Intragroup and between groups comparison of child development and behavior score according to linear Generalized Estimating Equation (GEE) models.

Item	Time	Per protocol		Intention-to-treat	
		Placebo Mean (95%CI)	Omega-3 Mean (95%CI)	Placebo Mean (95%CI)	Omega-3 Mean (95%CI)
Developmental milestones	1 st month	14.20 (12.49 – 15.91)	12.78 (11.08 – 14.47) ^A	14.11 (12.72 – 15.50)	12.76 (11.21 – 14.32) ^A
	4 th month	15.12 (13.85 – 16.40)	15.73 (14.27 – 17.19) ^B	15.42 (14.26 – 16.59)	15.50 (14.26 – 16.72) ^B
	6 th month	15.20 (13.87 – 16.53)	16.00 (13.93 – 17.03) ^B	15.36 (14.26 – 16.46)	15.80 (13.94 – 17.64) ^B
Irritability	1 st month	1.79 (0.39 – 3.19)	0.54 (0.03 – 1.05)	1.56 (0.46 – 2.65)	0.78 (0.11 – 1.44)
	4 th month	1.56 (0.72 – 2.41)	1.43 (0.52 – 2.35)	1.82 (0.91 – 2.72)	1.35 (0.48 – 2.21)
	6 th month	1.72 (0.56 – 2.87)	1.22 (0.69 – 1.75)	1.78 (0.86 – 2.70)	1.33 (0.75 – 1.90)
Inflexibility	1 st month	2.89 (1.64 – 4.14)	1.56 (0.32 – 2.79)	2.89 (1.90 – 3.88)	1.60 (0.51 – 2.69)
	4 th month	2.04 (1.15 – 2.93)	1.63 (0.81 – 2.46)	1.84 (0.99 – 2.69)	1.81 (0.99 – 2.62)
	6 th month	1.66 (0.68 – 2.64)	1.12 (0.32 – 1.91)	1.59 (0.51 – 1.93)	1.22 (0.51 – 1.93)
Difficulty with routine	1 st month	3.40 (2.33 – 4.47) ^a	1.28 (0.10 – 2.46) ^b	3.02 (2.06 – 3.97) ^a	1.27 (0.24 – 2.30) ^b
	4 th month	3.17 (2.15 – 4.19) ^a	1.45 (0.85 – 2.06) ^b	2.86 (1.93 – 3.78)	1.72 (0.92 – 2.52)
	6 th month	3.63 (2.15 – 5.11) ^a	0.84 (0.62 – 2.30) ^b	3.09 (1.85 – 4.33) ^a	0.96 (0.26 – 2.18) ^b

CI: confidential interval. Note: Analysis adjusted by breastfeeding practice. Different uppercase letters indicate intragroup difference and different lowercase letters indicate difference between groups, according to the post-hoc test (Bonferroni).

Considerações Finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese objetivou avaliar de forma transversal a associação da ingestão de ácidos graxos com os sintomas depressivos na gestação, além de conduzir um ensaio clínico com suplementação pré-natal de ômega-3 para investigar o efeito deste nutriente nos sintomas depressivos maternos, desenvolvimento e comportamento infantil até os seis meses.

Dados da linha de base do presente estudo apontaram um maior risco de sintomas depressivos entre gestantes com ingestão de ácidos graxos totais e proporção ômega-6/ômega-3 acima da recomendação. Tais resultados apoiam a hipótese de uma relação entre a ingestão de ácidos graxos e depressão materna, contudo, o mecanismo desse efeito ainda não está totalmente esclarecido na literatura.

Após a condução do ensaio clínico, não foram observadas diferenças significativas nos sintomas depressivos de mulheres que receberam a suplementação com ômega-3 no pré-natal em comparação ao grupo placebo. Apesar de ambos os grupos apresentaram redução no escore de depressão ao longo do tempo, uma redução mais precoce foi observada no grupo ômega-3, iniciada ainda na gestação. Dessa forma, sugere-se que o benefício da redução precoce do escore de depressão entre mulheres suplementadas com ômega-3 seja mais investigado.

Em relação ao desenvolvimento infantil, a suplementação pré-natal com ômega-3 não promoveu diferenças significativas até os seis meses de vida, porém, filhos de mulheres suplementadas apresentaram aumento significativo neste escore ao longo do tempo. Além disso, o grupo placebo teve maior dificuldade com a rotina do que o grupo ômega-3, independente da prática do aleitamento materno, indicando um efeito benéfico da suplementação pré-natal no comportamento da criança, mais especificamente no sono, e tal associação deve ser mais explorada.

É importante ressaltar que consumo de ômega-3 da amostra, independente da suplementação, atingia a ingestão adequada proposta pelo IOM. Por esse motivo, acredita-se que o baixo efeito do ômega-3 na depressão materna e desenvolvimento infantil possa estar associado ao fato de aproximadamente 50% da amostra apresentar ingestão de ômega-3 dentro da recomendação, além de se tratarem de gestantes saudáveis e de risco habitual, sem risco aumentado para depressão.

O presente estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. A exclusão de mulheres com escore de depressão maior ou igual a 13 pontos, critério de exclusão do ensaio clínico, pode ter subestimado a prevalência de sintomas depressivos da amostra na análise da linha de base. Embora inerente a todos os ensaios clínicos, o efeito placebo também deve ser considerado, uma vez que os sintomas depressivos das mulheres participantes do ensaio podem ter sido afetados pelo maior contato com profissionais de saúde, promovendo benefícios para a saúde mental e possivelmente resultando em uma diminuição dos escores de depressão em ambos os grupos. Além disso, a ausência de avaliação dos níveis séricos de ômega-3 para avaliar a adesão e eficácia da suplementação limitou a interpretação dos resultados. Ressalta-se que as amostras de sangue foram devidamente coletadas e se encontram armazenadas, porém a paralisação dos laboratórios devido a pandemia do COVID-19 inviabilizou a condução das análises.

Apesar das limitações, destaca-se a relevância deste trabalho ao conduzir um ensaio clínico com dosagem de DHA superior aos estudos prévios encontrados na literatura e avaliar o binômio mãe-filho até os seis meses pós-parto. O presente estudo foi capaz de demonstrar associação entre a ingestão alimentar de ácidos graxos e a prevalência de sintomas depressivos na gestação.

No entanto, os resultados do ensaio clínico foram inconclusivos em relação ao efeito da suplementação de ômega-3 na ocorrência da depressão materna e déficit de desenvolvimento infantil. Neste contexto, sugere-se a condução de estudos com gestantes que apresentem consumo deficiente de ômega-3 e risco aumentado para depressão. Ademais, destaca-se que a associação da suplementação de ômega-3 com o sono de bebês acima de um mês de vida, verificada através da menor dificuldade com a rotina, é um resultado sem precedentes que deve ser mais explorado por meio de ferramentas desenvolvidas especificamente para avaliação do sono infantil.

Em conclusão, espera-se que os achados do presente estudo possam oportunizar um maior esclarecimento acerca da influência da ingestão de ômega-3 durante a gestação nos desfechos estudados. O incentivo à adequação da ingestão de consumo deste nutriente, por meio do consumo dos alimentos fontes deve ser pauta do atendimento pré-natal. Contudo, os resultados obtidos ainda não permitem estabelecer uma recomendação para a suplementação habitual de ômega-3 durante a gestação direcionada para a prevenção da depressão materna e promoção do desenvolvimento infantil.

Destaca-se, por fim, a necessidade da condução de estudos com metanálise para estabelecer um consenso sobre efeito, bem como recomendações de dosagem e tempo de suplementação, para possibilitar o delineamento de intervenções nutricionais futuras como estratégia de promoção da saúde mental materna e do neurodesenvolvimento infantil adequado.

Anexos

ANEXO 1. Certificado de análise das cápsulas de placebo


CERTIFICADO DE ANÁLISE



Produto: Cápsula de Óleo de Oliva 1000mg
Lote: P170657
Data de Fabricação: 11/2017
Data de Validade: 2 anos

TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS
Aspecto da cápsula	Cápsula gelatinosa mole, incolor, em formato 16 oblonga	Conforme
Aspecto do conteúdo	Líquido oleoso, esverdeado, com sabor e odor característico.	Conforme
Peso da cápsula (conteúdo)	1000mg/cáps. (925 a 1.075mg/cáps.) RSD<6,0%	988 mg/cáps. 1,79 %
Desintegração	Máx. 30 min.	08'17"
Umidade	Máx. 15,0%	13,20 %
Contagem Total	Máx. $2,0 \times 10^4$ UFC/g	$<2,0 \times 10^4$
Fungos e Levedura	Máx. $2,0 \times 10^2$ UFC/g	$<2,0 \times 10^2$
Pesq. <i>Escherichia coli</i>	Ausente/g	Ausente
Pesq. <i>Salmonella sp</i>	Ausente/g	Ausente
Pesq. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente/g	Ausente
Pesq. <i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/g	Ausente

Resultado: Aprovado Reprovado


Dra. Aline A. Santos
Resp. Téc. CRF-SP 56.421
Data: 13/11/2017


Precauções Importantes

- 1-Na embalagem original armazenar na temperatura de 15 a 30°C protegendo da luz e umidade, nunca em câmara frigorífica, observando as condições de armazenamento.
- 2- Após a abertura da embalagem as cápsulas devem ser embaladas imediatamente.
- 3-As embalagens de venda e amostra devem ser impermeáveis.

Av. Victor Andrew, 1350 - Bairro: Éden - Zona Industrial
CEP: 18086-390 - Sorocaba/SP - Tel.: (15) 3238-1414

sorocaps@sorocaps.com.br
www.sorocaps.com.br


ANEXO 2. Certificado de análise das cápsulas de ômega-3



NOVAÇÃO E TECNOLOGIA

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Nº do documento CRA-026
Nº da revisão 02
Nº de Pagina 1 de 1

PRODUTO: ÓLEO DE PEIXE - ÔMEGA 10/70 - 1000 MG PRÉ NATAL CÓDIGO HL CAPS: OMEGA 10/70 ORIGEM DA MATÉRIA-PRIMA: IMPORTADO LOTE HL CAPS: 0118331-HL DATA DE FABRICAÇÃO: 05/2018 DATA DE VALIDADE: 05/2021		
TESTES - FÍSICO QUÍMICO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Descrição da Cápsula	Cápsula mole de cor natural, forma 20 oblonga. Contém liquido oleoso de cor amarelo transparente, livre de material estranho. Com bom brilho, selagem e dureza.	Conforme
Peso Bruto	Informativo	1368,0mg/caps
Peso Médio conteúdo	Médio = 1000,00 mg/caps	963,0mg/caps
	Máx = 1075,00 mg/caps	
	Min= 925,00 mg/caps	
	RSD ≤7,5%	
Desintegração	Máx. 30 Minutos	8 Minutos
Teor de EPA	Mínimo 10%	13,00%
Teor de DHA	Mínimo 70%	72,60%
Arsênio	Máximo 0,10 ppm	<0,03ppm
Cádmio	Máximo 1,00 ppm	<0,01ppm
Mercurio	Máximo 0,01ppm	<0,005ppm
Chumbo	Máximo 0,10 ppm	<0,02ppm
TESTE - MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Contagem total de microorganismos aeróbios	<10 ³ UFC/g	<10 UFC/g
Contagem total de fungos e leveduras	<10 ² UFC/g	<10 UFC/g
Pesquisa Escherichia coli	Ausência em 10g	Ausente
BIBLIOGRAFIA: Farmacopéia Brasileira, 5ª edição, 2010 e seus suplementos; The United States Pharmacopeia, 40ª edição, 2017. " Alérgicos: Contém Derivados de Peixe. "		
CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM: Armazenar em local fresco e seco, em temperatura entre 15 e 30°C e umidade de no máximo 70%.		
<p style="text-align: center;">LAUDO APROVADO</p> <p style="text-align: center;">  Supervisor de Controle de Qualidade Drª. Edirlaine Schimith CRF/SP 66.736 </p>		

ANEXO 3. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 NA GESTAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS E POSSÍVEL EFEITO NA PRÁTICA DO ALEITAMENTO MATERNO, CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL

Pesquisador: Luana Caroline dos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87705018.0.0000.5149

Instituição Proponente: Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.716.754

Apresentação do Projeto:

Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 durante a gestação para prevenção de sintomas depressivos e possível impacto na prática do aleitamento materno (AM), crescimento e desenvolvimento infantil. Para tal, serão avaliadas 80 gestantes atendidas durante o pré-natal no Instituto Jenny de Andrade Faria. Serão recrutadas gestantes entre 22 e 24 semanas gestacionais, posteriormente randomizadas em grupo controle (n=40) e intervenção (n=40). Serão excluídas mulheres com gestação múltipla, gestação de alto risco, que tenham sido submetidas à suplementação prévia com óleo de peixe, mulheres que possuam intolerância a esse produto, mulheres em tratamento psicológico atual ou prévio a gestação e sob o uso de medicamentos psiquiátricos. As participantes serão submetidas à intervenção nutricional até o final da gestação (16 semanas) com suplementação de placebo (óleo de oliva) ou ômega-3 (óleo de peixe). Ambos os grupos serão avaliados mensalmente quanto à antropometria (peso, altura, ganho de peso gestacional), consumo alimentar (recordatório de 24 horas) e sintomas depressivos (Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo). Anterior ao início da suplementação serão coletadas amostras de sangue (6 ml) de todas as participantes para análise das concentrações dos ácidos graxos ômega-3 total, ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA), e essa avaliação será repetida ao final da intervenção. Após a parturição, as mulheres e seus respectivos filhos serão avaliados via entrevista telefônica nos seguintes momentos: 2 semanas, 1

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.716.754

mês, 3 meses e 6 meses pós-parto. Para as mulheres serão investigados dados de antropometria, consumo alimentar e sintomas depressivos, e para as crianças a prática do AM, crescimento e desenvolvimento infantil. Ao final do estudo serão realizadas análises bivariadas para verificar a diferença intra e inter grupos, quanto às características da mulher (antropometria, consumo alimentar e sintomas depressivos) e da criança (prática do AM, crescimento e desenvolvimento infantil). Análises multivariadas poderão ser conduzidas a partir da construção de modelos de regressão tendo como desfecho a ocorrência de sintomas depressivos, a prática do AM, crescimento e desenvolvimento infantil. Todas as análises serão realizadas com auxílio dos softwares Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19.0 e Stata® versão 11, com nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com os proponentes, o objetivo primário do projeto é “avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 na gestação para prevenção de sintomas depressivos, e seu possível impacto na prática do AM, crescimento e desenvolvimento infantil”. Como objetivo secundário pretende-se: rastrear os sintomas depressivos em mulheres durante a gestação e após o parto por meio de questionário validado; investigar o efeito da suplementação de ômega-3 durante a gestação na prevenção dos sintomas depressivos da mulher; caracterizar a prática do AM, o crescimento e o desenvolvimento infantil nos primeiros seis meses de vida; verificar o impacto da suplementação de ômega-3 durante a gestação na prática do AM; avaliar a associação dos sintomas depressivos com a prática do AM, crescimento e desenvolvimento infantil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O proponente relata que a presente pesquisa oferece risco mínimo à saúde das participantes, como a possibilidade de desconforto ou intolerância à ingestão do suplemento, queda da balança no momento da aferição do peso corporal, queda de pressão ou hematomas devido coleta do sangue e constrangimento durante a entrevista. Tais riscos serão atentamente supervisionados e em caso de qualquer problema a equipe de saúde do Instituto Jenny de Andrade Faria poderá ser acionada. Como benefícios, pretende-se: oferecer um atendimento de qualidade no âmbito nutricional para gestantes acompanhadas no IJAF; produzir conhecimento sobre métodos de prevenção da depressão durante a gestação e após o parto, ainda escassos na literatura; apontar, a partir dos resultados obtidos, caminhos a serem seguidos na promoção da saúde materna, AM e crescimento infantil, no contexto da atenção básica; garantir a todas as mulheres e crianças atendidas o cuidado humanizado a fim de assegurar melhor condição de saúde e qualidade de vida; inserir os alunos de graduação no contexto de atenção materno-infantil para incentivá-los a

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SII 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.716.754

desenvolver trabalhos de atenção a esses grupos; garantir uma formação acadêmica de excelência, incluindo na rotina leitura e discussão de textos científicos sobre o assunto tratado; favorecer o desenvolvimento de trabalhos de extensão, iniciação científica e de conclusão de curso de qualidade sobre a temática em estudo; contribuir para a formação de novos doutores com qualidade e capacidade de prestação de serviços à população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Espera-se como resultado principal deste trabalho a identificação de efeitos positivos da intervenção na prática do AM, crescimento e desenvolvimento infantil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: formulário de informações básicas; parecer favorável da Unidade Funcional Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia do Hospital das Clínicas/UFMG, TCLE, parecer consubstanciado com aprovação da Câmara Departamental, parecer favorável da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) HC/UFMG, Folha de Rosto assinada, projeto de pesquisa, formulários de entrevista de cada etapa do projeto, carta resposta ao COEP.

Recomendações:

Vide campo conclusões ou pendências e lista de inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto poderá ser aprovado, SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1100950.pdf	16/05/2018 08:43:35		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	16/05/2018 08:43:06	Luana Caroline dos Santos	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.716.754

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/05/2018 08:42:22	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Plataforma_Brasil_Taciana_25_03_Final.pdf	16/05/2018 08:42:00	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Outros	Protocolo_Coleta_Ensaio_Clinico_10_05.pdf	11/05/2018 11:25:29	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Outros	Parecer_Local.pdf	11/04/2018 10:25:19	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Outros	Parecer_Departamento.pdf	11/04/2018 10:24:49	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Outros	Parecer_Gep.pdf	09/04/2018 18:22:10	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/04/2018 18:18:40	Luana Caroline dos Santos	Aceito
Outros	877050180aprovacaoassinada.pdf	15/06/2018 19:23:56	Vivian Resende	Aceito
Outros	877050180parecerassinado.pdf	15/06/2018 19:24:10	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Junho de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Apêndices


APENDICE A. Questionários aplicados durante a gestação

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS – ENSAIO CLÍNICO SELEÇÃO DAS PARTICIPANTES

Data da entrevista: __/__/__

Entrevistadora: _____

Nome:		
Idade:	Idade Gestacional (semanas):	EPDS (escore):
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO necessário marcar sim em todas as questões		
Idade entre 20 e 35 anos: (0) não (1) sim		
Idade gestacional entre 22 e 24 semanas: (0) não (1) sim		
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO se marcar sim em pelo menos uma questão não deverá ser incluída no estudo		
Gestação múltipla: (0) não (1) sim		
Gestação de alto risco: (0) não (1) sim		
Possui intolerância/alergia a peixe ou óleo de peixe: (0) não (1) sim		
Fez uso de suplementação com óleo de peixe no último mês: (0) não (1) sim		
Faz uso de suplementação com óleo de peixe atualmente: (0) não (1) sim		
Está em acompanhamento com psiquiatra atualmente: (0) não (1) sim		
Faz uso de medicamento psiquiátrico atualmente: (0) não (1) sim		
Tem escore do EPDS ≥ 13 ? (0) não (1) sim		
GESTANTE APTA A SER INCLUÍDA NA AMOSTRA? (0) não (1) sim		Nº de identificação:

 **ATENÇÃO:** gestantes com escore do EPDS maior ou igual a 13 não devem ser incluídas no estudo e deverão ser encaminhadas para o ambulatório Borges da Costa para avaliação/acompanhamento com equipe de psiquiatria.

**PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS – ENSAIO CLÍNICO
GESTAÇÃO - 1ª AVALIAÇÃO**

Data da entrevista: __/__/__

Entrevistadora: _____

Nº de identificação: _____

Nº do frasco recebido: _____

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
Nome:		
Telefone Residencial:	Celular:	Whatsapp:
E-mail:		
Endereço:		
Data de nascimento: __/__/__	Ocupação: (0)trabalho remunerado (1)estudante (2)do lar (3)desempregada	
Nº de filhos:	Nº moradores no domicílio incluindo a gestante:	Renda familiar/mês:
Escolaridade: (0)não alfabetizada (1)apenas alfabetizada Fundamental: (2)incompleto (3)completo Médio: (4)incompleto (5)completo Superior: (6)incompleto (7)completo		
Estado Civil: (0)solteira (1)casada ou união estável (2)separada, divorciada ou viúva		
GESTAÇÃO, PRÉ-NATAL E PARTO		
DUM: __/__/__	Data do 1º ultrassom: __/__/__	Idade Gestacional no 1º ultrassom (semanas):
Idade Gestacional Atual (semanas):		Data prevista para o parto: __/__/__
Tipo de Parto Desejado: (0)normal (1)cirúrgico		Teve outras gestações? (0)não (1)sim Quantas:
Intercorrências nas gestações anteriores: (0)não (1)sim Quais:		
Teve aborto? (0)não (1)sim Quantos:		Se teve aborto, motivo:
Gestação planejada: (0)não (1)sim		Intercorrências na gestação atual: (0)não (1)sim Quais:
Já amamentou anteriormente? (0)não (1)sim		
Deseja amamentar após o parto? (0)não (1)sim		
AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA		
Altura (m):	Peso pré-gestacional (kg):	Peso atual (kg):
Atividade física (últimos 3 meses): (0)não (1)sim	Modalidade:	
Frequência (vezes por semana):	Duração (minutos):	
SUPLEMENTOS E MEDICAMENTOS		
Foi diagnosticada com depressão por profissional médico anteriormente? (0) não (1) sim		
Fez uso de medicamento psiquiátrico anteriormente? (0) não (1) sim		
Nome: _____		
Dosagem diária: _____		
Uso de suplementos nutricionais (exceto ômega-3) atualmente: (0)não (1)sim		
Tipo: _____		
Dosagem diária: _____		
Faz uso de algum medicamento atualmente? (0) não (1) sim		
Nome: _____		
Dosagem diária: _____		

**PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS – ENSAIO CLÍNICO
GESTAÇÃO - SEGUIMENTO Nº (1) (2) (3)**

Data da entrevista: __/__/__

Entrevistadora: _____

Nº de identificação: _____

Nº do frasco recebido: _____

IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____	
GESTAÇÃO	
Idade Gestacional (semanas): _____	
Intercorrências na gestação atual: (0) não (1) sim Quais: _____	
AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	
Altura (m): _____	Peso atual (kg): _____
Atividade física (último mês): (0) não (1) sim	Modalidade: _____
Frequência (vezes por semana): _____	Duração (minutos): _____
SUPLEMENTOS E MEDICAMENTOS	
Manteve a suplementação prescrita no último mês? (0) não (1) sim	
Esqueceu/deixou de tomar algum dia no último mês? (0) não (1) sim Se sim, quantos: _____	
Queixas sobre a suplementação? (0) não (1) sim Se sim, quais: _____	
Uso de outros suplementos nutricionais (exceto ômega-3) atualmente: (0) não (1) sim	
Tipo: _____	
Dosagem diária: _____	
Foi diagnosticada com depressão por profissional médico no último mês? (0) não (1) sim	
Faz uso de medicamento psiquiátrico atualmente? (0) não (1) sim (se sim, deverá excluída do estudo)	
Nome: _____	
Dosagem diária: _____	
Faz uso de algum outro medicamento atualmente? (0) não (1) sim	
Nome: _____	
Dosagem diária: _____	

APENDICE B: Roteiro para entrevista telefônica na gestação

ROTEIRO PARA ENTREVISTA TELEFÔNICA - GESTAÇÃO

- O segundo recordatório de 24 horas deverá ser coletado com intervalo de no máximo 1 semana da primeira avaliação.
- Ligar para os números disponíveis na ficha, e caso o contato não seja possível agendar para ligar em outro dia e horário.
- Iniciar cumprimentando a participante e se apresentando de maneira cordial:
 - Bom dia/Boa tarde [nome da participante], meu nome é [nome da entrevistadora] do projeto de suplementação de ômega-3 do Jenny Faria. Tudo bem com você?
- Aguardar a resposta da paciente e prosseguir:
 - Você está conseguindo tomar o suplemento que recebeu conforme a orientação? Uma cápsula após o almoço e outra após o jantar, todos os dias?
- Caso a participante relate ter esquecido de tomar o suplemento algum dia, orientar que em caso de esquecimento ela deve tomar o suplemento assim que se lembrar, desde que ainda esteja no mesmo dia (exemplo: quando esquecer da cápsula do almoço, tomar as duas após o jantar do mesmo dia, ou imediatamente após se lembrar).
- Caso a participante relate intolerância ao suplemento (náuseas, enjoo, vômitos ou outros), avisar a pesquisadora responsável (Taciana) para que ela entre em contato novamente para avaliar a permanência da participante no projeto.
- Caso a participante relate ter desistido de participar do projeto, avisar a pesquisadora responsável (Taciana).
- Mesmo em caso de esquecimento, intolerância ou desistência, continuar a entrevista para aplicação do recordatório de 24 horas normalmente.
 - Estamos ligando para realizar o segundo recordatório de 24 horas conforme te explicamos pessoalmente. Então gostaria que você me relatasse tudo o que consumiu no dia de ontem. Você acordou e se alimentou em qual horário?
- Prosseguir conforme o treinamento de aplicação do recordatório de 24 horas. Sempre perguntando o horário e todos os alimentos e bebidas consumidos em cada refeição, especificando a preparação (frito, cozido, assado, etc.), e a quantidade em medidas caseiras com o utensílio utilizado (colher de sopa, de servir, escumadeira, pegador, ponta de faca, copo americano, copo de requeijão) ou porção (pequena, média, grande). Ao final perguntar sobre alimentos beliscados ao longo do dia.
- Finalizar agradecendo a participação e confirmando a data de retorno do pré-natal conforme agendado.
 - Muito obrigada pelas informações, [nome da participante]. Nos encontraremos novamente no dia [falar data e horário do retorno], quando lhe entregaremos outro frasco de suplemento. Qualquer dúvida ou intercorrência entre em contato conosco. Tenha um bom dia! Abraços!

APENDICE C: Questionários aplicados após o parto

**PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS – ENSAIO CLÍNICO
PÓS-PARTO – 1ª AVALIAÇÃO**

Data da entrevista: ___/___/___ Entrevistadora: _____ Nº de identificação: _____

MULHER		
Nome: _____		
Último peso antes do parto (kg): _____	Peso atual (kg): _____	
Atividade física (último mês): (0) não (1) sim	Modalidade: _____	
Frequência (vezes por semana): _____	Duração (minutos): _____	
Uso de suplementos nutricionais atualmente: (0) não (1) sim		
Tipo: _____		
Dosagem diária: _____		
Foi diagnosticada com depressão por profissional médico no último mês? (0) não (1) sim		
Faz uso de medicamento psiquiátrico atualmente? (0) não (1) sim		
Nome: _____		
Dosagem diária: _____		
Faz uso de algum outro medicamento atualmente? (0) não (1) sim		
Nome: _____		
Dosagem diária: _____		
PRÉ-NATAL E PARTO		
Nº consultas de pré-natal: _____	Data do parto: ___/___/___	Local do Parto: (0) Público (1) Privado
Trabalho de parto: (0) não (1) sim	Parto: (0) vaginal (1) cirúrgico	Idade Gestacional (semanas): _____
Intercorrências no parto: (0) não (1) sim Quais: _____		
Acompanhante no parto: (0) não (1) sim	Quem: (0) parceiro (1) mãe (2) outro familiar (3) outro (9999) NA	
Pele-a-pele imediatamente após o parto: (0) não (1) sim	Pele-a-pele em outro momento: (0) não (1) sim	
Acompanhante no quarto: (0) não (1) sim	Quem: (0) parceiro (1) mãe (2) outro familiar (3) outro (9999) NA	
CRIANÇA		
Nome: _____		
Circunferência cefálica ao nascer (cm): _____	Peso ao nascer (g): _____	Comprimento ao Nascer (cm): _____
Intercorrências ao nascer: (0) não (1) sim Quais: _____		
Data do ultimo registro da criança na caderneta: ___/___/___		Peso registrado da criança (g): _____
Comprimento registrado da criança (cm): _____	Circunferência cefálica registrada da criança (cm): _____	

ALEITAMENTO MATERNO
Amamenta atualmente? (0) não (1) sim
Se não, relatar o motivo:
Está em Aleitamento Materno Exclusivo? (0) não (1) sim (9999) NA
Se não, relatar o motivo:
Já ofereceu outros líquidos (água, chá, sucos)? (0) não (1) sim (9999) NA
Já ofereceu outros alimentos sólidos (frutas, cereais, tubérculos, leguminosas, carnes, etc.) (0) não (1) sim (9999) NA
Amamenta em livre demanda: (0) não (1) sim (9999) NA
Se não, relatar o motivo:
Amamentou na 1ª hora de vida? (0) não (1) sim (9999) NA
Se não, relatar o motivo:

**PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS – ENSAIO CLÍNICO
PÓS-PARTO – SEGUIMENTO SEGUIMENTO Nº (1) (2) (3)**

Data da entrevista: __/__/__ Entrevistadora: _____ Nº de identificação: _____

MULHER	
Nome: _____	
Peso atual (kg): _____	
Atividade física (último mês): (0) não (1) sim	Modalidade: _____
Frequência (vezes por semana): _____	Duração (minutos): _____
Uso de suplementos nutricionais atualmente: (0) não (1) sim Tipo: _____ Dosagem: _____ Frequência: _____ Período: _____	
Foi diagnosticada com depressão por profissional médico no último mês? (0) não (1) sim Faz uso de medicamento psiquiátrico atualmente? (0) não (1) sim Nome: _____ Dosagem: _____	
Faz uso de algum outro medicamento atualmente? (0) não (1) sim Nome: _____ Dosagem diária: _____	
CRIANÇA	
Nome: _____	
Data do último registro da criança na caderneta: __/__/__	Peso registrado da criança (g): _____
Comprimento registrado da criança (cm): _____	Circunferência cefálica registrada da criança (cm): _____
Intercorrências de saúde: (0) não (1) sim Quais: _____	
ALEITAMENTO MATERNO	
Amamenta atualmente? (0) não (1) sim	
Se não, relatar o motivo: _____	
Está em Aleitamento Materno Exclusivo? (0) não (1) sim (9999) NA	
Se não, relatar o motivo: _____	
Já ofereceu outros líquidos (água, chá, sucos)? (0) não (1) sim (9999) NA	
Já ofereceu outros alimentos sólidos (frutas, cereais, tubérculos, leguminosas, carnes, etc.) (0) não (1) sim (9999) NA	
Amamenta em livre demanda: (0) não (1) sim (9999) NA	
Se não, relatar o motivo: _____	

APENDICE D: Roteiro para entrevista telefônica no pós-parto

ROTEIRO PARA ENTREVISTA TELEFÔNICA – PÓS-PARTO

(questionário completo)

- Ligar para os números disponíveis na ficha, e caso o contato não seja possível agendar para ligar em outro dia e horário.
- Caso a paciente atenda a ligação, porém relate não ter mais interesse em continuar no projeto, entrar em contato com a pesquisadora responsável (Taciana).
- Iniciar cumprimentando a participante e se apresentando de maneira cordial:
 - Bom dia/Boa tarde [nome da participante], meu nome é [nome da entrevistadora] do projeto de suplementação de ômega-3 do Jenny Faria. Tudo bem com você? Como vocês estão passando desde o parto do/da [nome da criança]?
 - Aguardar a resposta da paciente e prosseguir:
 - Estamos ligando para realizar iniciar a avaliação do pós-parto. Vamos te pedir algumas informações sobre o parto, sobre você, sobre o bebê e sobre a amamentação. Em seguida vamos aplicar o mesmo questionário dos sintomas depressivos e o recordatório alimentar de 24 horas que você respondeu durante a gestação, ok?
 - Seguir para as perguntas seguindo o questionário do pós-parto adequado para o momento da avaliação (2 semanas, 1 mês, 4 meses ou 6 meses).
 - Se for o seguimento de 1, 4 ou 6 meses, informar que também será aplicado o questionário de desenvolvimento infantil (SWYC).
 - Além das informações que acabamos de te perguntar, também gostaríamos de aplicar um questionário para avaliar como está o desenvolvimento do/da [nome da criança]. Vou te perguntar sobre alguns comportamentos da criança e você irá me responder se o/a [nome da criança] ainda não faz, faz um pouco, ou faz muito. Por exemplo, o/a [nome da criança] Faz sons que mostram para você que ele ou ela está feliz ou chateado? Ainda não, um pouco ou muito?
 - Seguir para as demais perguntas seguindo o roteiro do SWYC.
 - Finalizar informando que entraremos em contato na próxima semana para a aplicação do segundo recordatório de 24 horas, questionar se a participante tem um dia e horário de preferência e agendar.
 - Muito obrigada pelas informações, [nome da participante]. Entraremos em contato na próxima semana para aplicar o segundo recordatório de 24 horas. Você tem algum dia e horário de preferência para receber a nossa ligação? [aguardar a resposta e agendar]. Tenha um bom dia! Abraços!

ROTEIRO PARA ENTREVISTA TELEFÔNICA – PÓS-PARTO

(segundo recordatório de 24h)

- O segundo recordatório de 24 horas deverá ser coletado com intervalo de no máximo 1 semana da primeira avaliação.
 - Ligar para os números disponíveis na ficha, e caso o contato não seja possível agendar para ligar em outro dia e horário.
 - Caso a paciente atenda a ligação, porém relate não ter mais interesse em continuar no projeto, entrar em contato com a pesquisadora responsável (Taciana).
 - Iniciar cumprimentando a participante e se apresentando de maneira cordial:
- Bom dia/Boa tarde [nome da participante], meu nome é [nome da entrevistadora] do projeto de suplementação de ômega-3 do Jenny Faria. Tudo bem com você?
- Aguardar a resposta da paciente e prosseguir:
- Estamos ligando para realizar o segundo recordatório de 24 horas conforme te explicamos na entrevista anterior. Então gostaria que você me relatasse tudo o que consumiu no dia de ontem. Você acordou e se alimentou em qual horário?
- Prosseguir conforme o treinamento de aplicação do recordatório de 24 horas. Sempre perguntando o horário e todos os alimentos e bebidas consumidos em cada refeição, especificando a preparação (frito, cozido, assado, etc.), e a quantidade em medidas caseiras com o utensílio utilizado (colher de sopa, de servir, escumadeira, pegador, ponta de faca, copo americano, copo de requeijão) ou porção (pequena, média, grande). Ao final perguntar sobre alimentos beliscados ao longo do dia.
 - Finalizar agradecendo a participação e informando que entraremos em contato novamente em determinado período, questionar se a participante tem um dia e horário de preferência e agendar.
- Muito obrigada pelas informações, [nome da participante]. Entraremos em contato novamente quando o/a [nome do bebê] completar [1, 4 ou 6 meses]. Você tem algum dia e horário de preferência para receber a nossa ligação? [aguardar a resposta e agendar]. Tenha um bom dia! Abraços!

APÊNDICE E. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Voluntária: _____ DN: __/__/__

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “Suplementação de ômega-3 na gestação para prevenção de sintomas depressivos e possível efeito na prática do aleitamento materno, crescimento e desenvolvimento infantil”, de responsabilidade da pesquisadora Luana Caroline dos Santos.

O presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 durante a gestação na prevenção de sintomas depressivos pós-parto, prática da amamentação, crescimento e desenvolvimento infantil.

Para tal, você receberá gratuitamente as cápsulas de suplemento que deverão ser tomadas duas cápsulas ao dia, durante 16 semanas. Você será avaliada mensalmente no Ambulatório Jenny de Andrade Faria (IJAF) até o final da gestação. Nos quatro momentos serão aplicados questionários para avaliação do consumo alimentar, sintomas depressivos e medidas serão aferidas (peso e altura). Amostras de sangue serão coletadas antes do início da suplementação e ao final da gestação, para avaliação do perfil sérico de ácidos graxos ômega-3. A coleta de sangue acontecerá no IJAF, por meio de punção da veia do braço. Informações adicionais serão coletadas nos prontuários médicos.

Após o parto você e seu respectivo filho serão avaliados quanto aos sintomas depressivos, consumo alimentar, estado nutricional, prática da amamentação, crescimento e desenvolvimento infantil. Tal avaliação acontecerá via entrevista telefônica em quatro momentos: 2 semanas, 1 mês, 4 meses e 6 meses pós-parto.

Sua participação nesse projeto não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar o seu consentimento. Destacamos que sua recusa não acarretará em nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Os dados obtidos serão analisados estatisticamente para construção de trabalho científico e todas as informações pessoais obtidas são confidenciais e não serão divulgadas, garantindo sua privacidade.

A presente pesquisa oferece risco mínimo à sua saúde, como a possibilidade de desconforto ou intolerância à ingestão do suplemento, e queda da balança no momento da aferição do peso corporal, queda de pressão ou hematomas devido coleta de sangue e constrangimento durante a entrevista. Tais riscos serão atentamente supervisionados e em caso de qualquer problema a equipe de saúde do ambulatório IJAF poderá ser acionada.

O COEPE/UFMG poderá ser acionado frente a possíveis dúvidas éticas. Caso exista qualquer dúvida, a pesquisadora responsável poderá ser acionada, inclusive com ligações a cobrar. Responsável: Luana Caroline dos Santos, Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone: (31) 3409-8036. E-mail: luanacstos@gmail.com.

Eu, _____, RG nº _____, declaro ter sido informada e concordo em participar, como voluntária, do projeto de pesquisa acima descrito.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 201__

Assinatura do paciente

Assinatura do responsável

Obs.: a participante e o responsável devem rubricar ambas as páginas deste presente termo.

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, *Campus* Pampulha – Belo Horizonte –
MG – Brasil, CEP: 31.270-901.
Telefone/FAX:3409-4592 – Email: coep@prpq.ufmg.br