SANDRA FRANKFURT CENTOFANTI

**Avaliação do padrão nutricional e
níveis séricos de ácidos graxos nas
gestantes portadoras de fetos com gastrosquise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Centofanti, Sandra Frankfurt

Avaliação do padrão nutricional e níveis séricos
de ácidos graxos nas gestantes portadoras de fetos
com gastrosquise / Sandra Frankfurt Centofanti. --
São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Gravidez
3.Gravidez de alto risco 4.Desenvolvimento fetal
5.Nutrição pré-natal 6.Aminoácidos essenciais
7.Metionina 8.Treonina 9.Ácidos graxos 10.Ácidos
graxos essenciais

USP/FM/DBD-318/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedicatória

Esta tese é dedicada:

Aos meus pais, Marcelo Frankfurt e Flavia Beatriz Leifert Frankfurt, que sempre foram exemplos de integridade, trabalho e dedicação. Agradeço por todo o esforço dispensado para a minha formação e por sempre estarem ao meu lado, acreditando e me apoiando para que eu possa realizar todos os meus sonhos.

Ao meu esposo, Guilherme Centofanti, que, com amor, amizade e exemplo, me impulsiona, todos os dias, para novas conquistas. Agradeço pelo apoio, paciência e por nunca me deixar desistir de realizar este sonho.

Agradeço a minha filha Carolina Centofanti, meu grande amor, a quem eu desejo ensinar, através de exemplo, a ser uma pessoa integra, dedicada, responsável e que tenha grandes conquistas pelo seu esforço e dedicação.

Ao meu irmão, Michel Frankfurt, que sempre esteve ao meu lado me ajudando em tudo o que estava ao seu alcance. Agradeço por toda a colaboração para a confecção deste trabalho.

Agradecimento especial

À minha orientadora, **Dra. Maria de Lourdes Brizot**, um exemplo de profissional, mulher e mãe em quem procuro me espelhar diariamente. Admiro muito sua integridade, dedicação, comprometimento e sua capacidade de extrair o melhor de cada um de nós. Minha eterna gratidão pela paciência, pelos ensinamentos, conselhos e amizade ao longo desses anos.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia, do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar esta tese.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, coordenadora da Pós-Graduação do Departamento de Obstetrícia, pelo apoio necessário na realização deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Rui Curi**, por sua disponibilidade em me ajudar na realização desta tese, por me mostrar o caminho quando não vislumbrava uma luz no fim do túnel, por dar sugestões e fornecer material para a realização desta tese.

À **Profa. Dra. Inar Castro Erger**, pelas contribuições no processo de interpretação dos dados.

À **Profa. Dra. Sonia Tucunduva Philippi**, pela participação com idéias e interpretação dos dados obtidos durante todo o processo de realização deste estudo.

À **Dra. Mara Hoshida**, pela participação na análise laboratorial dos dados obtidos neste estudo.

Aos **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, à **Profa. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade** e à **Dra. Sílvia Regina Dias Médici Saldiva**, pela atenção e contribuições na fase de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, pelos ensinamentos em medicina fetal, pela contribuição na elaboração deste trabalho, pela oportunidade de trabalhar em sua equipe, no Hospital Municipal Vila Santa Catarina, e poder diariamente buscar seguir o seu exemplo como médico, líder e como pessoa.

Ao **Dr. Luiz Carlos Watanabe**, pelos ensinamentos em medicina fetal, pela amizade e, principalmente, por sempre acreditar em mim, me apresentando à equipe de Medicina Fetal do HCFMUSP, permitindo que muitas portas fossem abertas para mim. Agradeço pela oportunidade de trabalhar com sua pessoa, que é e sempre será um grande exemplo para mim.

Ao **Prof. Dr. Cleisson Fabio Andrioli Peralta**, pelos ensinamentos em medicina fetal e por mostrar com seu exemplo, o tratamento igualitário a todos, independente das condições financeiras. Obrigada pela oportunidade de trabalhar com sua equipe, foi um grande aprendizado.

À **Dra. Natalia Grandini Tannous**, uma amiga de faculdade que se tornou uma irmã ao longo dos anos. Agradeço pela convivência, conselhos, apoio, carinho e por nunca deixar de me incentivar para que fosse possível a elaboração deste trabalho. Muito obrigada!

À **Dra. Renata Almeida de Assunção**, pela convivência no ambulatório e hoje pela parceria no trabalho. Obrigada, desde sempre, por suas palavras, conselhos, amizade e por ser virginiana e ver sempre tudo aquilo que eu tenho dificuldade em enxergar!

À **Dra. Estela Nishie**, pela agradável convivência no ambulatório, companheirismo, conselhos e incentivo nos momentos difíceis, que tornaram esse período muito especial, dos quais me lembrarei sempre com muito carinho.

Às **estagiárias de Medicina Fetal e Ultrassonografia**, pela convivência no ambulatório, companheirismo no atendimento às gestantes.

A todos os **assistentes da Clínica Obstétrica** do HCFMUSP, por estarem sempre dispostos a dividir seus conhecimentos.

A todos os **colegas de medicina fetal e pós-graduandos** do departamento, pelo companheirismo neste ano.

À enfermeira **Ana Maria da Silva Sousa**, pela disponibilidade em sempre me ajudar, pelas palavras otimistas e pela convivência durante o período de elaboração desta tese.

À **auxiliar de enfermagem Evangelina N. F. Gomes e todas as funcionárias da enfermagem e recepção** do ambulatório de Medicina Fetal do HCFUSP, pela convivência e ajuda em todas as vezes que precisei.

Ao **Sr Allan Garcia**, pela colaboração, dividindo seus conhecimentos na área de informática, sempre que necessário.

À **Sra. Lucinda Cristina Pereira**, secretária da pós-graduação, por toda a paciência em tirar minhas dúvidas referentes à pós-graduação e pelo incentivo constante durante a elaboração desta tese.

À **Srta. Agatha Rodrigues**, pela contribuição com ensinamentos estatísticos, que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

À **Sra. Mitsuko Miyadahira**, pelo auxílio na correção e revisão da língua portuguesa.

Agradeço a **todas as gestantes**, pacientes da Clínica Obstétrica da FMUSP e os recém-nascidos, motivo deste estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Agradeço às minhas **avós Estella Leifert e Frida Frankfurt e meus avôs Horacio Leifert e Helmut Frankfurt**, que sempre foram exemplos de caráter, dedicação, sempre me incentivaram a estudar para conquistar meus objetivos. Muito obrigada.

Agradeço a toda a **minha família**, meus tios, primos, sogros e cunhadas pelo constante incentivo e apoio nos momentos difíceis, que nunca me deixaram desistir dos meus ideais e me apoiaram tanto para realizar este trabalho.

Agradeço aos **meus amigos**, médicos e não médicos, pelo carinho, companheirismo, palavras de otimismo e apoio, em todos os momentos que precisei. Nunca esquecerei.

Agradeço a **todos** que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta tese.

Agradeço a Deus, por me dar saúde e todas as ferramentas que preciso para vencer as dificuldades do dia a dia.

É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.

Theodore Roosevelt

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Araújo, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a Ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
2.1	Principal.....	6
2.2	Secundário	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.1	Definição	8
3.2	Incidência	9
3.3	Etiologia.....	9
3.4	Aspectos nutricionais.....	9
3.5	Ácidos graxos e aminoácidos.....	12
3.5.1	Classificação dos ácidos graxos.....	13
3.5.1.1	Ácidos graxos saturados e monoinsaturados.....	13
3.5.1.2	Ácidos graxos poliinsaturados	13
3.5.1.3	Ácidos graxos poliinsaturados ômega 3.....	14
3.5.1.4	Ácidos graxos poliinsaturados ômega 6.....	14
3.5.1.5	Ácidos graxos poliinsaturados ômega 9.....	14
3.5.1.6	Metabolismo de ácidos graxos.....	15
3.5.2	Colesterol.....	16
3.5.3	Aminoácidos	16
3.5.4	Aspectos nutricionais da gestante e risco de gastrosquise fetal	17
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
4.1	Delineamento de pesquisa	21
4.2	Ética	21
4.3	Casuística.....	21
4.4	Método	22

4.4.1	Seleção do grupo de estudo	22
4.4.1.1	CrITÉrios de Inclusão no grupo gastrosquise fetal (GG)	22
4.4.1.2	CrITÉrios de Inclusão no grupo controle (GC)	22
4.4.1.3	CrITÉrios de exclusão	22
4.4.1.4	DiagnÓstico de gastrosquise	22
4.4.1.5	Datação da Gestação.....	23
4.4.1.6	Cálculo de IMC.....	23
4.4.2	Coleta de dados.....	24
4.4.2.1	Dados demográficos	24
4.4.2.2	Dados do questionário alimentar.....	24
4.4.2.3	Coleta de sangue para análise de ácidos graxos.....	25
4.4.2.4	Análise sérica de ácidos graxos e colesterol.....	26
4.4.3	Variáveis analisadas na população do estudo	26
4.4.3.1	Caracterização da população.....	26
4.4.3.2	Nutrientes provenientes do questionário	27
4.4.3.3	Ácidos graxos séricos	27
4.4.3.4	Lipídeos.....	28
4.4.4	Análise estatística	28
5	RESULTADOS.....	30
5.1	Descrição dos dados demográficos das gestantes	31
5.2	Descrição das variáveis nutricionais.....	33
5.3	Descrição das variáveis ácidos graxos e lipídeos	38
6	DISCUSSÃO	46
6.1	Avaliação nutricional a partir de dados obtidos do QFCA	47
6.2	Níveis séricos de ácidos graxos	50
6.3	Limitações do estudo.....	53
7	CONCLUSÃO	55
8	ANEXOS.....	57
8.1	Anexo A. Aprovação do projeto pela Comissão de Ética	58
8.2	Anexo B. Questionário de Frequência do Consumo Alimentar (QFCA)	59
8.3	Anexo C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
9	REFERÊNCIAS.....	67

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
=	Igual
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
Δ	Delta
AG	Ácidos Graxos
ALA	Ácido alfa linoleico
ARA	Ácido araquidônico
C14: 00	ácido mirístico
C15: 00	ácido pentadecílico
C16: 00	ácido palmítico
C16: 1 n7	ácido palmitoleico
C17: 00	ácido margárico
C17: 1n7	ácido cis-10-heptadecenoico
C18: 00	ácido esteárico
C18: 1 n9 trans	ácido elaídico
C18: 1 n9 cis	ácido oleico
C18: 2 n6	ácido linoleico
C18: 3 n3	ácido alfa-linoleico
C18: 3 n6	ácido gama-linoleico
C18: 4 n3	ácido estearidônico
C20: 00	ácido araquídico
C20: 1 n7	ácido gadoleico
C20: 2 n6	ácido eicosadienoico

C20: 3 n6	ácido dihomio- γ -linoleico
C20: 4 n6	ácido araquidônico
C20: 5 n3	ácido eicosapentaenoico
C22: 00	ácido docosanoico
C22: 6 n3	ácido docosahexaenoico
-CH ₃	grupo metila
-COOH	Grupo carboxílico
DHA	Ácido Docosahexaenoico
DP	desvio padrão
DRIs	Dietary Reference Intakes
DUM	Data da última menstruação
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
Fred	Food recording eletronic device
GC	Grupo Controle
GG	Grupo Gastrosquise
HCFMUSP	Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo
HDL-C	High density lipoproteins
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kg	Quilogramas
LDL-C	Low density lipoprotein
LIM	laboratório de investigação médica
LNA	Ácido linoleico
ml	mililitros
MTHFR	metileno tetrahidrofolato redutase
Nessy	Nutrition evaluation scale system
OR	Odds ratio
QFCA	Questionário de Frequência e Consumo Alimentar
VLDL-C	Very low density lipoprotein
Vs	do latim, <i>versus</i>
ω -3	ômega 3
ω -6	ômega 6
ω -9	ômega 9

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Características da população do estudo. Grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015.....	32
Tabela 2 -	Comparação entre o consumo diário de macronutrientes entre grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015.	34
Tabela 3 -	Comparação entre o consumo diário de micronutrientes entre grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015.	36
Tabela 4 -	Comparação entre o consumo diário de aminoácidos entre grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015.	37
Tabela 5 -	Perfil de ácidos graxos de GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, CG = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62.- HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015.....	39
Tabela 6 -	Perfil dos ácidos insaturados no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, GC = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62.- HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015	41

Tabela 7 - Perfil dos ácidos saturados no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, GC = 114; $\leq$ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62.- HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015. 43

Tabela 8 - Perfil lipídico no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, GC = 114; $\leq$ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57.- HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015 45

Resumo

Centofanti SF. *Avaliação do padrão nutricional e níveis séricos de ácidos graxos nas gestantes portadoras de fetos com gastrosquise* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivo: avaliar a ingestão de nutrientes no período pré-concepcional e níveis séricos de ácidos graxos, durante a gestação, em gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e gestantes portadoras de fetos normais. **Métodos:** estudo prospectivo caso-controle realizado no período de Julho de 2013 a Julho de 2015 no setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas. O grupo gastrosquise (GG) foi constituído de 57 gestantes com gestações únicas, idade gestacional inferior a 34 semanas e feto com gastrosquise isolada. O grupo controle (GC) foi constituído de 114 gestantes portadoras de fetos normais pareadas de acordo com idade materna (± 2 anos), idade gestacional (± 2 semanas) e mesma classificação de índice de massa corpórea (IMC) no período pré-concepcional. Os dados referentes ao consumo dietético das gestantes foram obtidos a partir do questionário de frequência e consumo alimentar (QFCA) e o cálculo da ingestão dos nutrientes (macronutrientes; micronutrientes, ácidos graxos e aminoácidos) foi obtido a partir de programas específicos: Dietwin Profissional 2.0[®] and Virtuanutri[®]. Para a avaliação de níveis séricos de ácidos graxos (AG), as gestantes foram submetidas à coleta de sangue na entrada no estudo e no momento do parto. A comparação de AG foi realizada durante a gestação e no momento do parto. Com o objetivo de avaliar se as diferenças entre os grupos eram mais frequentes na primeira ou na segunda metade da gestação, uma nova análise foi realizada subdividindo o período gestacional em ≤ 25 semanas e > 25 semanas e < 34 semanas. **Resultados:** no período pré-concepcional, a média diária de calorias ingerida foi maior (2382,43 vs. 2198,81; $p = 0,041$) no GG em comparação com GC. O consumo médio de metionina (763,89 vs 906,34; $p = 0,036$), treonina (1248,34 vs. 1437,01; $p = 0,018$) e crômio (54,66 vs. 59,49 $p = 0,014$) foi menor no GG em comparação ao GC. Na análise de ácidos graxos, observa-se que o total AG ($p = 0,008$), AG insaturados ($p = 0,002$) e a razão C18:1n9/C18:00 ($p = 0,021$) foi menor no GG em comparação ao GC durante a gestação; entretanto, a razão C16:00 / C18:2n6 ($p = 0,018$) foi maior no GG em comparação ao GC no mesmo período. Total AG ($p = 0,044$) e AG insaturados ($p = 0,024$) foi menor no GG em comparação ao GC no período ≤ 25 semanas. AG insaturados ($p = 0,025$) e a razão C18:1n9/C18:00 ($p = 0,013$) foi menor no GG em comparação ao GC no período > 25 semanas e < 34 semanas. **Conclusão:** gestantes portadoras de fetos com gastrosquise apresentam dieta de baixa qualidade nutricional, com alto valor calórico e pobre em aminoácidos essenciais, no período pré-concepcional, e baixos níveis séricos de ácidos graxos durante a gestação.

Descritores: gastrosquise; gravidez, gravidez de alto risco; desenvolvimento fetal; nutrição pré-natal; aminoácidos essenciais; metionina; treonina; ácidos graxos; ácidos graxos essenciais.

Abstract

Centofanti SF. *Evaluation of the nutritional pattern and serum fatty acid levels in pregnant women with fetuses with gastroschisis* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Objective: To evaluate the nutrients intake during the preconceptional period and the serum fatty acid levels during the gestation period of pregnant women with fetuses with gastroschisis and pregnant women with normal fetuses. **Methods:** A prospective case-control study was conducted at the Fetal Medicine Unit at Hospital das Clínicas from July 2013 to July 2015. The gastroschisis group (GG) comprised 57 pregnant women with singleton pregnancies of less than 34 weeks with fetuses with isolated gastroschisis, and the control group (CG) comprised 114 pregnant women with normal fetuses matched for maternal age (± 2 years), gestational age (± 2 weeks), and the same preconceptional body mass index (BMI). Nutritional assessments related to the preconceptional period were obtained using the Food Consumption Frequency Questionnaire and nutrient intakes (macronutrient, micronutrient, fatty acid and amino acid) were calculated using nutrition programs: Dietwin Profissional 20 ® and Virtuanutri ®. For the evaluation of serum fatty acid levels (FA), a blood sample was collected from each subject at the time they entered the study and at the time of delivery. The FA comparison was performed during gestation and at the time of delivery. In order to evaluate whether the differences between both groups were more frequent in the first or second half of gestation, a new analysis was performed, subdividing gestation into ≤ 25 weeks and > 25 weeks and <34 weeks. **Results:** during the preconceptional period, the median daily calorie intake was higher (2382.43 versus 2198.81; $p = 0.041$) in the GG than in the CG. The median intakes of methionine (763.89 versus 906.34; $p = 0.036$), threonine (1248.34 versus 1437.01; $p = 0.018$) and chromium (54.66 versus 59.49 $p = 0.014$) were lower in the GG than in the CG. By analyzing the serum fatty acid levels, total FA ($p = 0.008$), unsaturated FA ($p = 0.002$) and the C18:1n9/C18:00 ratio ($p = 0.021$) were lower in the GG than in the CG during gestation; however, the C16:00 / C18:2n6 ratio ($p = 0.018$) was higher in the GG than in the CG during the indicated period. Total FA ($p = 0.044$) and unsaturated FA ($p = 0.024$) were lower in the GG than in the CG at period ≤ 25 weeks, and unsaturated FA ($p = 0.025$) and the C18:1n9/C18:00 ratio ($p = 0.013$) were lower in the GG than in the CG at period > 25 weeks and <34 weeks. **Conclusion:** Pregnant women with fetuses with gastroschisis have low-nutritional-quality diet, which is both high in calories and poor in essential amino acids during the preconceptional period, and have low serum FA levels during pregnancy.

Descriptors: gastroschisis; pregnancy; pregnancy, high-risk; fetal development, nutrition, amino acids, essential, methionine, threonine, fatty acids, fatty acids, essential.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Gastrosquise fetal é o termo utilizado para denominar o defeito de parede abdominal paraumbilical que compromete toda a sua espessura e se localiza entre o músculo reto abdominal e o cordão umbilical. Anatomicamente apresenta pequena abertura (raramente maior do que 3 cm) por onde ocorre herniação do intestino e, eventualmente, outros órgãos abdominais como fígado e baço ^{1,2}. Classicamente não há membrana recobrindo os órgãos prolapsados, o que distingue gastrosquise de onfalocele, principal diagnóstico diferencial ³.

A incidência de gastrosquise tem aumentado nos últimos anos em diversos países, sendo que atualmente acomete cerca de 4-5 por 10.000 nascidos vivos ⁴.

Gastrosquise se caracteriza por ser única entre as malformações fetais, uma vez que o risco de desenvolver a doença aumenta quanto mais jovem for a gestante ⁵. Na maioria dos casos de malformações congênicas, observa-se o inverso: aumento do risco de desenvolver malformação fetal diretamente proporcional ao aumento da idade materna ⁶.

A patogênese da doença ainda é incerta. No entanto, estudos recentes ^{7, 8} sugerem que o defeito de parede abdominal é decorrente de uma falha na migração dos somitos laterais em direção à linha média na região ventral, com consequente falha na fusão desses somitos laterais e desenvolvimento da gastrosquise fetal. Esse mecanismo é muito semelhante ao observado nos casos de defeito de tubo neural, em que não ocorre a fusão na linha média dos somitos laterais devido a uma falha na migração desses em direção à região dorsal ⁸.

Assim como a patogênese, a etiologia dos defeitos de tubo neural foi amplamente estudada e atualmente sabe-se que a deficiência de ácido

fólico e os polimorfismos genéticos que atuam no metabolismo da metionina aumentam o risco de defeitos de tubo neural ⁹.

Ao contrário dos defeitos do tubo neural, a etiologia da gastrosquise ainda é desconhecida, mas o fato de acometer preferencialmente fetos, filhos de gestantes jovens com menos de 20 anos ^{10, 11} e de apresentar incidência crescente nos últimos 30 anos, em diversos países, sugere que fatores ambientais comuns a mulheres jovens ¹² como nutrição, infecção ¹³, tabagismo, uso de drogas ^{14, 15} e ingestão alcoólica ¹⁵ podem estar associados ao desenvolvimento da doença.

Uma vez que a população jovem apresenta uma dieta inadequada e é o principal grupo de risco para desenvolvimento de gastrosquise fetal ¹², diversos estudos foram realizados com intuito de observar tal associação.

Torfs et al. ¹⁶ em 1998 observam que gestantes com fetos portadores de gastrosquise apresentam baixa ingestão de α -caroteno e glutatona (aminoácido presente em frutas e vegetais) e alta ingestão de nitrosaminas.

Paranjothy et al. ¹⁷, também, estudando a associação entre gastrosquise fetal e hábitos alimentares, concluem que o consumo aumentado de frutas e vegetais e a suplementação prolongada de ácido fólico no primeiro trimestre de gestação têm efeito protetor no desenvolvimento de gastrosquise fetal.

Outros estudos foram desenvolvidos no decorrer das últimas décadas investigando a associação de gastrosquise e consumo alimentar como ingestão de gorduras. Siega-Riz et al. ¹⁸ sugerem que alto consumo de gordura, em especial gordura saturada, pode estar associado ao desenvolvimento de gastrosquise fetal. Weiss et al. ¹⁹ sugerem que a alta ingestão de ácido linoleico, um ácido graxo insaturado da família ômega 6, está associado, ao maior risco de desenvolvimento de gastrosquise fetal. Jones et al. ²⁰, por sua vez, demonstram que gestantes portadoras de fetos com diagnóstico de gastrosquise fetal apresentam maior atividade de dessaturação (adição sequencial de pares de carbono a um determinado ácido graxo) e menor atividade lipogênica (formação de ácidos graxos a

partir de carboidratos), em comparação com as gestantes portadoras de fetos normais.

Em 2011, Feldkamp et al.¹² estudam a relação entre ingestão de nutrientes e risco de gastrosquise fetal. Os resultados desse estudo não permitem afirmar que o déficit de determinados nutrientes está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de gastrosquise fetal.

Como pode ser observado, diversos estudos têm sido publicados analisando a associação de gastrosquise fetal com aspectos nutricionais. Apesar de todos apresentarem o mesmo desenho de estudo, ou seja, serem estudos caso-controle, eles diferem entre si com relação ao período em que o trabalho foi realizado (durante a gestação ou após o parto), o período ao qual estudou-se os hábitos alimentares (pré-concepcional ou durante a gestação) e a forma de coleta dos dados (questionário alimentar ou dosagem sérica).

Muitos esforços têm se concentrado na elucidação da etiologia de gastrosquise fetal, sobretudo, relacionando hábitos alimentares com o seu desenvolvimento. As divergências encontradas na literatura e o intrigante fato de que o grupo de risco para o desenvolvimento de gastrosquise são mulheres jovens, que frequentemente apresentam hábitos alimentares inadequados, motivou-me a realizar este estudo, comparando hábitos alimentares e níveis séricos de ácidos graxos em gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e aquela com fetos normais, com o objetivo de avaliar se deficiência nutricional está associada ao desenvolvimento de gastrosquise fetal.

O Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um serviço de referência e acompanha, aproximadamente, 20 gestações anuais com fetos apresentando gastrosquise, o que o torna um local adequado para a realização deste estudo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

O presente estudo, envolvendo mulheres grávidas de fetos com gastrosquise isolada e mulheres grávidas com fetos normais, tem como objetivos:

2.1 Principal

1. Comparar a ingestão de nutrientes no período pré-concepcional entre os grupos.

2.2 Secundário

1. Comparar níveis séricos de ácidos graxos e colesterol entre os grupos durante a gestação e no parto;
2. Comparar níveis séricos de ácidos graxos e colesterol entre os grupos na primeira metade da gestação a na segunda metade da gestação.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

Gastrosquise é definida como um defeito de parede abdominal que envolve herniação do intestino e, ocasionalmente, de outros órgãos abdominais como fígado e baço ². Ocorre, na maioria das vezes, à direita do cordão umbilical e caracteriza-se pela ausência da membrana amniótica que recobre os órgãos prolapsados ²¹.

Durante muitos anos, a patogênese da gastrosquise foi atribuída a anomalias vasculares, como involução da veia umbilical direita ²² ou involução anormal da artéria onfalomesentérica direita. Acreditava-se que essas anomalias vasculares resultavam em fraqueza e ruptura da parede abdominal, com consequente herniação do intestino devido ao defeito de parede abdominal ²³. Estudos recentes, no entanto, sugerem que o desenvolvimento de gastrosquise tem como principal causa o fechamento anormal da parede abdominal entre a 3^a e 5^a semanas após a concepção e, portanto, seria considerada uma malformação primária ⁷. Os defeitos de parede abdominal não foram estudados como os defeitos de tubo neural e fenda lábio-palatina. Sadler et al. ⁸ sugerem que o mecanismo envolvido no fechamento de parede abdominal é semelhante ao que ocorre na formação do tubo neural e na formação do palato, em que os somitos laterais devem migrar o suficiente para atingir os somitos contralaterais, e, a partir de então, se fundirem em um processo que envolve morte celular programada (apoptose), formação por contato célula-célula e migração celular. A falha na fusão dos somitos laterais pode resultar em um defeito na parede abdominal.

3.2 INCIDÊNCIA

A incidência de gastrosquise aumentou nas últimas décadas ^{24, 25}, e atualmente é de 1-4:10.000 nascidos vivos^{2, 25}. Avaliando-se a distribuição geográfica dos casos de gastrosquise, observa-se que essa doença é mais frequente nos países do norte da Europa, em comparação com os países mediterrâneos ²⁶.

3.3 ETIOLOGIA

A etiologia da doença é desconhecida, mas provavelmente multifatorial. Apenas 1,2% dos fetos apresentam alteração de cariótipo e 12%, associação com outras anomalias estruturais ²⁵. As malformações gastrointestinais estão presentes em 12% desses fetos, e as mais comuns são: atresia intestinal (10%), perfuração (1%), volvo (1%) e necrose de segmento (1%)^{21,24}. Outras malformações que podem estar associadas são: sistema nervoso central (4,5%), cardiovascular (2,5%), hepáticas (2,2%) e renais (1,9%) ⁴.

3.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS

Atualmente, observa-se uma mudança nos hábitos alimentares em diversos países do mundo, com predomínio de dietas ricas em alimentos altamente processados e com alto teor de gordura saturada, açúcares e sal e com baixo teor nutricional, devido à baixa quantidade de fibras, vitaminas e minerais ²⁷. Os adolescentes, em especial, apresentaram mudanças nos hábitos alimentares, nos últimos anos ²⁸, sendo que as mulheres jovens da atualidade apresentam uma dieta inadequada com baixa ingestão de

micronutrientes e uma maior ingestão de gordura em comparação com a população adulta ²⁹.

Para a investigação da participação dos nutrientes na manutenção e prevenção em saúde, é necessário medir a ingestão de alimentos, suplementos e água. Dessa forma, foram desenvolvidas ferramentas capazes de avaliar, de forma fidedigna, a ingestão alimentar ³⁰:

Recordatório de 24 horas: define e quantifica todos os alimentos e bebidas ingeridos nas 24 horas que precedem a entrevista. Útil quando se deseja conhecer a ingestão média de energia e nutrientes de grupos culturalmente diferentes. É um método de rápida aplicação, baixo custo, que pode ser utilizado em qualquer faixa etária e que avalia a dieta atual ³⁰.

História alimentar: avalia o consumo habitual, uma vez que o recordatório de 24 horas avaliava apenas o consumo de um dia. Esse método consiste em uma extensa entrevista em que são coletadas informações sobre o número de refeições, apetite, preferências alimentares, recordatório de 24 horas com maior enfoque nos padrões de consumo, tamanho das porções, frequência de consumo dos alimentos e variações sazonais. Além disso, são obtidas informações adicionais como: tabagismo e práticas de exercícios ³⁰.

Questionário de Frequência Alimentar (QFA): é o método mais prático e informativo para a avaliação da ingestão dietética e, principalmente, é o mais importante para estudos que relacionam dieta com doenças crônicas não transmissíveis ³⁰. O QFA foi desenhado para a obtenção de informações qualitativas, semi-quantitativas e quantitativas sobre o padrão alimentar e a ingestão de alimentos ou nutrientes específicos e sua relação com o tempo ^{31, 32}. Basicamente, consiste em uma lista de alimentos e um espaço no qual o indivíduo responde a frequência de consumo daquele alimento. Esse é um método utilizado em estudos epidemiológicos, rápido e simples de administrar, com baixo custo, estima a ingestão habitual do indivíduo, não altera o padrão de consumo e minimiza a variação interpessoal ao longo dos

dias³⁰. Como desvantagem, esse método depende da memória dos hábitos alimentares passados e a quantificação pode ser pouco exata³⁰.

Registro ou diário alimentar: nesse método, o indivíduo registra todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo de 1 ou 2 dias. A aplicação dos registro alimentar deve ser realizado, em dias alternados, abrangendo 1 dia de semana e 1 dia de fim de semana³³. Nesse método, o tamanho da porção consumida pode ser registrado em medidas caseiras ou uma segunda opção é pesar os alimentos antes de serem consumidos. A vantagem deste é que as anotações são realizadas no momento do consumo, não depende da memória. Em contrapartida, o consumo pode ser alterado, pois o indivíduo sabe que está sendo avaliado. Também pode existir dificuldade em estimar adequadamente as porções, as sobras são computadas como alimentos consumidos e existe um custo elevado para o registro de peso³⁰.

Análise duplicata das porções: neste método, os indivíduos coletam em uma vasilha uma porção idêntica aos alimentos ingeridos, durante um determinado período de tempo. Essas porções são armazenadas na geladeira até serem analisadas quimicamente em um laboratório específico³⁰. Esse método, que permite uma alta precisão, é muito utilizado em estudos metabólicos e é um bom método para avaliação de consumo individual. Em contrapartida, é de custo elevado e que requer grande cooperação do entrevistado³⁰.

Técnicas computadorizadas: as técnicas computadorizadas, Nutrition evaluation scale system (Nessy) e Food recording eletronic device (Fred), foram desenvolvidas com o objetivo de reduzir a responsabilidade dos entrevistados, elevar a validade dos dados e reduzir o custo efetivo na avaliação do consumo alimentar³⁰. No Nessy, existe um microcomputador com um banco de dados de alimentos conectado a uma balança eletrônica. O indivíduo escolhe no banco de dados do computador o alimento que será ingerido, coloca-o na balança e o computador fornece instruções de como proceder para pesar o alimento e armazenar os dados que serão

posteriormente analisados pelos pesquisadores ³⁴. O Fred é um método semelhante, porém a balança está conectada a um microprocessador com um teclado onde constam 100 alimentos organizados em grupos. O indivíduo coloca os alimentos na balança e escolhe no teclado a que grupo o alimento pertence. Os dados são então armazenados e posteriormente analisados ³⁵. Esses métodos apresentam como vantagens serem rápidos, fáceis e avaliarem o peso exato dos alimentos. No entanto, exigem habilidade do participante em utilizar computadores, têm custo inicial elevado e podem apresentar problemas técnicos durante o processo ³⁰.

3.5 ÁCIDOS GRAXOS E AMINOÁCIDOS

Definição

Os ácidos graxos se caracterizam por ter origem nas gorduras e serem os principais marcadores do consumo de gordura na dieta ³⁶. Os ácidos graxos são constituídos por uma cadeia carbônica longa, que contém, em uma de suas extremidades, o grupo carboxílico (-COOH) conhecida como extremidade delta e, na outra extremidade, um grupo metila (-CH₃) conhecida como extremidade ômega ³⁷.

Os ácidos graxos podem ser classificados de acordo com o tamanho de sua cadeia: cadeia curta (2 a 6 carbonos) que são encontrados na gordura do leite; cadeia média (8 a 12 carbonos) que são encontrados principalmente em óleo de coco, e cadeia longa (14-24 carbonos) que são os mais comuns em alimentos, tanto de origem animal quanto vegetal ³⁷.

Os ácidos graxos ainda podem ser classificados em saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, de acordo com o tipo de ligação entre os carbonos. Os ácidos graxos saturados se caracterizam por uma ligação simples entre os carbonos, enquanto os ácidos graxos monoinsaturados apresentam uma ligação dupla carbono-carbono e os poliinsaturados apresentam duas ou mais ligações duplas entre os carbonos. A posição da

dupla ligação nos ácidos graxos insaturados (contados a partir da extremidade que contém o grupo metila), permite classificar os ácidos graxos insaturados em ômega 3 (ω -3), ômega 6 (ω -6) ou ômega 9 (ω -9) ³⁷, ³⁸.

3.5.1 Classificação dos ácidos graxos

3.5.1.1 Ácidos graxos saturados e monoinsaturados

Os ácidos graxos saturados estão presentes principalmente em gorduras animais e óleo de coco; enquanto os monoinsaturados, em óleo de azeite e castanha de caju ³⁷.

3.5.1.2 Ácidos graxos poliinsaturados

Durante as últimas décadas, diversos estudos demonstraram a importância dos ácidos graxos poliinsaturados, em especial os AG das famílias ômega 3 e ômega 6, para o desenvolvimento humano ³⁹. Esses ácidos graxos poliinsaturados são conhecidos como AG essenciais, uma vez que o corpo humano não é capaz de produzi-los, sendo então obtidos exclusivamente pela dieta.

A partir da ingestão de um ácido graxo essencial, o fígado humano é capaz de alongar ou dessaturar esse ácido graxo essencial em outros componentes de sua família ³⁸. O precursor da família ômega 3 é conhecido como ácido alfa linoleico (ALA, 18:3n3), enquanto o precursor da família ômega 6 é chamado de ácido linoleico (LNA, 18:2n6). A dessaturação desses ácidos graxos essenciais ocorre a partir da ação da enzima Δ 6-dessaturase, que é modulada por hormônios e apresenta maior afinidade pela família ômega 3 ³⁹.

3.5.1.3 Ácidos graxos poliinsaturados ômega 3

Os ácidos graxos da família ômega 3 se caracterizam pela presença da dupla ligação entre carbonos na posição 3. O mais importante ácido graxo da família ômega 3, como já mencionado, é o ácido alfa-linoleico (ALA, 18:3n3). O ALA por ser um ácido graxo essencial é obtido exclusivamente a partir da dieta, estando presente em óleo de peixe, óleo de soja, canola e linhaça, peixes como atum e salmão e óleo de fígado de bacalhau ^{37, 40}. Os ácidos docosahexaenoico (DHA, 22:6n3) e eicosapentaenoico (EPA, 20:5n3) são os principais derivados do ácido alfa-linoleico (ALA) e são importantes por sua ação anti-inflamatória e por atuarem na expressão de genes e citocinas ⁴⁰.

3.5.1.4 Ácidos graxos poliinsaturados ômega 6

Os ácidos graxos da família ômega 6 se caracterizam pela presença da dupla ligação entre carbonos na posição 6. O ácido linoleico (LNA, 18:2n6) também é um ácido graxo essencial e a principal fonte de LNA são os óleos vegetais como açafrão, algodão, gergelim, milho e soja ³⁷.

O ácido araquidônico (ARA, 20:4n6) é o principal derivado do LNA e se caracteriza por sua importante ação pró-inflamatória, uma vez que é precursor de eicosenoides série 2. Além de ser sintetizado a partir do ácido LNA, o ácido araquidônico pode ser obtido por meio de dieta, estando presente em óleo de amendoim, gema de ovo, fígado e sebo ^{37, 39}.

3.5.1.5 Ácidos graxos poliinsaturados ômega 9

Os ácidos graxos da família ômega 9 se caracterizam pela presença da dupla ligação entre carbonos na posição 9. Esses ácidos graxos apresentam isômeros posicionais, ou seja, existem 2 ácidos com o mesmo número de carbono e duplas ligações e com a primeira dupla ligação localizada no carbono 9, mas que diferem entre si de acordo com a localização dessas duplas ligações na cadeia de carbono. As duplas

ligações podem apresentar configurações geométricas distintas, sendo chamadas de *cis* quando os hidrogênios encontram-se do mesmo lado da cadeia e *trans* quando os hidrogênios estão do lado oposto ³⁷.

Na família ômega 9, existe o ácido oleico (*cis*) presente em oleaginosas, azeite e gorduras animais e o ácido elaidico (*trans*) presente em azeites vegetais.

3.5.1.6 Metabolismo de ácidos graxos

O processo de absorção, metabolismo intracelular e liberação na circulação dos ácidos graxos provenientes da dieta variam de acordo com o tamanho da cadeia carbônica. Após a absorção dos ácidos graxos na região intestinal, os ácidos graxos de cadeia média e curta são conduzidos diretamente via sanguínea para o fígado, enquanto os ácidos graxos de cadeia longa, em sua quase totalidade, são ressintetizados a triacilgliceróis nos enterócitos, formando os quilomícrons, responsáveis pelo transporte plasmático dos lipídios ^{41, 42}.

A síntese de ácidos graxos ocorre no fígado, tecido adiposo e glândulas mamárias, sendo que dois grupos de enzimas são fundamentais para o processo de biossíntese de ácidos graxos: as enzimas *elongases* que catalizam o alongamento da cadeia carbônica, a partir da adição sequencial de pares de carbonos na extremidade delta e as enzimas *dessaturases* que promovem a inserção de ligações duplas nas cadeias carbônicas ³⁷.

Os ácidos graxos ainda podem ser sintetizados no fígado, a partir de uma reação chamada *de novo* lipogênese. Carboidratos que são ingeridos em excesso são convertidos em ácidos graxos no fígado ⁴³.

Os ácidos graxos se caracterizam por ser componentes da membrana celular de todos os tecidos do organismo humano. A combinação de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados na membrana celular oferece fluidez e permeabilidade da membrana celular ^{44, 45}.

3.5.2 Colesterol

O colesterol pode ser obtido a partir de alimentos de origem animal e pode ser sintetizado de forma endógena no fígado para suprir as necessidades celulares^{36, 45}. O colesterol desempenha um papel fundamental no desenvolvimento embrionário e fetal, pois é um componente essencial da membrana celular, uma vez que oferece fluidez da membrana e a permeabilidade passiva⁴⁶. Também desempenha papéis importantes na proliferação e diferenciação celular e na comunicação célula a célula⁴⁶.

3.5.3 Aminoácidos

Mais de 300 aminoácidos foram descritos na natureza, no entanto, apenas 20 estão presentes nas proteínas dos mamíferos. Cada aminoácido apresenta um grupo carboxila, um grupo amino e uma cadeia lateral distinta ("Grupo R")³⁶.

Os aminoácidos podem ser classificados em essenciais e não essenciais. Os aminoácidos essenciais são aqueles que não são sintetizados pelo organismo e, portanto devem ser obtidos pela dieta. Os aminoácidos não essenciais são tão importantes quanto os essenciais, no entanto, são produzidos no organismo³⁷.

Os aminoácidos se caracterizam por participar da síntese proteica, além de atividades específicas no organismo como por exemplo: o *triptofano* que é precursor de niacina e do neurotransmissor de serotonina; *metionina* que participa da formação de colina e carnitina, além de ser precursor de cisteína; *tirosina* que é precursor de catecolaminas, melanina e hormônios da tireoide; *histidina* participa da síntese de histamina e *lisina* que participa da síntese de carnitina³⁷.

Os aminoácidos essenciais são: fenilalanina, triptofano, valina, leucina, isoleucina, metionina, treonina, lisina e histina³⁷.

3.5.4 Aspectos nutricionais da gestante e risco de gastrosquise fetal

Durante as duas últimas décadas, diversos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar se hábitos alimentares estão associados ao desenvolvimento de gastrosquise fetal.

Torfs et al.¹⁶, em 1998, com o objetivo de avaliar se o déficit de determinados nutrientes estaria associado a um maior risco de desenvolvimento de gastrosquise, realizaram um estudo prospectivo caso-controle, com 55 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e 182 controles. Foi utilizado um questionário de frequência alimentar, referente ao trimestre pré-concepcional, e estudado 38 micronutrientes. Os resultados da análise multivariada do estudo evidenciaram que as gestantes com fetos portadores de gastrosquise fetal apresentam baixa ingestão de α -caroteno (OR = 4,3; IC 95% = 1,9 – 9,8), baixa ingestão de glutatona (OR = 3,3; IC 95% = 1,4 – 7,6) e alta ingestão de nitrosaminas (OR = 2,6; IC 95% = 1,3 – 5,4).

Em 2006, Siega-Riz et al.¹⁸ estudaram a associação entre gastrosquise fetal e ingestão de gordura. Foram selecionados 304 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e 3312 controles. Foi utilizado um questionário de frequência alimentar, e por meio de entrevista telefônica, as mulheres foram questionadas com relação ao consumo alimentar referente ao ano anterior da gestação. Os resultados desse estudo sugerem que alta ingestão de gordura, em especial gordura saturada, pode estar associado ao desenvolvimento de gastrosquise fetal.

Feldkamp et al.¹², considerando que mulheres jovens apresentam uma dieta inadequada e esse é o grupo de risco para desenvolvimento de gastrosquise, realizaram um estudo, em 2012, com 694 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e 6157 controles. As mulheres foram submetidas a uma entrevista com questionário alimentar, referente ao ano anterior à concepção. Os resultados sugerem que os hábitos alimentares

das mulheres no período pré-concepcional não aumentam o risco de desenvolvimento de gastrosquise fetal.

Paranjothy et al.¹⁷, em 2012, estudaram a associação entre consumo de álcool e dieta inadequada com gastrosquise fetal. Foi realizado um estudo caso-controle com 91 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e 217 controles. Os autores utilizaram um questionário alimentar e demográfico e as gestantes foram questionadas acerca de seus hábitos no primeiro trimestre de gestação. Após ajustes para as variáveis de confusão, os resultados sugerem que o alto consumo de frutas e vegetais (OR= 0,2; IC 95% = 0,04-0,6) e a suplementação prolongada com ácido fólico no primeiro trimestre de gestação (OR = 0,3; IC 95% = 0,1 – 0,7) têm efeito protetor no desenvolvimento de gastrosquise fetal.

Weiss et al.¹⁹, em 2012, estudaram a associação entre ingestão do ácido graxo poliinsaturado ômega 6, ácido linoleico e a ocorrência de gastrosquise. Foram selecionadas 13 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e 9 casos controles e os dados nutricionais foram obtidos por meio de recordatórios alimentares preenchidos a cada 4 semanas. Após ajuste para o total de energia consumido, os achados sugerem que a alta ingestão de ácido linoleico está associado ao maior risco de desenvolvimento de gastrosquise fetal (OR = 1,72; IC 95% = 1,02 – 2,74; p = 0,02).

Em 2013, Jones et al.²⁰, com o objetivo de avaliar a associação entre o consumo de ácidos graxos e o desenvolvimento de gastrosquise fetal, realizaram um estudo caso-controle com 13 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e 9 casos controles. As gestantes foram submetidas à coleta sanguínea para a análise sérica de ácidos graxos, durante a gestação e no momento do parto, e os resultados sugerem que os níveis séricos em gestantes portadoras de fetos com diagnóstico de gastrosquise fetal de ácido palmitoleico foram maiores durante a gestação (p = 0,003) e no parto (p = 0,004); ácido oleico foi menor durante a gestação (p = 0,013) e no parto (p = 0,003); DHA foi maior no parto (p = 0,005) em comparação com

gestantes portadoras de fetos normais. Além disso, observou-se, no grupo gastrosquise, maior atividade de dessaturação durante a gestação ($p = 0,004$) e no parto ($p = 0,004$) e menor atividade lipogênica no parto ($p = 0,024$), em comparação com as gestantes do grupo controle.

4 Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Este é um estudo prospectivo caso-controle.

4.2 ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, em 18/09/2013, número CAAE: 12192113.9.0000.0068 (Anexo 1). Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3 CASUÍSTICA

Gestantes com diagnóstico de gastrosquise fetal isolada acompanhadas no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de Julho de 2013 a Julho de 2015.

4.4 MÉTODO

4.4.1 SELEÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO

4.4.1.1 Critérios de Inclusão no grupo gastrosquise fetal (GG)

- Gestações únicas com feto vivo;
- Idade gestacional inferior a 34 semanas.

4.4.1.2 Critérios de Inclusão no grupo controle (GC)

- Gestações únicas com feto vivo e normal;
- Gestantes foram pareadas em relação às do grupo gastrosquise: idade materna (+/- 2 anos), idade gestacional (+/- 2 anos) e mesma classificação de índice de massa corpórea (IMC).

4.4.1.3 Critérios de exclusão

- Mulheres com dieta especial como diabetes mellitus tipo I e II.

4.4.1.4 Diagnóstico de gastrosquise

Foi considerada gastrosquise a presença de herniação de vísceras abdominais no líquido amniótico, por meio de abertura na parede abdominal, sem membrana peritoneal recobrindo o conteúdo exteriorizado. No corte transversal do abdome, identificou-se a abertura da parede abdominal e o cordão umbilical com inserção normal e adjacente à abertura.

4.4.1.5 Datação da Gestação

Para a datação da gestação, foi considerada a idade gestacional estimada pela data da última menstruação (DUM), quando de acordo com a ultrassonografia do primeiro trimestre.

A idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia foi adotada nos seguintes casos:

- DUM incerta / desconhecida;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 7 dias, na avaliação do primeiro trimestre (entre 6 a 14 semanas);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na avaliação do segundo trimestre.

O parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre nos fetos com diagnóstico de gastrosquise foi o comprimento cabeça-nádega, obtido em imagem sagital estrita do pólo cefálico e tronco fetais em posição neutra⁴⁷. No segundo trimestre de gestação, o parâmetro utilizado foi a medida do diâmetro biparietal⁴⁸.

Nos fetos normais, o parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádega, obtido em imagem sagital estrita do pólo cefálico e tronco fetais em posição neutra⁴⁸. No segundo trimestre de gestação, utilizou-se a medida de múltiplos parâmetros: medida do diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento femural⁴⁹.

4.4.1.6 Cálculo de IMC

O IMC utilizado foi referente ao período pré-concepcional e calculado da seguinte forma:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso pré-concepcional referido pela gestante (kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (metros) aferido, durante entrevista}}$$

As gestantes foram classificadas, segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde, 2004⁵⁰, nos seguintes grupos:

- baixo peso: <18,5
- peso adequado: 18,5-24,9
- sobrepeso: 25-29,9
- obesos ≥ 30

4.4.2 COLETA DE DADOS

4.4.2.1 Dados demográficos

As pacientes selecionadas do GG e do GC foram entrevistadas pelo pesquisador executante e responderam um questionário destinado a coletar dados demográficos, sociais e relacionados à gestação; antecedente de doença crônica e hábitos de vida.

4.4.2.2 Dados do questionário alimentar

Para a avaliação do consumo dietético referente ao período pré-concepcional (3 meses antes da gestação) optou-se por aplicar o Questionário de Frequência de Consumo de Alimentos (QFCA), desenvolvido para a população adulta e validado para a população brasileira por Ribeiro et al. ⁵¹, por ser um bom método de avaliação nutricional para estudos epidemiológicos, apresentar baixo custo e ser de fácil aplicabilidade. O questionário foi utilizado para a coleta de dados referentes à ingestão diária de energia, macronutrientes, micronutrientes, aminoácidos e ácidos graxos referentes ao período pré-concepcional.

O QFCA é dividido de acordo com os grupos alimentares em: leites e derivados, carnes e ovos, petiscos e enlatados, cereais e leguminosas, hortaliças e frutas, sobremesa e doces e bebidas.

As entrevistas foram realizadas pelas pesquisadoras e a gestante foi questionada com relação à frequência do consumo de cada alimento dos diferentes grupos (1 vez ao dia, 2 ou mais vezes ao dia, 5 a 6 vezes por semana, 2 a 4 vezes por semana, 1 vez por semana, 1 a 3 vezes ao mês ou nunca) e a quantidade do alimento que era quantificada da seguinte maneira: para os grãos e cereais, a medida era de acordo com o tamanho da colher (colher de sopa, escumadeira, concha, colher de arroz). A margarina, a manteiga, a maionese e o requeijão, foram quantificado por ponta de faca ou colher de sopa. As carnes e ovos foram medidos por unidades. Com relação aos petiscos, bolachas salgadas e doces, as gestantes foram questionadas quanto ao tipo e quantidade consumida do pacote. As frutas foram medidas por unidade e as hortaliças, quantificadas por unidade, prato de sobremesa ou colher de sopa. Para estimar o consumo de bebidas, a medida utilizada foi o copo de requeijão e, para os sucos em pó, foi considerado o número de embalagens.

A análise da composição nutricional dos alimentos consumidos foi realizada a partir de tabelas de composição química dos alimentos, dos softwares Dietwin Profissional 2.0 ® e Virtuanutri®. Os valores de referência para cada nutriente foi obtido pelo Dietary Reference Intakes (DRIs) ⁵² para a faixa etária específica de cada gestante.

4.4.2.3 Coleta de sangue para análise de ácidos graxos

Após a entrevista, as gestantes foram submetidas à coleta de uma amostra de sangue de 10 mL por meio de punção venosa periférica para análise de ácidos graxos e colesterol. O sangue coletado foi armazenado em um tubo contendo EDTA e centrifugado dentro de 20 minutos a partir do momento da coleta. O plasma e o soro foram encaminhados ao laboratório de investigação médica (LIM 57) e posteriormente armazenados em um congelador a -80 °C até serem utilizados para análise.

No momento do parto, uma nova amostra de sangue foi coletada de cada gestante e encaminhada ao LIM 57, conforme descrito acima.

4.4.2.4 Análise sérica de ácidos graxos e colesterol

O perfil de ácidos graxos de cada paciente foi analisado no Laboratório de Desenvolvimento de Alimentos Funcionais no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. As amostras foram esterificadas⁵³ utilizando um cromatógrafo de gás equipado com um detector de MS G3243A (Agilent 7890 A GC System, Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, EUA).

As concentrações séricas de lipídios (colesterol, triglicerídeos, HDL-C, VLDL-C e concentrações de LDL-C) foram determinadas em um modelo Cobas 8000 modelo C702, fabricado pela Roche / Hitachi, utilizando-se métodos enzimáticos colorimétricos com kits adequados (Roche Diagnostics, GmbH, Penzberg, Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante.

4.4.3 VARIÁVEIS ANALISADAS NA POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.4.3.1 Caracterização da população

- Idade materna (em anos);
- Número de gestações (primigesta, secundigesta, tercigesta ou mais);
- Raça (branca, parda ou negra);
- Antecedentes pessoais: diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, epilepsia, transtorno bipolar, depressão, bronquite, hepatite C, psoríase, neurofibromatose e lúpus eritematoso sistêmico;
- Tabagismo (sim ou não); número de cigarros;
- Consumo de álcool durante a gestação (sim ou não);
- Uso de drogas ilícitas durante a gestação (sim ou não);

- Via de parto (cesariana ou vaginal);
- Índice de massa corpórea;
- Idade gestacional no parto;
- Idade gestacional na primeira avaliação.

4.4.3.2 Nutrientes provenientes do questionário

- macronutrientes (água total, carboidratos, cinzas, colesterol, fibras totais, índice de glicemia, calorias, proteínas e gorduras);
- micronutrientes (14 vitaminas e 17 minerais);
- ácidos graxos (ácido linoleico e ácidos alfa-linoleicos);
- aminoácidos (fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, treonina, triptofano, valina e lisina)

4.4.3.3 Ácidos graxos séricos

Classificação dos ácidos graxos

- Saturados: C14: 00, C15: 00, C16: 00, C17: 00, C18: 00, C20: 00³⁷,
- Poliinsaturados: ômega 6: C18: 2 n6, C18: 3 n6, C20: 2 n6, C20: 3 n6 e C20: 4 n6³⁷;
- Poliinsaturados ômega 3: C18: 3 n3, C18: 4 n3 e C20: 5 n3³⁷;
- Monoinsaturados ômega 9: C18: 1 n9 cis e C18: 1 n9 trans³⁷;
- *de novo* lipogênese: C16: 00 / C18: 2n6 (ácido palmítico / ácido linoleico)⁵⁴;
- atividade de dessaturase: C18: 1n9 / C18: 00 (ácido oleico / ácido esteárico) e C16 : 1n7 / C16: 00 (ácido palmitoleico / ácido palmítico)⁵⁴;

- atividade de alongamento: C18: 00 / C16: 00 (ácido esteárico / ácido palmítico) ⁵⁴.

4.4.3.4 Lipídeos

- Colesterol;
- Triglicerídeos;
- HDL-C;
- VLDL-C;
- LDL-C.

4.4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado levando-se em consideração o estudo de Torfs et al. ¹⁶ que evidenciou diferença significativa na ingestão de α caroteno e glutathione nas gestantes portadoras de fetos com diagnóstico de gastrosquise. Para um erro alfa de 5% e um erro beta de 10%, calculou-se que seriam necessários, no mínimo, 56 casos para cada grupo.

Para a avaliação nutricional e de ácidos graxos, os dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão e a mediana com valores mínimos e máximos. Os dados categóricos foram expressos como frequências. Para dados numéricos, as comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste t de Student para dados com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para dados não distribuídos normalmente. Para comparações entre as frequências, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Os níveis séricos de ácidos graxos, colesterol, frações de lipoproteínas (HDL, LDL, VLDL) e os níveis séricos de triglicérides foram comparados entre os grupos GG e GC durante a gestação. Com o objetivo de avaliar se as diferenças encontradas entre os dois grupos, durante a

gestação, eram mais frequentes em idades gestacionais mais precoces ou tardias, utilizou-se a idade gestacional mediana do estudo (25 semanas) e dividiu-se as gestantes em dois subgrupos: ≤ 25 semanas de gestação e > 25 semanas gestação e < 34 semanas de gestação. As concentrações séricas de ácidos graxos também foram comparadas entre os dois grupos, no momento do parto, com exceção do colesterol, frações de lipoproteínas e níveis de triglicérides os quais não foram analisados.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados foram analisados usando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS versão 20, IBM SPSS Incorporated, Chicago, IL, EUA).

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES

No período do estudo, 62 gestantes de fetos com diagnóstico de gastrosquise foram examinadas em nossa unidade. Não foram incluídas 5 delas: 3 por estarem acima de 34 semanas no primeiro exame; 1 por gastrosquise fetal recorrente em um casal consanguíneo, e 1 por se tratar de gestação gemelar. Portanto, 57 gestantes com fetos com gastrosquise e 114 gestantes com fetos normais foram convidadas e consentiram em participar do estudo.

As características da população estudada são apresentadas na Tabela 1. Os dois grupos foram semelhantes em relação a todos os parâmetros avaliados, exceto tabagismo, que foi mais frequente no GG do que no GC ($p = 0,010$) e idade gestacional do parto, que foi menor no GG do que no GC. Apesar de não ser estatisticamente significativo, observou-se consumo menor de álcool nas pacientes do grupo gastrosquise em relação às do grupo controle ($p = 0,051$).

Tabela 1- Características da população do estudo. Grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Características Maternas	Gastrosquise	Controle	p
Idade, anos, média $\pm$ DP	21,23 $\pm$ 4,912	20,87 $\pm$ 5,15	0,663*
ÍMC (kg/m ²), média $\pm$ DP	24,14 $\pm$ 3,29	24,14 $\pm$ 3,60	0,996*
Tabagismo, n (%)	19 (33,3)	13 (11,4)	0,010*
Consumo de álcool na gestação, n (%)	24 (42,1)	31 (27,2)	0,051*
Uso de drogas na gestação, n (%)	3 (5,3)	2 (1,8)	0,335**
Doenças associadas, n (%)	27 (47,4)	52 (45,6)	0,828*
Nulipara, n (%)	45 (78,9)	86 (75,4)	0,607*
Idade gestacional no parto, média $\pm$ DP	35,82 $\pm$ 1,51	39,08 $\pm$ 1,80	< 0,001**
Idade gestacional na primeira avaliação, semanas, média $\pm$ DP	25,93 $\pm$ 5,15	25,54 $\pm$ 5,39	0,649*

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão e como números (porcentagens); *Teste qui-quadrado; **Teste exato Fisher

5.2 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS NUTRICIONAIS

As gestantes do GG apresentaram maior consumo de calorias no período pré-concepcional em relação às gestantes do GG (2382,43 *versus* 2198,81; $p = 0,041$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os outros macronutrientes, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2- Comparação entre o consumo diário de macronutrientes no período pré-concepcional entre grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Componente	Gastrosquise	Controle	p ^a
Macronutrients			
Água ml/d	854,08 (277,43–2333,93)	870 (256,34–2715,82)	0,687
Carboidratos g/d	325,56 (92,56–750,82)	298,28 (140,41–764,03)	0,066
Cinzas	0,28 (0,00–7,68)	0,24 (0,00–7,69)	0,279
Colesterol g/d	283,71 (73,19–1504,35)	242,86 (37,48–2325,86)	0,078
Fibra total g/d	22,26 (7,33–64,55)	23,59 (5,99–59,06)	0,839
Glicemia	128,78 (22,34–616,40)	119,78 (37,16–440,16)	0,072
Calorias kcal/d	2382,43 (1278,78–5539,23)	2198,81 (1042,83–6107,72)	0,041
Proteína g/d	86,59 (47,65–179,43)	82,63 (30,02–270,28)	0,139
Gordura g/d	82,11 (27,74–205,84)	76,23 (15,38–340,10)	0,178
LNA (ácido inoleico) g/d	3,35 (0,32 – 14,89)	3,47 (0,58 – 18,59)	0,228
ALA (ácido alfa linoleico) g/d	0,87 ± 0,74	0,77 ± 0,46	0,651
Outros			
Ácido oxálico	30,87 (6,60–279,93)	26,71 (4,44–88,17)	0,361
Ácido úrico mg/d	61,04 (0,88–261,99)	117,64 (0,04–520,82)	0,163
Cafeína	11,18 (0,00–260,00)	11,18 (0,00–260,00)	0,379
Fitato	51,81 (0,81–309,89)	51,81 (0,00–389,90)	0,936
Inositol mg/d	281,19 (0,38–849,63)	323,45 (38,46–1296,17)	0,087
Licopeno	1,17 (0,05–5,42)	1,82 (0,00–8,16)	0,639
Piramina	65,10 (3,52–230,71)	102,31 (10,82–450,04)	0,198
Tiramina	15,97 (0,20–212,30)	15,01 (0,60–468,60)	0,871
Amido total	24,15 (0,00–193,20)	24,15 (0,00–144,90)	0,472
Celulose	0,64 (0,00–2,64)	0,66 (0,00–2,54)	0,214
Fibra insolúvel	7,37 (1,03–30,52)	7,67 (1,27–22,72)	0,623
Fibra solúvel	4,17 (0,70–16,70)	3,99 (0,90–13,20)	0,662
Frutose	4,60 (0,32–88,75)	4,53 (0,00–89,50)	0,329
Glicose	4,41 (0,39–80,90)	4,28 (0,00–81,80)	0,271
Hemicelulose	1,54 (0,00–10,72)	1,51 (0,00–8,04)	0,876
Lactose	0,01 (0,00–0,22)	0,01 (0,00–0,45)	0,646
Lignina	0,34 (0,00–2,04)	0,44 (0,00–2,36)	0,577
Maltose	0,45 (0,10–2,30)	0,34 (0,00–2,04)	0,323
Pectina	1,40 (0,00–10,00)	1,25 (0,00–7,50)	0,407
Sucrose	1,96 (0,02–42,05)	1,91 (0,00–42,10)	0,502

^aTeste Mann-Witney. Valores representados como n (%) e mediana (mínimo-máximo). Valores de referência do "Institute of Medicine of the National Academies" (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/Summary>)

A análise de micronutrientes (vitaminas e minerais) demonstrou que a ingestão de crômio foi menor no GG em comparação com o GC (54,66 *versus* 59,49; $p = 0,014$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às vitaminas e outros minerais (Tabela 3).

Tabela 3- Comparação entre o consumo diário de micronutrientes no período pré-concepcional entre grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Componente	Gastrosquise	Controle	p ^a
Vitaminas			
Tiamina mg/d	1,23 (0,50–3,70)	1,38 (0,30–4,30)	0,485
Ácido pantotênico B5 mg/d	0,05 (0,00–1,26)	0,08 (0,00–1,29)	0,446
Piridoxina B6 mg/d	1,43 (0,50–4,07)	1,56 (0,29–4,64)	0,650
Biotina B8 µg/d	6,91 (1,15–64,95)	13,14 (0,57–100,03)	0,069
Folato B9 µg/d	92,60 (18,54–650,58)	111,84 (22,46–461,90)	0,116
Cianocobalamina B12 µg/d	2,54 (0,19–7,94)	2,64 (0,38–10,40)	0,124
Vitamina A µg/d	856,37 (98,36–29641,97)	616,95 (5,14–44468,97)	0,101
Vitamina C mg/d	129,01 (15,61–739,86)	133,73 (12,46–503,86)	0,279
Vitamina D µg/d	2,25 (0,01–20,01)	2,19 (0,00–897,05)	0,920
Vitamina E mg/d	6,09 (1,10–23,40)	6,51 (2,00–24,00)	0,621
Vitamina K µg/d	60,75 (0,28–2023,31)	103,56 (0,09–1616,30)	0,548
Colina mg/d	361,29 (37,18–1332,80)	579,45 (2,66–2938,70)	0,171
RAE	291,48 (0,00–29149,00)	7,27 (0,00–43722,00)	0,101
REA	291,48 (0,00–29150,00)	14,54 (0,00–43722,00)	0,087
Minerais			
Boro	0,50 (0,00–0,63)	0,08 (0,00–1,67)	0,428
Cálcio mg/d	812,54 (246,44–2473,04)	849,79 (150,54–2839,20)	0,782
Cloro g/d	684,70 (137,00–2288,63)	625,75 (44,58–3675,68)	0,239
Cobre µg/d	1,45 (0,26–26,06)	1,19 (0,37–38,85)	0,250
Crômio µg/d	54,66 (9,03–152,44)	59,49 (0,77–289,32)	0,030
Enxofre mg/d	322,48 (35,43–1311,21)	496,02 (59,45–2257,90)	0,298
Ferro mg/d	13,31 (5,55–38,22)	14,33 (6,00–151,90)	0,703
Fluor mg/d	0,01 (0,00–0,05)	0,01 (0,00–0,08)	0,463
Fósforo mg/d	979,95 (515,16–2175,01)	923,55 (375,42–2771,29)	0,161
Iodo µg/d	66,59 (12,50–265,01)	62,25 (2,92–394,85)	0,536
Magnésio mg/d	306,32 (156,54–641,00)	304,98 (129,47–846,64)	0,638
Manganês mg/d	3,16 (0,75–7,98)	3,11 (1,02–8,78)	0,978
Molibdênio µg/d	13,86 (0,00–129,80)	12,90 (0,00–129,80)	0,756
Potássio g/d	2482,83 (1140,44–5902,43)	2465,88 (1092,83–7014,75)	0,767
Selênio µg/d	18,20 (0,20 – 67,70)	18,00 (0,20–90,00)	0,179
Sódio g/d	1794,59 (663,26 – 7040,62)	1675,79 (587,91–7703,63)	0,211
Zinco mg/d	9,46 (3,34–21,12)	9,07 (2,83–36,26)	0,949

^aTeste Mann-Whitney. Valores representados como n (%) e mediana (mínimo-máximo). Valores de referencia do "Institute of Medicine of the National Academies" (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/Summary>)

A análise de aminoácidos evidenciou que a ingestão de metionina (763,89 *versus* 906,34; $p = 0,036$), treonina (1248,34 *versus* 1437,01; $p = 0,018$) e lisina (39,35 *versus* 37,45; $p = 0,002$) foi maior no GG em comparação com GC. Não houve diferença significativa entre os outros aminoácidos como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação entre o consumo diário de aminoácidos entre grupo gastrosquise (n=57) e grupo controle (n=114) - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Aminoácidos	Gastrosquise	Controle	p ^a
Fenilalanina mg/d	1210,03 (249,63–3787,79)	1211,81 (299,95–3805,64)	0,601
Histidina mg/d	745,78 (61,62–2195,20)	773,76 (101,14–3790,43)	0,803
Isoleucina mg/d	1353,06 (153,87–4107,92)	1433,44 (334,56–4864,83)	0,414
Metionina mg/d	763,89 (246,05–3588,49)	906,34 (226,84–2479,04)	0,036
Treonina mg/d	1248,34 (372,04–4452,79)	1437,01 (414,31–4946,11)	0,018
Triptofano mg/d	1327,98 (173,92–4188,71)	1428,44 (330,93–4725,21)	0,293
Valina mg/d	1327,98 (173,92–4188,71)	1428,44 (330,93–4725,21)	0,427
Lisina mg/d	39,35 (28,47–47,59)	37,45 (17,58–45,92)	0,002

^aTeste Mann-Whitney. Valores representados como n (%) e mediana (mínimo-máximo). Valores de referencia do "Institute of Medicine of the National Academies" (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/Summary>)

5.3 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS ÁCIDOS GRAXOS E LIPÍDEOS

Na análise dos níveis séricos de ácidos graxos durante a gestação observamos que os níveis de ácidos graxos totais foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,008$) e ≤ 25 semanas ($p = 0,044$). Os níveis de ácidos graxos insaturados foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,002$), ≤ 25 semanas ($p = 0,024$) e > 25 e < 34 semanas ($p = 0,025$).

Os níveis séricos de ômega 6 foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,003$), ≤ 25 semanas ($p = 0,043$) e em > 25 e < 34 semanas ($p = 0,033$), enquanto os níveis séricos de ômega 3 foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,028$) e em ≤ 25 semanas ($p = 0,042$).

Os níveis de atividade da dessaturase, avaliados a partir da relação C18: 1n9 / C18: 00 (ácido oleico / ácido esteárico), foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,021$) e > 25 e < 34 semanas ($p = 0,013$), enquanto os níveis de *de novo* lipogênese, avaliados a partir da relação C16: 00 / C18: 2n6 (ácido palmítico / ácido linoleico), foram maiores no GG do que no GC ($p = 0,018$) durante todo o período gestacional (Tabela 5).

Tabela 5- Perfil de ácidos graxos de GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, G = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62 - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015.

Ácidos graxos	Gastrosquise (µg/ml)	Controle (µg/ml)	p ^a
TOTAL			
Todo período gestacional	3140,42 (728,58 – 5732,86)	3510,48 (1320,11 – 9740,75)	0,008
≤ 25 semanas	3292,56 (828,86 – 5732,86)	3678,75 (1320,11 – 5997,77)	0,044
> 25 e < 34 semanas	3292,56 (828,86 – 5732,86)	3678,75 (1320,11 – 5997,77)	0,065
Parto	3718,25 (1455,97 – 6939,73)	3911,72 (1003,47 – 12320,05)	0,204
Insaturados			
Todo período gestacional	1804,11 (299,26 – 3287,95)	2064,66 (707,19 – 4834,66)	0,002
≤ 25 semanas	1680,45 (395,70 – 2619,48)	1960,80 (707,19 – 4834,66)	0,024
> 25 e < 34 semanas	1831,76 (299,26 – 3287,95)	2154,32 (803,79 – 3602,97)	0,025
Parto	1990,64 (745,04 – 4298,92)	2277,28 (421,92 – 6781,01)	0,107
Omega 6 (ω-6)			
Todo período gestacional	1071,92 (168,73 – 1981,80)	1251,77 (439,33 – 2148,04)	0,003
≤ 25 semanas	1060,60 (254,61 – 1600,03)	1229,01 (439,33 – 2148,04)	0,043
> 25 e < 34 semanas	1075,02 (168,73 – 1981,80)	1277,18 (445,16 – 2078,32)	0,033
Parto	1227,05 (288,85 – 2114,84)	1296,39 (196,90 – 2663,22)	0,132
Omega 3 (ω-3)			
Todo período gestacional	55,70 (14,01 – 247,29)	66,42 (0,00 – 643,3)	0,028
≤ 25 semanas	55,33 (17,33 – 247,29)	66,45 (17,47 – 191,38)	0,042
> 25 e < 34 semanas	63,72 (14,01 – 198,15)	66,39 (0,00 – 643,30)	0,209
Parto	63,84 (21,74 – 389,83)	75,22 (0,00 – 754,50)	0,503
Saturados			
Todo período gestacional	1352,62 (332,86 – 2444,90)	1435,69 (516,30 – 4906,08)	0,090
≤ 25 semanas	1241,82 (332,86 – 1962,83)	1417,80 (688,83 – 4906,08)	0,214
> 25 e < 34 semanas	1377,77 (518,98 – 2444,90)	1455,26 (516,30 – 2650,52)	0,255
Parto	1559,25 (622,79 – 2665,75)	1620,83 (572,92 – 5539,03)	0,283
Saturado/Insaturado			
Todo período gestacional	0,78 (0,55 – 1,76)	0,67 (0,46 – 1,24)	0,004
≤ 25 semanas	0,78 (0,56 – 1,01)	0,69 (0,53 – 1,24)	0,307
> 25 e < 34 semanas	0,78 (0,55 – 1,76)	0,66 (0,46 – 1,03)	0,003
Parto	0,71 (0,53 – 1,52)	0,70 (0,54 – 1,37)	0,884
De novo lipogênese C16:00/C18:2n6 (ácido palmítico/ácido linoleico)			
Todo período gestacional	1,09 (0,70 – 2,43)	0,99 (0,66 – 2,45)	0,018
≤ 25 semanas	1,08 (0,78 – 1,29)	1,01 (0,66 – 2,45)	0,503
> 25 e < 34 semanas	1,12 (0,70 – 2,43)	0,96 (0,74 – 1,56)	0,12
Parto	1,12 (0,80 – 313,80)	1,12 (0,70 – 3,77)	0,754
Atividade dessaturase C18:1 n9/ C18:00 (ácido oleico/ácido esteárico)			
Todo período gestacional	1,51 (0,51 – 2,63)	1,63 (0,22 – 3,49)	0,021
≤ 25 semanas	1,33 (0,77 – 2,18)	1,46 (0,22 – 2,73)	0,367
> 25 e < 34 semanas	1,68 (0,51 – 2,63)	1,79 (0,80 – 3,49)	0,013
Parto	1,81 (0,53 – 3,68)	1,88 (0,68 – 3,46)	0,928
Atividade elongase C16:1 n7/ C16:00 (ácido palmítico/ácido palmítico)			
Todo período gestacional	0,059 (0,03 – 0,12)	0,06 (0,00 – 0,11)	0,449
≤ 25 semanas	0,538 (0,03 – 0,12)	0,572 (0,02 – 0,11)	0,676
> 25 e < 34 semanas	0,06 (0,03 – 0,10)	0,06 (0,00 – 0,10)	0,516
Parto	0,06 (0,01 – 0,80)	0,06 (0,01 – 0,17)	0,676
Atividade Elongase C18:00/C16:00 (ácido esteárico/ácido palmítico)			
Todo período gestacional	0,39 (0,26 – 0,58)	0,36 (0,21 – 0,61)	0,204
≤ 25 semanas	0,40 (0,31 – 0,58)	0,39 (0,26 – 0,61)	0,212
> 25 e < 34 semanas	0,36 (0,26 – 0,56)	0,35 (0,21 – 0,49)	0,212
Parto	0,33 (0,21 – 0,63)	0,34 (0,20 – 0,60)	0,983
Índice de insaturação			
Todo período gestacional	3426,65 (594,74 – 6045,52)	3982,33 (1365,26 – 7469,13)	0,003

Todo período gestacional: < 34 semanas de gestação. Os dados são apresentados como mediana (valores mínimo e máximo); ^a Teste de Mann–Whitney.

Os níveis séricos de C18: 1n9 cis (ácido oleico) foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,005$), ≤ 25 semanas ($p = 0,046$) e > 25 e <34 semanas ($p = 0,029$), enquanto os níveis séricos de C18: 1n9 trans (ácido elaídico) foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,010$) e > 25 e <34 semanas ($p = 0,047$).

Os níveis séricos de C18: 2n6 (ácido linoleico) foram menores no GG do que no GC durante todo o período gestacional ($p = 0,003$), ≤ 25 semanas ($p = 0,029$) e > 25 e <34 semanas ($p = 0,036$). C18: 3n3 (ácido alfa-linoléico) apresentou valores menores no GG em comparação com o GC durante todo o período gestacional ($p = 0,002$) e em ≤ 25 semanas ($p = 0,009$). Os níveis séricos de C20: 1n7 (ácido gadoleico) foram menores ($p = 0,030$) no GG em comparação ao GC no período ≤ 25 semanas. Os níveis séricos de C20: 2n6 (ácido eicosadienoico) ($p = 0,011$) e C20: 4n6 (ácido araquidônico) ($p = 0,047$) foram reduzidos no GG em comparação com o GC durante todo o período gestacional (Tabela 6).

Tabela 6- Perfil dos ácidos insaturados no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, G = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62 - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Ácidos graxos	Gastrosquise (µg/ml)	Controle (µg/ml)	p ^a
C16:1 n7 (ácido palmitoleico)			
Todo período gestacional	52,56 (12,18 – 115,94)	60,25 (4,10 – 343,65)	0,099
≤ 25 semanas	45,10 (12,18 – 99,73)	53,76 (15,44 – 343,65)	0,163
> 25 e < 34 semanas	60,02 (13,12 – 115,94)	64,69 (4,10 – 174,21)	0,325
Parto	67,55 (5,59 – 1152,85)	75,83 (4,30 – 494,25)	0,236
C17:1 n7 (ácido <i>cis</i>-10-heptadecenoico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 6,27)	0,00 (0,00 – 7,02)	0,522
≤ 25 semanas	0,00 (0,00 – 6,27)	0,00 (0,00 – 7,02)	0,914
> 25 e < 34 semanas	-	0,00 (0,00 – 6,47)	0,287
Parto	0,00 (0,00 – 12,73)	0,00 (0,00 – 14,37)	0,914
C18:1 n9 <i>cis</i> (ácido oleico)			
Todo período gestacional	506,04 (92,82 – 1021,72)	625,08 (72,54 – 2498,52)	0,005
≤ 25 semanas	459,88 (102,70 – 776,98)	570 (72,54 – 2498,52)	0,046
> 25 e < 34 semanas	565,06 (92,82 – 1021,72)	659,27 (262,01 – 1213,70)	0,029
Parto	621,58 (216,44 – 1644,13)	712,73 (145,40 – 3914,74)	0,143
C18:1 n9 <i>trans</i> (ácido elaidico)			
Todo período gestacional	46,82 (8,88 – 85,30)	52,06 (0,00 – 126,45)	0,010
≤ 25 semanas	48,20 (8,88 – 80,08)	51,10 (18,88 – 106,28)	0,088
> 25 e < 34 semanas	45,56 (10,58 – 85,30)	55,49 (0,00 – 126,45)	0,047
Parto	62,24 (20,78 – 157,15)	62,49 (25,35 – 265,53)	0,655
C18:2 n6 (ácido linoleico)			
Todo período gestacional	870,20 (135,17 – 1691,40)	1018,61 (351,72 – 1834,81)	0,003
≤ 25 semanas	880,20 (210,18 – 1277,07)	1010,24 (351,72 – 1676,44)	0,029
> 25 e < 34 semanas	860,85 (135,17 – 1691,40)	1068,76 (386,79 – 1834,81)	0,036
Parto	1028,45 (5,10 – 1834,79)	1060,26 (98,77 – 2380,06)	0,220
C18:3 n6 (ácido gamma linoleico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 15,05)	0,00 (36,16)	0,121
≤ 25 semanas	0,00 (0,00 – 10,53)	0,00 90,00 – 24,13)	0,123
> 25 e < 34 semanas	0,00 (0,00 – 15,05)	0,00 90,00 – 36,16)	0,483
Parto	0,00 (0,00 - 87,90)	0,00 (0,00 – 154,37)	0,220
C18:3 n3 (ácido alfa linoleico)			
Todo período gestacional	17,19 (1,53 – 215,06)	24,29 (0,00 – 596,20)	0,002
≤ 25 semanas	14,06 (5,51 – 215,06)	22,18 (6,09 – 128,96)	0,009
> 25 e < 34 semanas	19,24 (1,53 – 174,26)	28,61 (0,00 – 596,20)	0,070
Parto	21,60 (0,00 – 310,77)	24,41 (0,00 – 702,51)	0,603
C18:4 n3 (ácido estearidônico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 23,12)	0,00 (0,00 – 36,44)	0,973
≤ 25 semanas	0,00 (0,00 – 3,95)	0,00 (0,00 – 21,77)	0,568
> 25 e < 34 semanas	0,00 (0,00 – 23,12)	0,00 (0,00 – 36,44)	0,568
Parto	0,00 (0,00 – 90,96)	0,00 (0,00 – 127,76)	0,267

continua

Tabela 6- Perfil dos ácidos insaturados no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, G = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62 - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015 (conclusão)

Ácidos graxos	Gastrosquise (µg/ml)	Controle (µg/ml)	p ^a
C20:1 n7 (ácidos gadoleico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 9,17)	0,00 (0,00 – 25,66)	0,362
≤ 25 semanas	0,00 (0,00 – 9,17)	0,00 (0,00 – 25,66)	0,030
> 25 e < 34 semanas	0,00 (0,00 – 8,15)	0,00 (0,00 – 15,79)	0,055
Parto	0,00 (0,00 – 16,80)	0,00 (0,00 – 60,69)	0,744
C20:2 n6 (ácido eicosadienoico)			
Todo período gestacional	6,15 (0,00 – 23,34)	8,25 (0,00 – 20,77)	0,011
≤ 25 semanas	5,33 (0,00 – 16,82)	7,97 (0,00 – 17,54)	0,169
> 25 e < 34 semanas	6,70 (0,00 – 23,34)	8,74 (0,00 – 20,77)	0,102
Parto	7,79 (0,00 – 16,60)	8,37 (0,00 – 28,86)	0,354
C20:3 n6 (ácido dihomô-Y-linoleico)			
Todo período gestacional	39,03 (0,00 – 88,01)	39,03 (0,00 – 88,01)	0,081
≤ 25 semanas	29,30 (7,85 – 69,39)	38,00 (14,48 – 87,39)	0,169
> 25 e < 34 semanas	34,88 (5,86 – 67,12)	40,00 (0,00 – 88,01)	0,259
Parto	40,25 (7,72 – 107,31)	42,17 (0,00 – 100,67)	0,172
C20:4 n6 (ácido araquidônico)			
Todo período gestacional	159,39 (27,71 – 295,89)	171,38 (35,74 – 378,12)	0,047
≤ 25 semanas	160,48 (36,59 – 262,24)	186,76 (66,53 – 378,12)	0,175
> 25 e < 34 semanas	158,86 (27,71 – 295,89)	164,54 (35,74 – 338,64)	0,179
Parto	165,02 (50,95 – 289,79)	188,62 (73,60 – 372,00)	0,093
C20:5 n3 (ácido eicosapentaenoico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 12,65)	0,00 (0,00 – 13,35)	0,966
≤ 25 semanas	0,00 (0,00 – 12,39)	0,00 (0,00 – 10,07)	0,975
> 25 e < 34 semanas	0,00 (0,00 – 12,65)	0,00 (0,00 – 13,35)	0,689
Parto	0,00 (0,00 – 10,98)	0,00 (0,00 – 28,65)	0,325
C22:6 n3 (ácido docosahexaenoico)			
Todo período gestacional	35,78 (11,83 – 106,55)	37,59 (0,00 – 80,46)	0,234
≤ 25 semanas	38,86 (11,83 – 62,91)	40,00 (10,85 – 78,32)	0,713
> 25 e < 34 semanas	32,48 (12,48 – 106,55)	37,38 (0,00 – 80,46)	0,174
Parto	38,15 (7,57 – 122,78)	37,96 (0,00 – 83,35)	0,823

Todo período gestacional: < 34 semanas de gestação. Os dados são apresentados como mediana (valores mínimo e máximo); ^a Teste de Mann-Whitney.

Não houve diferença significativa nos níveis séricos de ácidos graxos saturados entre os dois grupos durante o período avaliado (Tabela 7).

Tabela 7- Perfil dos ácidos saturados no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, GC = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57; e no parto: GG = 39, GC = 62 - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Ácidos graxos	Gastrosquise (µg/ml)	Controle (µg/ml)	p ^a
C14:00 (ácido mirístico)			
Todo período gestacional	30,28 (5,52 – 81,32)	34,10 (6,10 – 100,17)	0,322
≤ 25 semanas	25,11 (5,52 – 59,67)	27,68 (6,10 – 77,82)	0,625
> 25 e < 34 semanas	30,30 (7,71 – 81,32)	38,26 (9,71 – 100,17)	0,203
Parto	31,75 (6,60 – 76,85)	28,40 (0,00 – 94,89)	0,517
C15:00 (ácido pentadecanoico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 14,29)	1,55 (0,00 – 17,61)	0,543
≤ 25 semanas	0,00 (0,00 – 14,29)	0,00 (0,00 – 17,61)	0,674
> 25 e < 34 semanas	3,20 (0,00 – 11,96)	5,23 (0,00 – 13,19)	0,427
Parto	0,00 (0,00 – 9,81)	0,00 (0,00 – 19,91)	0,977
C16:00 (ácido palmítico)			
Todo período gestacional	968,47 (215,64 – 1763,74)	1026,22 (356,27 – 3621,93)	0,059
≤ 25 semanas	891,00 (215,64 – 1367,86)	1000,00 (944,58 – 3621,93)	0,135
> 25 e < 34 semanas	978,29 (328,15 – 1763,74)	1043,91 (356,27 – 1900,08)	0,255
Parto	1170,21 (418,35 – 2110,17)	1185,84 (357,95 – 4317,33)	0,172
C17:00 (ácido margaríco)			
Todo período gestacional	4,86 (0,00 – 13,11)	6,34 (0,00 – 21,43)	0,071
≤ 25 semanas	5,64 (0,00 – 11,71)	6,02 (0,00 – 21,43)	0,834
> 25 e < 34 semanas	4,84 (0,00 – 13,11)	7,27 (0,00 – 15,70)	0,016
Parto	6,39 (0,00 – 14,37)	7,36 (0,00 – 24,12)	0,443
C18:00 (ácido esteárico)			
Todo período gestacional	341,70 (111,71 – 619,48)	355,15 (148,63 – 1211,66)	0,227
≤ 25 semanas	343,47 (111,71 – 542,27)	376,65 (213,87 – 1211,66)	0,395
> 25 e < 34 semanas	337,18 (172,50 – 619,48)	354,02 (148,63 – 767,63)	0,412
Parto	379,13 (150,47 – 768,81)	386,48 (204,36 – 1606,43)	0,472
C20:00 (ácido araquídico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 1,85)	0,00 (0,00 – 21,35)	0,707
≤ 25 semanas	-	0,00 (0,00 – 21,35)	0,300
> 25 e < 34 semanas	-	0,00 (0,00 – 5,10)	0,902
Parto	0,00 (0,00 – 13,25)	0,00 (0,00 – 44,14)	0,837
C22:00 (ácido docosanoico)			
Todo período gestacional	0,00 (0,00 – 4,90)	0,00 (0,00 – 7,45)	1,00
≤ 25 semanas	--	0,00 (0,00 – 4,35)	0,508
> 25 e < 34 semanas	0,00 (0,00 – 4,90)	0,00 (0,00 – 7,45)	0,689
Parto	0,00 (0,00 – 8,17)	0,00 (0,00 – 10,78)	0,751

Todo período gestacional: < 34 semanas de gestação. Os dados são apresentados como mediana (valores mínimo e máximo); ^a Teste de Mann–Whitney.

Não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros acima entre os dois grupos no momento do parto (Tabelas 5, 6 e 7).

Não houve diferença significativa nos níveis séricos de colesterol, triglicérides e lipoproteínas entre GG e GC durante o período estudado (Tabela 8).

Tabela 8- Perfil lipídico no GG e GC durante todo o período gestacional: GG = 57, GC = 114; ≤ 25 semanas: GG = 25, GC = 57; >25 e <34 semanas: GG = 32, GC = 57 - HCFMUSP, julho 2013 e julho 2015

Lípidios (mg/dl)	Gastroquise	Controle	p ^a
Não-HDL colesterol			
Todo período gestacional	137,79 ± 37,34	145,04 ± 45,41	0,299
≤ 25 semanas	120,56 ± 26,18	128,12 ± 39,09	0,380
> 25 e < 34 semanas	151,25 ± 39,52	161,95 ± 45,29	0,267
HDL-C			
Todo período gestacional	56,77 ± 10,46	55,39 ± 13,18	0,493
≤ 25 semanas	56,88 ± 10,30	56,19 ± 13,24	0,818
> 25 e < 34 semanas	56,69 ± 10,74	54,60 ± 13,18	0,446
VLDL-C			
Todo período gestacional	30,45 ± 10,41	31,63 ± 10,51	0,493
≤ 25 semanas	24,36 ± 6,35	28,09 ± 8,98	0,065
> 25 e < 34 semanas	35,35 ± 10,52	35,30 ± 10,79	0,981
Colesterol			
Todo período gestacional	193,84 ± 36,83	200,97 ± 45,33	0,305
≤ 25 semanas	177,44 ± 28,74	185,40 ± 42,63	0,397
> 25 e < 34 semanas	206,66 ± 37,75	216,54 ± 42,84	0,279
LDL-C			
Todo período gestacional	108,81 ± 38,63	113,60 ± 38,03	0,441
≤ 25 semanas	96,20 ± 23,65	101,96 ± 31,85	0,420
> 25 e < 34 semanas	118,66 ± 45,11	125,23 ± 40,36	0,482
Triglicérides			
Todo período gestacional	153,75 ± 54,18	163,39 ± 58,63	0,300
≤ 25 semanas	121,92 ± 31,72	143,12 ± 49,65	0,053
> 25 e < 34 semanas	178,63 ± 55,38	183,67 ± 60,29	0,698

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL A PARTIR DE DADOS OBTIDOS DO QFCA

Os achados do presente estudo demonstram diferenças significativas na ingestão de nutrientes entre gestantes portadoras de fetos com diagnóstico de gastrosquise e aquelas de fetos normais. As gestantes do GG apresentaram maior consumo de calorias e menor ingestão de aminoácidos e crômio do que as do GC durante o período pré-concepcional.

Em nosso estudo, observamos que, em ambos os grupos, a qualidade da dieta foi inadequada, porém, com algumas diferenças: no GG, a ingestão calórica foi maior, enquanto a de nutrientes essenciais, como aminoácidos, que é obtido exclusivamente da dieta, foi menor. A nutrição inadequada no período pré-concepcional e início da gestação pode ter efeitos no crescimento fetal, na capacidade placentária de fornecer nutrientes ao feto, na imunologia fetoplacentar e nos sistemas regulatórios hormonais e metabólicos maternos^{55, 56}. Segundo Bodnar et al.⁵⁶, nos Estados Unidos da América, a dieta de primigestas no período pré-concepcional é inadequada. O consumo de grãos integrais, laticínios e ácidos graxos é muito baixo, enquanto o consumo de calorias e sódio é muito alto. A maior parte da ingestão de energia é obtida a partir de bebidas açucaradas, que têm baixo valor nutricional, enquanto alimentos ricos em nutrientes (feijão, nozes e sementes, frutos do mar, frutas e legumes) são consumidos em menor quantidade⁵⁷. Os resultados do nosso estudo estão de acordo com os dados encontrados na literatura, uma vez que as gestantes do GG apresentaram dieta inadequada, caracterizada por alta ingestão de calorias e insuficiente de nutrientes essenciais, o que poderia estar envolvido na embriogênese da gastrosquise.

O cromo se caracteriza por ser um micronutriente considerado um modificador metabólico em animais domésticos. Em casos de deficiência de micronutrientes, o cromo atua reduzindo o stress oxidativo causado pelo déficit nutricional ⁵⁸. O cromo reduz os efeitos da deficiência de micronutrientes por meio da insulina, potencializando a sua ação, uma vez que atua como um receptor de insulina. A insulina, por sua vez, aumenta a síntese proteica e a eficiência do transporte de aminoácidos, reduz a degradação de proteínas e participa do metabolismo de carboidratos e lipídios ⁴⁵. No presente estudo, observamos um menor consumo de cromo e de nutrientes essenciais no GG em relação ao GC. Nossa hipótese é que, nessa situação, como o cromo está em quantidade reduzida não consegue atuar de forma compensatória, evitando o stress oxidativo causado pela deficiência de micronutrientes e, portanto, a deficiência de cromo pode estar envolvida na gastrosquise.

Nossos resultados também demonstram baixa ingestão dos aminoácidos essenciais metionina e treonina nas pacientes do GG em relação ao GC. Metionina e treonina são aminoácidos essenciais, ou seja, são obtidos exclusivamente a partir da dieta ³⁷, logo, a baixa ingestão desses aminoácidos sugerem que as gestantes do GG apresentam dieta pobre em aminoácidos essenciais.

A treonina é um aminoácido essencial utilizado no organismo para a síntese de proteínas teciduais, para a produção de mucina pelos enterócitos do intestino e como um precursor da glicina ⁵⁹. Um estudo recente sugere que a glicina está envolvida na etiologia dos defeitos do tubo neural: altas concentrações de glicina desencadeiam o sistema de clivagem da glicina que é necessário para o fechamento do tubo neural ⁶⁰.

A metionina é um aminoácido essencial utilizado para síntese de proteínas e é o substrato inicial para inúmeras outras moléculas bioquímicas. A homocisteína é um produto do metabolismo da metionina ⁶¹. A deficiência dietética e os polimorfismos genéticos enzimáticos podem influenciar o metabolismo normal da metionina e resultar em

hiperhomocisteinemia, o que aumenta o risco de defeitos do tubo neural e lábio leporino ⁶².

Makhmudi et al. ⁶³ encontraram evidências de um efeito genético de MTHFR c.677C> T em fetos com gastrosquise. Sabe-se que a enzima metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR) é fundamental para o metabolismo do folato e homocisteína, uma vez que essa enzima catalisa de forma irreversível a redução de 5,10-metilenotetrahydrofolato em 5-metiltetrahydrofolato, fornecendo um grupamento metil para re-metilação da homocisteína em metionina ⁶⁴. O polimorfismo c.677C> T na enzima MTHFR resulta na substituição de alanina por valina, diminuindo a ação dessa enzima e interferindo no estado de folato e homocisteína total, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de gastrosquise de maneira ainda desconhecida ⁶³.

Feldkamp et al. ⁷ sugeriram que o defeito da parede abdominal responsável pelo desenvolvimento de gastrosquise é decorrente da falha de migração dos somitos laterais, que não conseguem encontrar seu correspondente contralateral na linha média ventral. O erro nesse mecanismo é semelhante ao observado nos casos de defeitos do tubo neural e lábio leporino ^{7, 8}. Acredita-se que o fracasso da fusão dos somitos laterais provavelmente é resultado de apoptose celular anormal, contato célula-célula anormal e migração celular anormal ⁷.

Em nossa opinião, a baixa ingestão de treonina cursa com menores concentrações séricas de glicina, o que, assim como ocorre no fechamento de tubo neural, teria relevância para o fechamento adequado de parede abdominal. A baixa ingestão de treonina, indiretamente, por meio da glicina, poderia contribuir para o desenvolvimento de gastrosquise. Acreditamos, ainda, que a deficiência de metionina e os polimorfismos podem ter a mesma importância na etiologia da gastrosquise que apresenta nos defeitos do tubo neural e lábio leporino.

Torfs et al. ¹⁶ demonstram que baixos níveis de glutatona, um aminoácido com origem na proteína animal, frutas e vegetais, estão

relacionados com o desenvolvimento de gastrosquise fetal. Paranjothy et al.¹⁷ sugerem que frutas e vegetais, uma fonte de glutathione e ácido fólico (que está diretamente relacionado ao metabolismo da metionina), têm efeito protetor contra o desenvolvimento da gastrosquise. Foi demonstrado que a cisteína, um metabólito da metionina, é um precursor da glutathione⁶⁰. Portanto, nosso achado de baixa ingestão de metionina está de acordo com os achados de Torfs et al.¹⁶ e Paranjothy et al.¹⁷, que indiretamente (por meio da glutathione e ácido fólico, respectivamente) correlacionaram uma baixa ingestão materna de metionina com a ocorrência de gastrosquise fetal.

Em nossa opinião, os estudos de Siega-Riz et al.¹⁸ e Feldkamp et al.¹² não encontraram resultados semelhantes, uma vez que foram avaliados hábitos alimentares referentes ao ano anterior à concepção. Nesses casos, devemos levar em consideração o viés de memória das gestantes, além de possíveis mudanças nos hábitos alimentares, considerando o período de um ano. Acreditamos que, se esses estudos tivessem sido realizados em um período mais próximo da concepção ou mesmo no primeiro trimestre, os resultados obtidos poderiam ser diferentes.

6.2 NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDOS GRAXOS

Nosso estudo também evidenciou diferenças significativas nos níveis séricos de ácidos graxos entre gestantes portadoras de fetos com gastrosquise e as de fetos normais. Apesar das diferenças encontradas entre os dois grupos nos níveis séricos de ácidos graxos, não foi observada diferença nos níveis séricos de colesterol e lipoproteínas.

Durante a gestação, as portadoras de fetos com gastrosquise apresentaram menores níveis séricos de ácidos graxos totais, ácidos graxos ômega 3 e ômega 6 (C18: 2n6, C18: 3n3, C20: 2n6 e C20: 4n6), monoinsaturados C18: 1n9 cis e C18: 1n9 trans e níveis séricos menores de atividade dessaturase C18: 00 / C18: 1n9. Em contrapartida, os níveis

séricos de *de novo* lipogênese C16: 00 / C18: 2n6 foi maior no GG comparado ao GC.

De novo lipogênese é um processo no qual os ácidos graxos endógenos são formados a partir de carboidratos quando a dieta contém excesso de carboidratos e falta de gordura ⁴². Em camundongos, o baixo consumo de gordura e a alta ingestão de carboidratos levam à deficiência da enzima estearoil-CoA (SCD1), responsável por catalisar a síntese de ácidos graxos monoinsaturados de cadeia longa a partir de ácidos graxos saturados. Um dos substratos preferidos para SCD1 é C18: 00, que é convertido em C18: 1n9. A deficiência de SCD1 leva ao aumento da relação C18: 00 / C18: 1n9 ⁶⁵. Em nosso estudo, aparentemente, as gestantes do GG consomem alimentos com baixo teor de gordura e ricos em carboidratos, já que elas apresentaram aumento da reação de *de novo* lipogênese, deficiência de SCD1 e aumento da relação C18: 00 / C18: 1n9. Outros estudos também investigaram a relação entre ingestão de gordura e a ocorrência de gastrosquise fetal. Feldkamp et al. ¹² não encontraram diferença na ingestão de gordura entre os grupos gastrosquise e controle. Weiss et al. ¹⁹ sugerem que o alto consumo de ácido linoleico foi associado a um risco aumentado de gastrosquise. Esses achados diferem dos nossos resultados em que as mulheres do GG apresentaram baixa ingestão de ácidos graxos. Uma possível explicação para as diferenças encontradas entre os estudos é que, em nosso estudo, foi realizada análise de ácidos graxos séricos, enquanto, nos outros estudos, a análise dos ácidos graxos foi obtida por meio de um questionário alimentar ou registro alimentar.

Os ácidos graxos insaturados ômega 3 e ômega 6 se caracterizam por ser ácidos graxos essenciais, uma vez que não são sintetizados pelo corpo humano e sua obtenção ocorre exclusivamente a partir da dieta. Os baixos níveis séricos desses ácidos, encontrados em gestantes portadoras de fetos com gastrosquise, sugerem que elas apresentam uma dieta com baixa ingestão de gordura. Surpreendentemente, não foram observadas diferenças nos níveis séricos de colesterol total e lipoproteínas entre os dois grupos em nenhum período gestacional. O colesterol pode ser sintetizado

pelo corpo humano quando quantidades insuficientes são obtidas por meio da dieta ⁴⁵. Portanto, uma baixa ingestão de gordura pode resultar em baixos níveis de ômega 3 e ômega 6 e níveis normais de colesterol sérico, como observado no presente estudo.

Curiosamente, ao analisar as concentrações séricas de ácidos graxos nas gestantes com idade gestacional acima e abaixo de 25 semanas e no parto, observamos que as diferenças nos ácidos graxos essenciais (ômega 3 e ômega 6) entre GG e GC foram mais frequentes no período abaixo de 25 semanas de gestação. Ademais, não houve diferenças nas concentrações de ácidos graxos séricos entre os dois grupos no momento do parto. Esses achados podem ser explicados pelo fato de que gestantes com maus hábitos alimentares e de estilo de vida podem mudar seu comportamento ao descobrir a gestação. Dessa forma, as diferenças observadas entre os dois grupos, na primeira metade da gestação, tendem a diminuir ou desaparecer à medida que a gestação progride. É plausível que as alterações nas concentrações séricas de ácidos graxos maternos, que podem desempenhar um papel no desenvolvimento da gastrosquise fetal, ocorram no início da gestação. Portanto, se as gestantes de nosso estudo tivessem sido avaliadas durante o primeiro trimestre de gestação, poderíamos ter observado diferenças ainda maiores nos parâmetros mencionados entre os dois grupos. Estudos adicionais envolvendo pacientes no primeiro trimestre, que é o período mais próximo da embriogênese, podem fornecer dados que corroboram essa hipótese.

Os ácidos graxos são componentes das membranas celulares de todos os tecidos. A diversidade estrutural que é característica dos ácidos graxos poliinsaturados, monoinsaturados e saturados permite que as células organizem suas moléculas em diferentes combinações, permitindo maior fluidez e permeabilidade da membrana ^{66, 67}. Os ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e ômega 6 influenciam a fluidez e a permeabilidade da membrana e são fundamentais em todos os tecidos humanos ⁶⁸. A deficiência de ômega 3 e ômega 6 prejudica a estrutura e a função da membrana, interferindo na composição normal dos fosfolípidios da

membrana em todos os tecidos do corpo humano ⁶⁹. Além disso, a deficiência de ácidos graxos poliinsaturados causa comprometimento da sinalização celular, durante as reações enzimáticas, que têm o objetivo de manter o equilíbrio entre prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos ^{69, 70}. Esse processo constitui os mecanismos moleculares subjacentes à proliferação e diferenciação celular ^{69, 70, 71, 72}. Assim, como observado no presente estudo, a deficiência de ômega 3 e ômega 6 em mulheres com fetos com gastrosquise pode estar envolvida em alterações na proliferação e diferenciação celular, prejudicando a fusão dos somitos laterais conforme proposto por Feldkamp et al. ⁷.

Nos casos em que há deficiência de ômega 3 e ômega 6, o corpo humano compensa esses baixos níveis aumentando a produção endógena de ácidos oleicos para assegurar que a composição e a função da membrana celular permaneçam normais ⁷³. Jones et al. ²⁰ encontram baixo nível sérico de ácido oleico em gestantes portadoras de fetos com gastrosquise, semelhante ao que foi observado em nosso estudo. Em nossa opinião, seria esperado que as gestantes portadoras de fetos com gastrosquise aumentassem os níveis séricos de ácido oleico, de forma compensatória, uma vez que já apresentam baixos níveis séricos de ômega 3 e ômega 6. O fato de essa compensação não acontecer prejudica ainda mais a composição da membrana celular que pode dificultar a proliferação e a diferenciação celular e resultar na falha da fusão dos folhetos laterais.

6.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do nosso estudo foi a idade gestacional de entrada no estudo das pacientes. Idealmente o questionário alimentar para avaliação nutricional deveria ter sido aplicado 3 meses antes da gestação e a coleta de sangue, para análise de ácidos graxos séricos, deveria ter sido realizada no período pré-concepcional e no primeiro trimestre da gestação.

Para o futuro, acreditamos que novos estudos devem ser realizados investigando aspectos nutricionais e desenvolvimento de gastrosquise fetal. Acreditamos, ainda, que deva ser aprofundada a relação entre defeitos de tubo neural e gastrosquise fetal, investigando se os genes e os polimorfismos, já estudados nos defeitos de tubo neural, estão também presentes na gastrosquise fetal.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O presente estudo em gestações com fetos portadores de gastrosquise em comparação com fetos normais conclui que:

- Gestantes portadoras de fetos com gastrosquise apresentam uma dieta inadequada, com alto consumo de calorias e baixo consumo de aminoácidos essenciais, quando comparadas a gestantes portadoras de fetos normais;
- Gestantes portadoras de fetos com gastrosquise apresentam menores níveis séricos de ácidos graxos essenciais, em especial na primeira metade da gestação;
- Não houve diferença entre os grupos com relação aos níveis séricos de colesterol;
- Possivelmente, déficit nutricional pode estar relacionado com a etiologia de gastrosquise fetal.

8 Anexos

8 ANEXOS

8.1 Anexo A. Aprovação do projeto pela Comissão de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação dos fatores maternos e ambientais relacionados à gastrosquise fetal

Pesquisador: Maria de Lourdes Brizot

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12192113.9.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.552.800

Apresentação do Projeto:

Os autores indicam que o estudo de investigação de fatores relacionados ao desenvolvimento de gastrosquise em fetos está em andamento, aguardando a evolução das gestações para coleta e análise dos dados, com estimativa de conclusão para novembro de 2016. Solicitam a inclusão da Dra. Sandra Frankfurt Centofanti como pesquisadora executante, envolvida na execução do estudo, que desenvolverá a tese de Doutorado da mesma.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar fatores demográficos, nutricionais, perfil lipídico, uso de medicamentos e estilo de vida de gestantes com fetos portadores de gastrosquise.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos desconfortos relacionados à coleta das amostras e possíveis benefícios na identificação de fatores associados à gastrosquise

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Solicitação adequada de inclusão da pesquisadora Dra. Sandra Frankfurt Centofanti.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequada

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.2 Anexo B. Questionário de Frequência do Consumo Alimentar (QFCA)

Produtos	Porção consumida (no/descrição)	Frequência							
		1x/d	2 ou mais x/d	5-6 x/sem	2-4 x/sem	1x/sem	1-3 x/mes	R/N	Qtd. g/ ml
Leite desn. ou semi-desnatado									
Leite integral									
Iogurte									
Queijo branco (minas/frescal)									
Queijo amarelo (prato/ mussarela)									
Requeijão									

CARNES E OVOS

Ovo frito									
Ovo cozido									
Carne de boi									
Carne de porco									
Frango									
Peixe fresco									
Peixe enlatado (atum/sardinha)									
Embutidos (salsicha, linguiça, salame, mortadela, presunto)									
Carne conservada no sal (bacalhau, carne seca/sol, pertences de feijoadas)									
Visceras									

ÓLEOS

Azeite									
Molho para salada									
Bacon e toucinho									
Manteiga									

Margarina									
Maionese									

PETISCOS E ENLATADOS

CEREAIS/ LEGUMINOSAS

Snacks (batata- frita, sanduíches, pizza, esfiha, salgadinhos, amendoim)									
Enlatados (milho, ervilha, palmito, azeitonas)									
Arroz integral									
Arroz polido									
Pão integral									
Pão francês/forma									
Biscoito salgado									
Biscoito doce									
Bolos									
Macarrão									
Feijão									

Produtos	Porção consumida (no/descrição)	Frequência							
		1x/d	2 ou mais x/d	5-6 x/sem	2-4 x/sem	1x/sem	1-3 x/mês	R/N	Qtd. g/ ml

8.3 Anexo C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Grupo Gastrosquise e grupo Controle

Termo de consentimento Grupo GASTROSQUISE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. Estamos convidando você a participar de uma pesquisa que tem como objetivo investigar as causas de gastrosquise. A gastrosquise é uma malformação da barriga do bebê, onde o conteúdo abdominal fica exposto no líquido amniótico sem proteção. Não se sabe o que provoca esta malformação. O que se observa é que esta malformação é mais freqüente em gestantes jovens. Por isso estamos fazendo alguns questionários e armazenando sangue e cabelo para no futuro investigarmos alguns componentes que estão presentes na alimentação e em medicamentos que você porventura tenha usado antes ou durante a gravidez. Também no futuro poderá ser avaliada a parte genética. Com este estudo tentaremos identificar as causas gastrosquise para que possamos com isso ajudar outras pacientes a evitar o nascimento de crianças com esta malformação.
2. Nesta pesquisa gostaríamos de coletar hoje uma amostra do seu sangue (cerca de 10 mL) e de seu cabelo (que pode ser cortado por seu acompanhante). No dia do parto, iremos colher uma nova amostra do seu sangue (cerca de 10 mL). Depois de o bebê nascer e ser entregue ao pediatra, iremos coletar também uma amostra do sangue do cordão umbilical que fica na placenta (cerca de 10 mL). Esse material geralmente é desprezado após o parto. Nenhuma amostra será coletada diretamente do bebê.
3. Faz parte desta pesquisa uma entrevista detalhada sobre uso de medicações, hábitos de vida e detalhamento sobre sua alimentação.
4. A realização da entrevista tem duração média de 30 minutos e será realizada por nutricionista;
5. Como benefício caso você concorde em participar, temos que anormalidades na sua dieta podem ser detectadas e uma orientação mais detalhada poderá ser realizada;
6. Como procedimentos alternativos, você pode optar em não participar da pesquisa, e faremos todos os exames que são necessários para o acompanhamento do seu caso;
7. A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Maria de Lourdes Brizot, que pode ser encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sala 10037, na Av Enéas de Carvalho Aguiar N 255, Telefone(s) 26616209, 999005703. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. Você pode retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido na Instituição;
9. Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa.
10. Você poderá se manter atualizada sobre os resultados parciais desta pesquisa, podendo questionar a qualquer momento sobre as informações obtidas;
11. Não há despesas pessoais para você caso decida participar. Também não há compensação financeira.
12. Garantimos que os dados e o material coletado serão utilizados somente com o objetivo de esclarecer as causas relacionadas à gastrosquise fetal. Entendo que estas causas podem estar relacionadas a hábitos de vida, uso de medicações, hábitos alimentares e alterações genéticas. Também entendi que as informações assim como o sangue e cabelo poderão ser usados no futuro para esclarecimento das causas de gastrosquise. **Em relação ao uso das informações e material coletado para pesquisas futuras fui questionado se gostaria de ser consultado para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas e minha resposta foi:**

() SIM. Eu quero ser consultado para autorizar ou não cada pesquisa futura com o meu material.

() NÃO. Eu dispenso a autorização para cada pesquisa e estou informado(a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.
13. Fui também informada que o tempo de armazenamento do material será autorizado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq).

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Investigação dos fatores maternos e ambientais relacionados à gastrosquise fetal**". Eu discuti com o os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Termo de consentimento Grupo CONTROLE**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1. Estamos convidando você a participar de uma pesquisa que tem como objetivo investigar as causas de gastrosquise. A gastrosquise é uma malformação da barriga do bebê, onde o conteúdo abdominal fica exposto no líquido amniótico sem proteção. Não se sabe o que provoca esta malformação. O que se observa é que esta malformação é mais freqüente em gestantes jovens. Por isso estamos fazendo alguns questionários e armazenando sangue e cabelo para no futuro investigarmos alguns componentes que estão presentes na alimentação e em medicamentos que você porventura tenha usado antes ou durante a gravidez. Também no futuro poderá ser avaliada a parte genética. **Para isso, precisamos incluir também amostras de pacientes como você, em que o feto não possui malformação, para que o estudo possa ser comparativo.**
2. Nesta pesquisa gostaríamos de coletar hoje uma amostra do seu sangue (cerca de 10 mL) e de seu cabelo (que pode ser cortado por seu acompanhante). No dia do parto, iremos colher uma nova amostra do seu sangue (cerca de 10 mL). Depois de o bebê nascer e ser entregue ao pediatra, iremos coletar também uma amostra do sangue do cordão umbilical que fica na placenta (cerca de 10 mL). Esse material geralmente é desprezado após o parto. Nenhuma amostra será coletada diretamente do bebê.
3. Faz parte desta pesquisa uma entrevista detalhada sobre uso de medicações, hábitos de vida e detalhamento sobre sua alimentação.
4. A realização da entrevista tem duração média de 30 minutos e será realizada por médico ou nutricionista;
5. Como benefício caso você concorde em participar, temos que anormalidades na sua dieta podem ser detectadas e uma orientação mais detalhada poderá ser realizada;
6. Como procedimentos alternativos, você pode optar em não participar da pesquisa, e faremos todos os exames que são necessários para o acompanhamento do seu caso;
7. A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Maria de Lourdes Brizot, que pode ser encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sala 10037, na Av Enéas de Carvalho Aguiar N 255, Telefone(s) 26616209, 999005703. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br
8. Você pode retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido na Instituição;

9. Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa.
10. Você poderá se manter atualizada sobre os resultados parciais desta pesquisa, podendo questionar a qualquer momento sobre as informações obtidas;
11. Não há despesas pessoais para você caso decida participar. Também não há compensação financeira.
12. Garantimos que os dados e o material coletado serão utilizados somente com o objetivo de esclarecer as causas relacionadas à gastrosquise fetal. Entendo que estas causas podem estar relacionadas a hábitos de vida, uso de medicações, hábitos alimentares e alterações genéticas. Também entendi que as informações assim como o sangue e cabelo poderão ser usados no futuro para esclarecimento das causas de gastrosquise.
13. **Em relação ao uso das informações e material coletado para pesquisas futuras fui questionado se gostaria de ser consultado para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas e minha resposta foi:**

() SIM. Eu quero ser consultado para autorizar ou não cada pesquisa futura com o meu material.

() NÃO. Eu dispenso a autorização para cada pesquisa e estou informado(a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.
14. Fui também informada que o tempo de armazenamento do material será autorizado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq).

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Investigação dos fatores maternos e ambientais relacionados à gastrosquise fetal**". Eu discuti com o os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Lammer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: a gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *Am J Med Genet*. 2008;148C(3):213-8.
2. Saada J, Oury JF, Vuillard E, Guibourdenche J, Lagausie P, Sterkers G, et al. Gastroschisis. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(4):964-72.
3. David AL; Tan A, Curry J. Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenatal Diag*. 2008;28(7):633-44.
4. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martinez-Frias ML, Bermejo E, Marengo L, et al. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A*. 2007;143(7):660-71.
5. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? *Hum Reprod*. 2007;22:1730-5.
6. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Genet C*. 2008;148C:162-79.
7. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypothesis, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(7):639-52.
8. Sadler TW, Feldkamp ML. The embryology of body wall closure: relevance to Gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet Part C*. 2008;148C(7):639-52.

9. Ouyang S, Li Y, Liu Z, Chang H, Wu J. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. *Gene*. 2013;515:308-12.
10. Goldbaum G, Daling J, Milham S. Risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1990;42:397-403.
11. Haddow JE, Palomaki GE, Holman MS. Young maternal age and smoking during pregnancy as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1993;47:225-8.
12. Feldkamp ML, Carmichael SL, Shaw GM, Panichello JD, Moore CA, Botto LD. Maternal nutrition and gastroschisis: finding from the national birth defects prevention study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:404.e1-10.
13. Feldkamp ML, Botto LD. Developing a research and public health agenda for gastroschisis: How do we bridge the gap between what is known and what is not? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008;148C:155-61.
14. Draper ES, Rankin J, Tonks AM, Abrams KR, Field DJ, Clarke M, *et al*. Recreation drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol*. 2008;167:485-91.
15. Brindle ME, Flageole H, Wales PW. Influence of maternal factors on health outcomes in gastroschisis: a Canadian population-based study. *Neonatology*. 2012;102:45-52.
16. Torfs CP, Lam PK, Schaffer DM. Association between mothers nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis. *Teratology*. 1998;58(6):241-50.

17. Paranjothy S, Broughton H, Evans A, Huddart S, Drayton M, Jefferson R, *et al.* The role of maternal nutrition in the aetiology of gastroschisis: an incident case-control study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):1141-52.
18. Siega-Riz, Olshan AF, Werler MM, Moore C. Fat intake and the risk of gastroschisis. *Birth Defects Res (Part A.)* 2006;76:241-5.
19. Weiss LA, Chambers CD, Gonzales V, Hagey LR, Jones KL. The omega-6 fatty acid linoleic acid is associated with risk of gastroschisis: a novel dietary risk factor. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(4):803-7.
20. Jones KL, Weiss LA, Hagey LR, Gonzalez V, Benirschke K, Chambers CD. Altered Lipid Metabolism in gastroschisis: a novel hypothesis. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161A(8):1860-5.
21. Japaraj RP, Hockey R, Chan FY. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:329-33.
22. De Vries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1980;15:245-51.
23. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr.* 1981;98:228-31.
24. Tam Tam KB, Briery C, Penman AD, Bufkin L, Bofill JA. Fetal gastroschisis: epidemiological characteristics and pregnancy outcomes in Mississippi. *Am J Perinatol.* 2011;28:689-94.
25. Adams SR, Durfee S, Pettigrew C, Katz D, Jennings R, Ecker J, *et al.* Accuracy of sonography to predict estimated weight in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1753-8.

-
26. Loane M, Dolk H, Bradbury I. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980–2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:363-9.
27. Winkvist A, Klingberg S, Nilsson LM, Wennberg M, Renström F, Hallmans G, *et al.* Longitudinal 10-years changes in dietary intake and associations with cardio-metabolic risk factors in the northern Sweden health and disease study. *Nutr J.* 2017;16(1):20.
28. Levine E, Guthrie JF. Nutrient intakes and eating patterns of teenagers. *Fam Econ Nutr Rev.* 1997;10:20-35.
29. Popkin BM, Siega-Riz AM, Haines PS, Jahns L. Where is the fat? Trends in US diets 1965-96. *Prev Med.* 2001;32:245-54.
30. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos. 1a ed. Barueri: Manole; 2005. p.1-26.
31. White E, Armstrong BK, Saracci R. Principles of exposure measurement in epidemiology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995.
32. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1990. p.37-54.
33. Willet WC. Future directions in the development of food-frequency questionnaires. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:171-4.
34. Fong AK, Kretsch MJ. Nutrition evaluation scale system reduces time and labor in recording quantitative dietary intake. *J Am Diet Assoc.* 1990;90:664-70.

35. Stockley L, Chapman RI, Holley ML, Jones FA, Prescott EH, Broadhurst AJ. Description of food recording electronic device for use in dietary surveys. *Hum Nutr Appl Nutr.* 1986;40(1):13-8.
36. Philippi ST. Pirâmide dos alimentos: fundamentos básicos da nutrição. 2a ed. Barueri: Manole; 2014.
37. Silva SMCS, Mura JPD. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. 1a ed. São Paulo: Roca; 2007.
38. Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc. Nutr. Soc.* 2000;59:3-15.
39. Hornstra G. Importance of polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 families for early human development. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2001;103:379-89.
40. Waitzberg, Dan. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na prática clínica. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
41. Chambaz J, Ravel D, Manier MC, Pepin D, Mulliez N, Bereziat G. Essential fatty acids interconversion in the human fetal liver. *Biol Neonate.* 1985;47(3):136-40.
42. Hellerstein MK. De novo lipogenesis in humans metabolic and regulatory aspects. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(1):53-65.
43. Abbott SK, Else PA, Atkins TA, Hulbert A.J. Fatty acid composition of membrane bilayers: Importance of diet polyunsaturated fat balance. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818:1309-17.
44. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15:771-85.

-
45. Champe PC, Harvey RA. Bioquímica ilustrada. 1a ed. Porto Alegre: Artes Médicas;1996.
46. Oaks BM, Young RR, Adu-Afarwuah S, Ashorn U, Jackson KH, Lartey A, *et al.* Effects of a lipid-based nutrient supplement during pregnancy and lactation on maternal plasma fatty acid status and lipid profile: results of two randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids*. 2017;117:28-35.
47. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-10.
48. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med*. 1991;10(10):557-61.
49. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am*. 1990;28(1):39-50.
50. World Health Organization [Homepage internet]; 2004. Disponível em http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
51. Ribeiro AC, Savio KEO, Rodrigues MLCF, Costa THAM, Schmitz BAS. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. *Rev Nutr Campinas*. 2006;19(5):553-62.
52. Dietary reference Intakes. Institute of Medicine of The National Academies. [Homepage internet]. Disponível em <http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRITables.aspx>
53. Shirai N, Suzuki H, Wada S. Direct methylation from mouse plasma and from liver and brain homogenates. *Analytical Biochemistry*. 2005;343:48-53.

-
54. Silva-Santi LG, Antunes MM, Caparroz-Assef SM, Carbonera F, Masi LN, Curi R, et al. Liver fatty acid composition and inflammation in mice fed with high carbohydrate diet or high fat diet. *Nutrients*. 2016;8(11):E682.
55. Oliver MH, Jaquiere AL, Bloomfield FH, Harding JE. The effects of maternal nutrition around the time of conception on the health of the offspring. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2007;64:397-410.
56. Bodnar LM, Simhan HN, Parker CB, Meier H, Mercer BM, Grobman WA, et al. Racial or ethnic and socioeconomic inequalities in adherence to national dietary guidance in a large cohort of US pregnant women. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(6):867-77.
57. Dikeman ME. Effects of metabolic modifiers on carcass traits and meat quality. *Meat Sci*. 2007;77:121-35.
58. Debski B, Zalewski W, Gralakma MA, Kosla T. Chromium-yeast supplementation of chicken broilers in an industrial farming system. *J Trace Elem Med Biol*. 2004;18:47-51.
59. Champe KP. Impact of the splanchnic bed on the dietary requirements for the threonine and lysine in humans [dissertation]. Department of Nutritional Sciences: University of Toronto; 2011.
60. Shah RH, Northrup H, Hixson JE, Morrison AC, Au KS. Genetic association of the glycine cleavage system genes and myelomeningocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(10):847-53.
61. Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev*. 2003;8(1):7-19.

62. Wang W, Jiao XH, Wang XP, Sun XY, Dong C. MTR, MTRR and MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(6):297-303.
63. Makhmudi A, Sadewa AH, Aryandono T, Chatterjee S, Heij & Gunadi HA. Effects of MTHFR c.677C>T, F2 c.20210G>A and F5 Leiden polymorphisms in gastroschisis. *J Invest Surg*. 2016;29(2):88-92.
64. Bailey LB, Gregory 3rd JF. Folate metabolism and requirements. *J Nutr*. 1999;129:779-82.
65. Ibarguren M, López DJ, Escribá PV. The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838:1518-28.
66. Ferreri C, Annalisa M, Sansone A, Giacometti G, Larocca AV, Menounou G, et al. Fatty acids in membranes as homeostatic, metabolic and nutritional biomarkers: recent advancements in analytics and diagnostics. *Diagnostics*. 2016;7(1):pii:E1.
67. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*. 2001;40:1-94.
68. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:645-62.
69. Igal AR. Roles of stearoylCoA desaturase-1 in the regulation of cancer cell growth, survival and tumorigenesis. *Cancers*. 2011;3:2462-77.

70. Zhu D, Bungart BL, Yang X, Zhumadilov Z, Lee JC, Askarova S. Role of membrane biophysics in Alzheimer's-related cell pathways. *Front Neurosci.* 2015;9:186.
71. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: A focus on Alzheimer's disease. *BioMed Res Int.* 2015;2015:172801.
72. Holman RT, Adams CE, Nelson RA, Grater SJ, Jaskiewicz JA, Johnson SB, et al. Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids. *J Nutr.* 1995;125:901-7.
73. Ogundipe E, Johnson MR, Wang Y, Crawford MA. Peri-conceptual maternal lipid profiles predict pregnancy outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016;114:35-43.