

# Restrição Materna de Polifenóis e Dinâmica Ductal Fetal na Gestação Normal: Um Ensaio Clínico Aberto

*Maternal Restriction of Polyphenols and Fetal Ductal Dynamics in Normal Pregnancy: An Open Clinical Trial*

Paulo Zielinsky, Antônio Luiz Piccoli Jr., Izabele Vian, Ana Maria Zílio, Alexandre Antônio Naujorks, Luiz Henrique Nicoloso, Carolina Weiss Barbisan, Stefano Busato, Mauro Lopes, Caroline Klein

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS - Brasil

## Resumo

**Fundamentos:** Recentemente demonstramos reversão da constrição ductal fetal após redução da ingesta materna de alimentos ricos em polifenóis (ARP), por sua ação inibidora da síntese das prostaglandinas.

**Objetivos:** Testar a hipótese de que fetos normais no 3º trimestre também melhoram a dinâmica ductal após restrição materna de polifenóis.

**Métodos:** Ensaio clínico aberto com 46 fetos com idade gestacional (IG)  $\geq 28$  semanas submetidos a dois estudos Dopplerecardiográficos com intervalo de duas semanas, sendo os examinadores cegados para os hábitos alimentares maternos. Um questionário de frequência alimentar validado para esse objetivo foi aplicado e uma dieta com alimentos pobres em polifenóis ( $< 30$  mg/100 mg) foi orientada. Um grupo controle de 26 fetos no 3º trimestre foi submetido ao mesmo protocolo. Utilizou-se o teste-t para amostras independentes.

**Resultados:** A IG média foi  $33 \pm 2$  semanas. A média do consumo materno diário de polifenóis (CMDP) foi 1277 mg, caindo para 126 mg após orientação ( $p = 0,0001$ ). Ocorreu diminuição significativa nas Velocidades Ductais Sistólica (VSD) e Diastólica (VDD) e na relação dos diâmetros ventriculares (VD/VE), assim como aumento do índice de pulsatilidade (IP) [VSD =  $1,2 \pm 0,4$  m/s (0,7-1,6) para  $0,9 \pm 0,3$  m/s (0,6-1,3) ( $p = 0,018$ ); VDD =  $0,21 \pm 0,09$  m/s (0,15-0,32) para  $0,18 \pm 0,06$  m/s (0,11-0,25) ( $p = 0,016$ ); relação VD/VE =  $1,3 \pm 0,2$  (0,9-1,4) para  $1,1 \pm 0,2$  (0,8 - 1,3) ( $p = 0,004$ ); IP do ducto =  $2,2 \pm 0,03$  (2,0-2,7) para  $2,4 \pm 0,4$  (2,2-2,9) ( $p = 0,04$ )]. A IG média dos controles foi de  $32 \pm 4$  semanas, não ocorrendo diferenças significativas no CMDP, nas velocidades ductais, no IP do ducto e na relação VD/VE.

**Conclusão:** A restrição da ingesta de alimentos ricos em polifenóis no 3º trimestre por duas semanas melhora a dinâmica do fluxo no ducto arterioso fetal e as dimensões do VD. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):217-225)

**Palavras-chave:** Prostaglandinas; Anti-Inflamatórios; Constrição; Canal Arterial; Gravidez; Coração Fetal; Polifenóis / farmacologia.

## Abstract

**Background:** We have recently demonstrated reversal of fetal ductal constriction after dietary maternal restriction of polyphenol-rich foods (PRF), due to its inhibitory action on prostaglandin synthesis.

**Objective:** To test the hypothesis that normal third trimester fetuses also improve ductus arteriosus dynamics after maternal restriction of polyphenols.

**Methods:** Open clinical trial with 46 fetuses with gestational age (GA)  $\geq 28$  weeks submitted to 2 Doppler echocardiographic studies with an interval of at least 2 weeks, being the examiners blinded to maternal dietary habits. A validated food frequency questionnaire was applied and a diet based on polyphenol-poor foods ( $< 30$ mg/100mg) was recommended. A control group of 26 third trimester fetuses was submitted to the same protocol. Statistics used t test for independent samples.

**Results:** Mean GA was  $33 \pm 2$  weeks. Mean daily maternal estimated polyphenol intake (DMPI) was 1277mg, decreasing to 126mg after dietary orientation ( $p=0.0001$ ). Significant decreases in systolic (SDV) and diastolic (DDV) ductal velocities, and RV/LV diameters ratio, as well as increase in ductal PI were observed [DSV= $1.2 \pm 0.4$ m/s (0.7-1.6) to  $0.9 \pm 0.3$ m/s (0.6-1.3) ( $p=0.018$ ); DDV= $0.21 \pm 0.09$ m/s (0.15-0.32) to  $0.18 \pm 0.06$ m/s (0.11-0.25) ( $p=0.016$ ); RV/LV ratio =  $1.3 \pm 0.2$  (0.9-1.4) to  $1.1 \pm 0.2$  (0.8-1.3) ( $p=0.004$ ); ductal PI= $2.2 \pm 0.03$  (2.0-2.7) to  $2.4 \pm 0.4$  (2.2-2.9) ( $p=0.04$ )]. In the control group, with GA of  $32 \pm 4$  weeks, there were no significant differences in DMPI, mean SDV, DDV, PI and RV/LV ratio.

**Conclusion:** The oriented restriction of third trimester maternal ingestion of polyphenol-rich foods for a period of 2 weeks or more improve fetal ductus arteriosus flow dynamics and right ventricular dimensions. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):217-225)

**Keywords:** Prostaglandins; Anti-inflammatory Agents; Constriction; Ductus Arteriosus; Pregnancy; Fetal Heart; Polyphenols / pharmacology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo Zielinsky •

Av. Princesa Isabel, 370, Santana. CEP 90620-000, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: zielinsky.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 18/12/12; revisado em 23/04/13; aceito em 20/06/13.

DOI: 10.5935/abc.20130166

## Introdução

A relação entre o consumo materno de polifenóis e a constrição ductal no terceiro trimestre da gestação tem sido demonstrada em diversos estudos clínicos e experimentais. Acredita-se que o mecanismo básico dessa associação seja a ação dos polifenóis sobre a cascata metabólica que resulta na síntese das prostaglandinas, inibindo-a da mesma maneira que o fazem os anti-inflamatórios não esteroides, como classicamente descrito há muitas décadas.

Recentemente, demonstramos que a constrição ductal que ocorre na ausência de história de ingestão materna de anti-inflamatórios farmacológicos é revertida pela restrição dietética do consumo de alimentos ricos em polifenóis no terceiro trimestre, tais como chás caseiros, chimarrão, chocolate amargo, café passado, derivados de uva, laranja, bergamota, frutas vermelhas, maçã e óleo de oliva<sup>1</sup>. Outras evidências clínicas e experimentais corroboram a associação de alterações no comportamento do fluxo no ducto arterioso fetal ao consumo pelas gestantes de alimentos com alta concentração dos anti-inflamatórios naturais representados pelos polifenóis<sup>2,3</sup>.

Um questionário de frequência alimentar desenhado para quantificar a concentração de polifenóis ingeridos por gestantes no terceiro trimestre foi recentemente validado em nosso meio<sup>4</sup>, constituindo-se em método prático e informativo para mensurar a dieta pregressa relacionada à ingestão de substâncias ricas em polifenóis de acordo com seus padrões alimentares habituais.

Este estudo testa a hipótese de que fetos normais no terceiro trimestre de vida intrauterina, assim como havia sido demonstrado nos conceitos com constrição ductal, também mostram melhora da dinâmica do *ductus arteriosus* quando submetidos a uma dieta padronizada pobre em polifenóis por um período igual ou superior a duas semanas.

## Métodos

### Desenho do Estudo

Um ensaio clínico aberto foi desenhado, com o propósito de avaliar o efeito da orientação nutricional materna com restrição da ingestão de alimentos ricos em polifenóis na dinâmica do ducto arterioso de fetos sem alterações cardíacas anatômicas ou funcionais.

### Pacientes

Em novembro de 2005, iniciamos, na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, um programa estruturado com o objetivo de avaliar rotineiramente a dinâmica do fluxo do ducto arterioso fetal. Fetos no 3º trimestre de gestação, com ou sem fatores de risco para anormalidades cardíacas, foram avaliados por Doppler ecocardiografia com esse propósito. O grupo de estudo foi composto por 46 fetos hígidos com fluxo ductal dentro dos limites da normalidade de mães que vinham em uso habitual de alimentos ricos em polifenóis após 28 semanas de gestação e consentiram em participar do estudo. Um grupo controle de 26 fetos

hígidos no 3º trimestre gestacional de mães sem nenhuma anormalidade foi também avaliado. Nesse grupo, utilizado para comparação, não foi realizada intervenção dietética. Em ambos os grupos não havia relato de uso materno de medicamentos contendo AINES e/ou esteroides ou uso de outras drogas lícitas ou ilícitas durante o 3º trimestre de gestação, assim como a presença de doença materna aguda ou crônica.

### Avaliação dietética e intervenção

Todas as gestantes foram submetidas, após consentimento informado, a um detalhado Questionário de Frequência Alimentar (QFA) baseando-se no período total da gestação. No caso de alimentos que não foram consumidos durante todo período gestacional, foi feita uma estimativa do consumo diário do alimento. Essa estimativa foi realizada através da multiplicação da porção relatada, pela frequência de consumo, e dividida pelo número de dias da unidade de tempo (dia, semana, mês ou ano). O ano foi contabilizado como o total de dias da gestação. A quantidade do consumo alimentar, durante a aplicação dos inquéritos, foi aferida por meio de medidas caseiras e estimada por fotos<sup>5</sup>.

A quantificação dos polifenóis totais na dieta materna foi realizada através de um QFA validado em gestantes<sup>4</sup>. O QFA apresenta uma lista de 52 alimentos ricos em polifenóis, onde se considerou alimento rico em polifenol aquele que estava acima do percentil 75, ou seja, com pelo menos 30 mg de polifenol por 100 g de alimento, conforme estabelecido pelo banco de dados America<sup>6</sup>, que apresenta as subclasses e o conteúdo de flavonoides de 385 alimentos, e do banco de dados francês<sup>7</sup>, que contém mais de 300 alimentos cadastrados, com os valores de polifenóis totais e de suas diversas subclasses para cada alimento. Os resultados de polifenóis totais encontrados nos questionários alimentares foram descritos em miligramas (mg).

A quantificação de polifenóis totais da bebida chimarrão (infusão da erva mate *Ilex paraguariensis*), por não estar presente nas tabelas americana e francesa, foi realizada em laboratório através do ensaio físico-químico *Official Methods of AOAC International 18th edition*. Para a análise foi utilizada uma concentração de 47,4% em uma temperatura de 80°C. Essa concentração de erva e temperatura de água foi assim definida para reproduzir a forma de consumo dessa bebida na população do sul do Brasil<sup>8</sup>.

Após a aplicação do QFA, na primeira entrevista, as gestantes do grupo intervenção foram orientadas a evitar o consumo de alimentos com alto teor de polifenóis, ou seja, alimentos com concentração acima de 30 mg de polifenol por 100 g de alimento, conforme listados no banco de dados americano<sup>6</sup>.

Após duas semanas, no mesmo dia da reavaliação ecocardiográfica fetal, as gestantes responderam novamente ao QFA, e a quantidade de polifenóis totais ingerida nesse período foi novamente calculada. Na reavaliação todas as gestantes foram orientadas a fazer restrição alimentar até o final da gestação, e diferentes alimentos pobres em polifenóis, ou seja, os alimentos com uma concentração

inferior a 30 mg de polifenóis por 100 g de alimento (abaixo do percentil 25) foram sugeridos para substituir os micronutrientes essenciais na gestação, que estão presentes nos alimentos ricos em polifenóis.

As 26 gestantes do grupo controle, no qual não foi realizada intervenção dietética, responderam ao mesmo questionário após realização do primeiro ecocardiograma fetal e após duas semanas de seguimento, momento em que foi realizado o exame de reavaliação Dopplerecardiográfica.

#### Avaliação da dinâmica ductal

O ecocardiograma fetal completo com Doppler e mapeamento de fluxo em cores foi realizado em todos os pacientes, sendo realizada a análise sequencial segmentar do coração fetal, definindo o *situs*, as conexões atrioventriculares e ventriculoarteriais. Foram estudadas as imagens padronizadas, incluindo os arcos aórtico e ductal. O estudo inicial do ducto arterioso foi realizado após ser obtida uma imagem adequada no plano sagital. Para a avaliação com o Doppler pulsado, o feixe de ultrassom é alinhado o mais paralelamente possível com a orientação do fluxo ao Doppler colorido, em um ângulo menor do que 30°, não sendo usada a correção de ângulo. A amostra volume é posicionada na desembocadura do canal arterial com a aorta descendente.

Avaliaram-se as Velocidades Ductais Sistólicas e Diastólicas (VDS,VDD), o Índice de Pulsatilidade (IP) e a razão dos diâmetros dos Ventrículos Direito e Esquerdo (VD/VE).

Foram avaliados o pico de VDS, o pico de VDD, o IP, obtido pela razão VD/VE<sup>9</sup>. Considerando que o IP é independente da idade gestacional, esse parâmetro foi considerado como critério maior para descartar o diagnóstico de contração prematura do ducto arterioso fetal<sup>10</sup>.

Nos fetos do grupo intervenção, um ecocardiograma fetal controle foi realizado no mesmo dia da reavaliação nutricional (após o período mínimo de duas semanas), para avaliar o efeito da intervenção dietética materna sobre a dinâmica do fluxo do ducto arterioso fetal e da razão VD/VE.

Nas 26 gestantes do grupo controle, um ecocardiograma fetal foi realizado no momento da primeira avaliação nutricional e após duas semanas, no mesmo dia da reavaliação dietética.

Para a realização do ecocardiograma fetal, foi utilizado um ecocardiógrafo marca General Electric modelo Vivid III Expert ou Vivid 5S, com capacidade para imagens bidimensionais de alta resolução, modo M, Doppler pulsado e contínuo e mapeamento de fluxo em cores, com transdutores convexo ou setorial multifrequenciais de 4 a 8 MHz. Todos os exames foram realizados por cardiologistas pediátricos com experiência em ecocardiografia fetal.

#### Análise estatística

Os dados numéricos foram apresentados com média  $\pm$  Desvio Padrão (DP). Para comparação dos parâmetros de fluxos ductais, dos índices de pulsatilidade e das razões VD/VE antes e após

suspensão das substâncias ricas em polifenóis. Foi utilizado o teste-t bicaudal de Student para amostras pareadas e para comparação da quantidade de ingestão materna de polifenóis foi aplicado o teste de Wilcoxon. O nível de significância de 0,05 foi utilizado para todos os testes estatísticos. O tamanho da amostra foi estabelecido considerando-se, *a priori*, um erro tipo alfa de 5% e um erro tipo beta de 10%.

## Resultados

O consumo materno diário de alimentos ricos em polifenóis foi documentado em todos os casos e controles. Nenhum paciente avaliado neste estudo apresentava história de consumo de AINES.

No grupo intervenção, a idade materna média foi de  $33 \pm 2$  semanas e a média do consumo materno diário de polifenóis foi 1.277 mg/dia. Após orientação dietética de restrição dos alimentos ricos em polifenóis, o consumo médio diário de polifenóis caiu para 126 mg/dia ( $p = 0,0001$ ) (Figura 1).

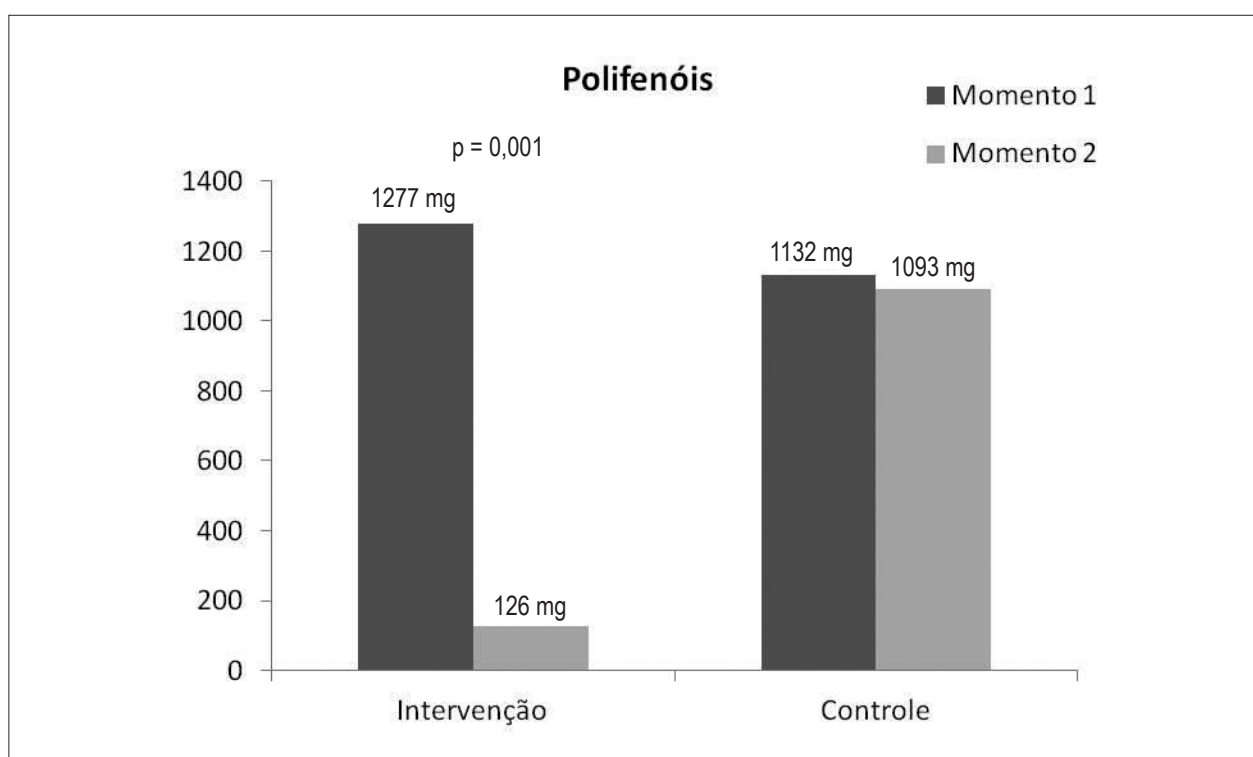
A reavaliação ecocardiográfica decorrido o período de duas semanas evidenciou diminuições significativas na VSD, VDD e na relação VD/VE, assim como um aumento no IP do ducto (Figura 2). Foi observada redução da média das velocidades sistólica ( $1,2 \pm 0,4$  m/s [ $0,7-1,6$ ] para  $0,9 \pm 0,3$  m/s [ $0,6-1,3$ ],  $p = 0,018$ ) (Figura 3) e da média das velocidades diastólica ( $0,21 \pm 0,09$  m/s [ $0,15-0,32$ ] para  $0,18 \pm 0,06$  m/s [ $0,11-0,25$ ],  $p = 0,016$ ) (Figura 4). Houve aumento da média dos IP ( $2,2 \pm 0,03$  [ $2,0-2,7$ ] para  $2,4 \pm 0,4$  [ $2,2-2,9$ ],  $p = 0,04$ ) (Figura 5) e diminuição da média das razões VD/VE ( $1,3 \pm 0,2$  [ $0,9-1,4$ ] para  $1,1 \pm 0,2$  [ $0,8-1,3$ ] ( $p = 0,004$ ) (Figura 6).

No grupo controle, a IG média foi de  $32 \pm 4$  semanas, e não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa nas variáveis analisadas na reavaliação após o período de duas semanas. O consumo materno de polifenóis diário de alimentos ricos em polifenóis foi 1192 mg/dia no momento basal e 1.093 mg/dia na reavaliação (Figura 1), a média das velocidades sistólicas  $1,3 \pm 0,3$  m/s na primeira avaliação e  $1,4 \pm 0,4$  m/s no segundo exame (Figura 3), a média das velocidades diastólicas  $0,2 \pm 0,1$  m/s no primeiro exame e  $0,22 \pm 0,1$  m/s no segundo (Figura 4), o IP do ducto  $2,2 \pm 0,2$  no estágio basal e  $2,3 \pm 0,4$  na reavaliação (Figura 5) e a média das relações VD/VE  $1,2 \pm 0,3$  no momento inicial e  $1,3 \pm 0,2$  no momento final (Figura 6).

## Discussão

Este estudo demonstra que, em fetos normais, da mesma forma como já descrito em fetos com contração ductal, a intervenção dietética dirigida à restrição da ingesta de alimentos ricos em polifenóis por gestantes no 3º trimestre melhora a dinâmica do fluxo no ducto arterioso fetal e diminui o tamanho do ventrículo direito.

São bem conhecidos os efeitos da contração ductal sobre a hemodinâmica fetal, usualmente acarretando sobrecarga ventricular direita, regurgitação tricúspide de variados graus e especialmente aumentando o risco de hipertensão pulmonar no período neonatal, situação clínica potencialmente grave e por vezes até fatal<sup>11,12</sup>.



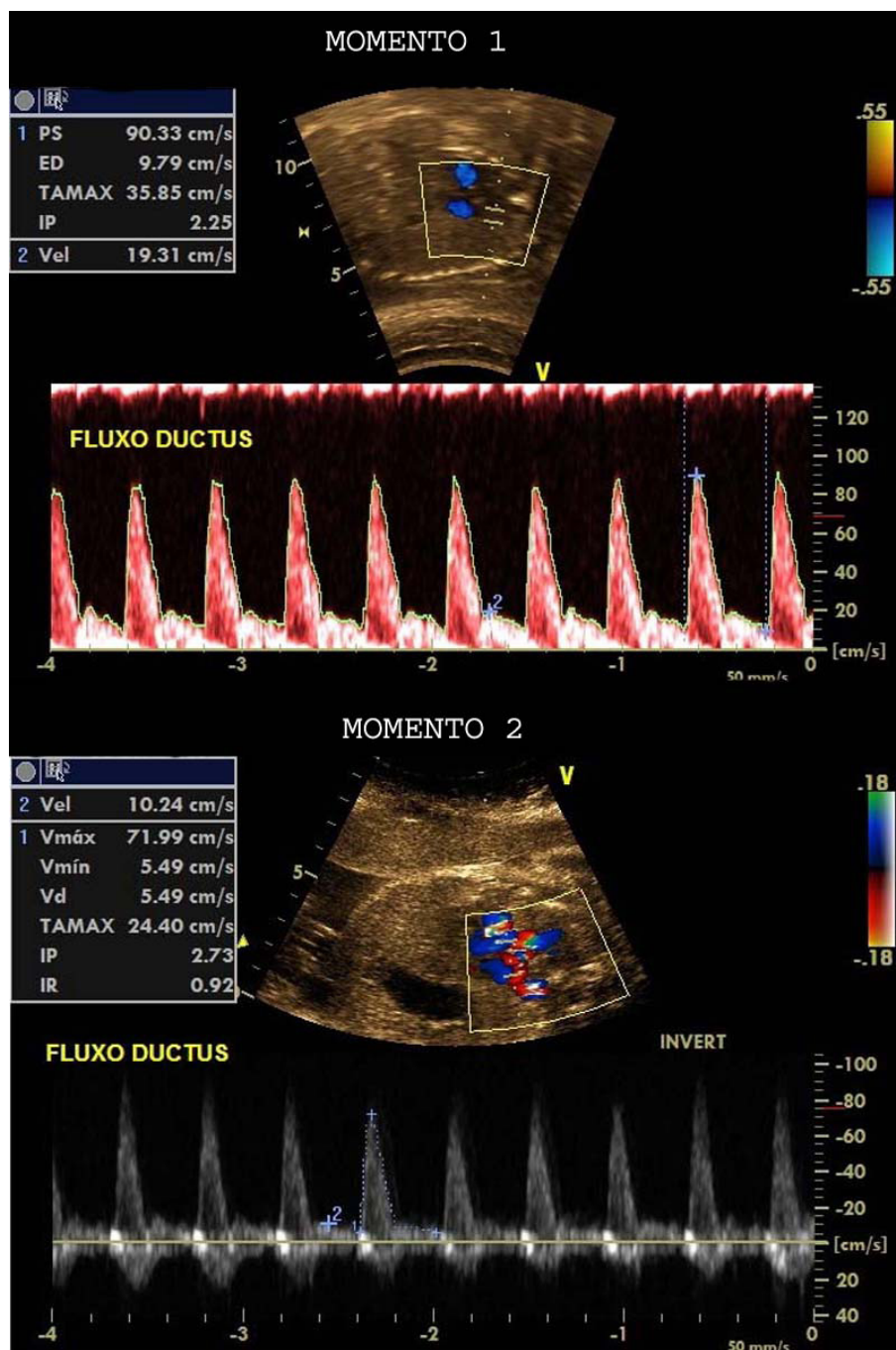
**Figura 1** – Avaliação da média do consumo materno diário de polifenóis através da aplicação do questionário de frequência alimentar antes (Momento 1) e após (Momento 2) dos grupos intervenção e controle.

A etiologia mais conhecida, já há quase três décadas, para a constrição do ducto arterioso, é o consumo materno de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides no terceiro trimestre da gestação. Esse efeito dos anti-inflamatórios sobre o ducto decorre da inibição da rota metabólica da prostaglandina, especialmente da ciclooxigenase-2, impedindo a transformação do ácido aracldônico em prostaglandina<sup>13-15</sup>.

A análise da literatura sobre o mecanismo das ações antioxidantes e anti-inflamatórias dos polifenóis, benéficos a tão grande parcela da população, pelas evidências científicas de seus efeitos etnomedicinais, mostra que um grande número de moléculas derivadas de alimentos funcionais e plantas tem sido isolado e mesmo introduzido com sucesso na indústria farmacêutica internacional<sup>16,17</sup>. Já foram demonstrados de forma inequívoca que os polifenóis diminuem o estresse oxidativo (inclusive na gestação)<sup>18</sup>, os níveis de colesterol e triglicerídios plasmáticos<sup>19</sup>, a pressão arterial<sup>20-22</sup>, as consequências da hipersecreção gástrica<sup>23</sup>, o desenvolvimento de algumas neoplasias<sup>24-27</sup> e de aterosclerose<sup>28,29</sup>, as manifestações do envelhecimento<sup>30</sup> e da doença de Alzheimer<sup>31,32</sup>, além de diversos outros agravos à saúde. Polifenóis como a quercetina e o kempferol, entre tantos outros, presentes em inúmeros alimentos, tiveram sua atividade anti-inflamatória

e antinociceptiva mensuradas, tendo sido demonstrados efeitos tão ou mais potentes que os da indometacina<sup>33-35</sup>, dependentes da inibição da modulação do ácido aracldônico e a consequente síntese das prostaglandinas, especialmente E-2, responsável pela patência do ducto arterioso fetal. Por isso, parece óbvio que esse mesmo mecanismo seja o responsável pelo único efeito deletério conhecido dessas substâncias e dos alimentos em que elas estejam presentes em maior concentração, a constrição ductal observada após a ingestão materna de alimentos ricos em polifenóis no terceiro trimestre da gestação. Os alimentos mais ricos em compostos polifenólicos são o chimarrão, o chá preto, o chá verde e outros chás caseiros, o chocolate amargo, o café preto, a uva, a laranja, a bergamota, as frutas vermelhas, o azeite de oliva e outros, também de consumo habitual<sup>6</sup>. Vários trabalhos experimentais e clínicos já demonstraram a relação causal entre polifenóis e alterações do fluxo ductal, assim como maiores velocidades do fluxo no ducto e maior diâmetro ventricular direito em fetos normais expostos a dietas mais ricas em polifenóis<sup>2,3,36,37</sup>.

A hipótese conceitual do presente estudo foi de que as VDS e VDD diminuiriam e o IP aumentaria, ao mesmo tempo que a relação entre os VD/VE mostraria redução em fetos normais submetidos a uma dieta orientada no sentido de diminuir a ingestão de alimentos ricos em polifenóis



**Figura 2** - Achados Dopplerecardiográficos em um feto de 29 semanas antes e duas semanas após intervenção dietética para restrição de alimentos ricos em polifenóis. Observa-se diminuição das velocidades sistólica (de 0,93 m/s para 0,71 m/s) e diastólica (de 0,19 m/s para 0,10 m/s), assim como aumento do índice de pulsatilidade (de 2,25 para 2,73) no ducto arterioso.

para níveis abaixo do percentil 25 da média de ingesta populacional na gestação, já estabelecida previamente<sup>4</sup>, em comparação com um grupo controle em que nenhuma intervenção nutricional fosse realizada. Como já mencionado, a fundamentação para sua formulação foi baseada nos conhecimentos construídos ao

longo dessa linha de pesquisa, e de forma muito especial com a demonstração de reversão dos efeitos constritivos do ducto após a restrição da ingestão materna de polifenóis<sup>1</sup>. Sendo a constrição ductal um fenômeno não categórico, tipo “sim ou não”, mas um espectro contínuo, com gravidade crescente proporcional às manifestações clínicas

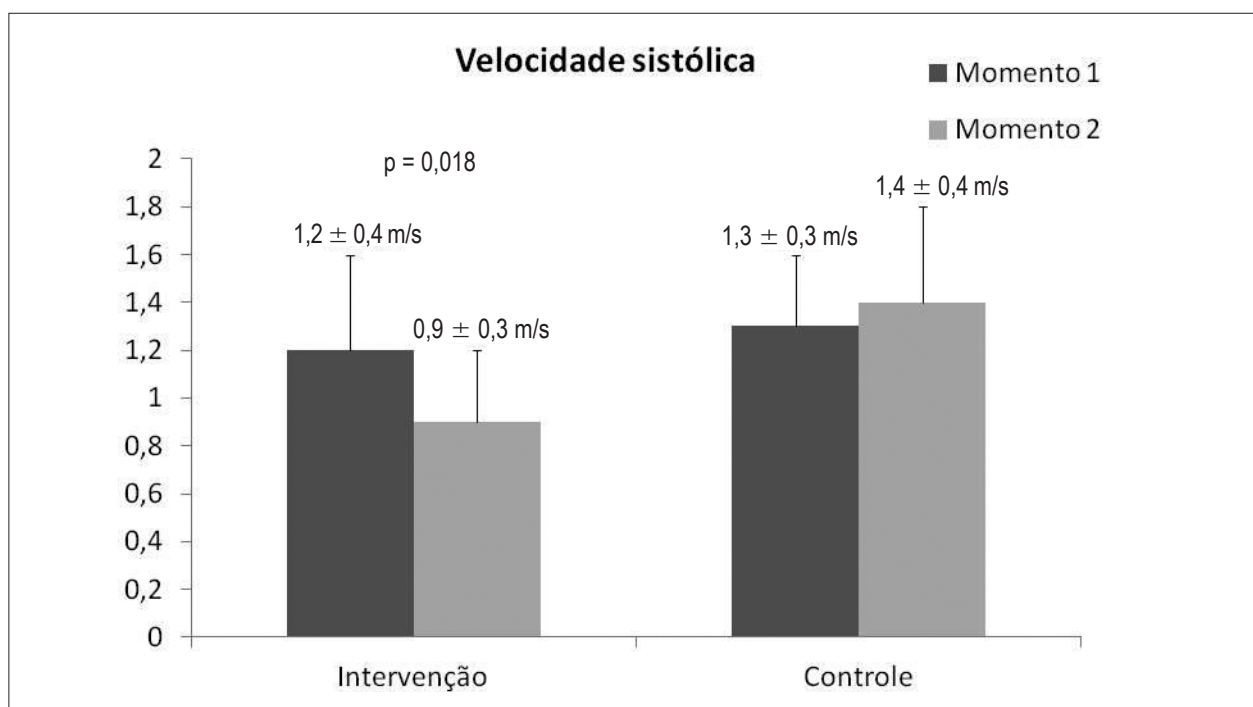


Figura 3 - Comportamento das velocidades ductais sistólicas antes (Momento 1) e após (Momento 2) dos grupos intervenção e controle.

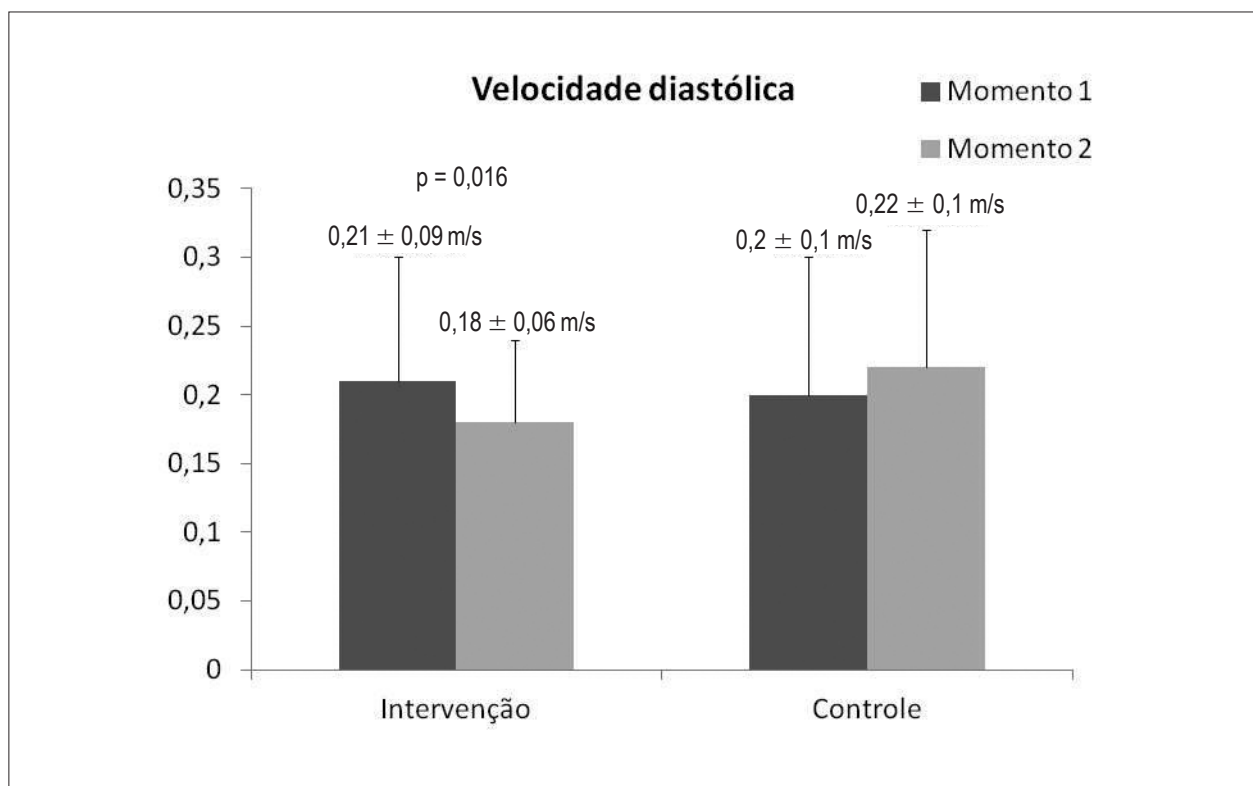


Figura 4 - Comportamento das velocidades ductais diastólicas antes (Momento 1) e após (Momento 2) dos grupos intervenção e controle.

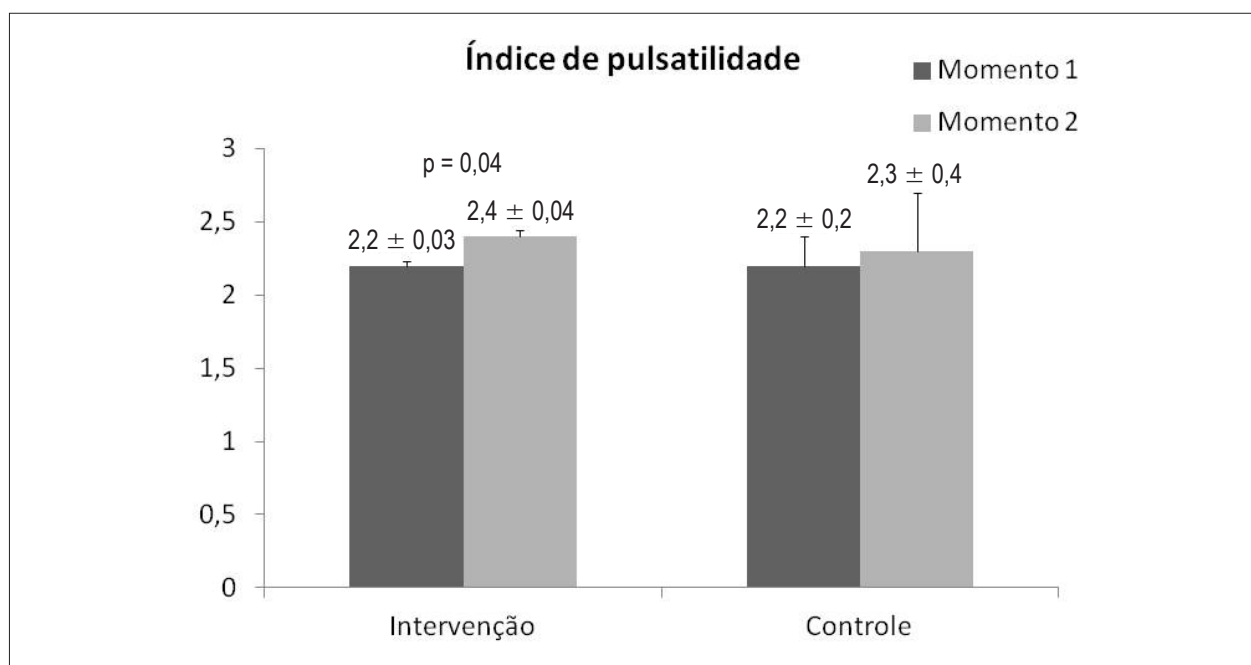


Figura 5 - Avaliação dos índices de pulsatilidade (IP) antes (Momento 1) e após (Momento 2) dos grupos intervenção e controle.

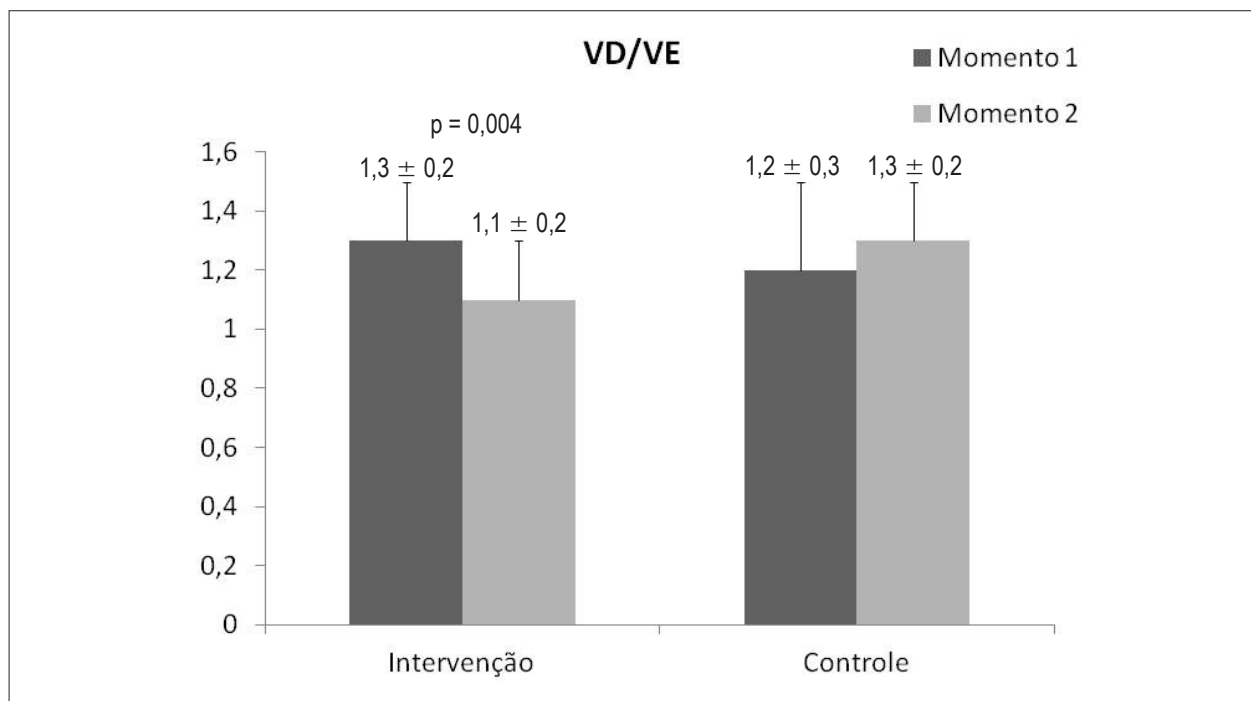


Figura 6 - Seguimento da razão dos diâmetros dos ventrículos direito e esquerdo (VD/VE) antes (Momento 1) e após (Momento 2) dos grupos intervenção e controle.

de sobrecarga ventricular direita, regurgitação tricúspide e/ou pulmonar e Dopplerecardiográficas de aumento das velocidades sistólica e principalmente diastólica do fluxo ductal, assim como de diminuição do seu índice

de pulsatilidade, parece lógico considerar que alterações iniciais, mesmo que ainda não preenchendo os critérios clássicos de constrição, podem evoluir para formas mais graves, ultrapassando os pontos de corte diagnósticos já

estabelecidos. Por isso, a amostra deste trabalho foi constituída de fetos da população geral, com exclusão daqueles que já tivessem diagnóstico de constrição ductal, de forma a demonstrar como a orientação nutricional pode diminuir o risco potencial para o desenvolvimento da doença.

O delineamento do estudo foi de um ensaio clínico aberto, em que os fetos controles e os do grupo intervenção foram incluídos aleatoriamente e de forma sequencial não intencional, estando os examinadores cegados quanto à entrevista nutricional. Os resultados obtidos corroboraram integralmente a hipótese conceitual, tendo sido demonstrados todos os desfechos previstos em sua concepção.

O QFA é considerado o método mais prático, informativo e o mais utilizado para mensurar a dieta pregressa, pois tem a capacidade de classificar os indivíduos segundo seus padrões alimentares habituais, além de ser um instrumento de fácil aplicabilidade e baixo custo, o que viabiliza sua utilização em estudos populacionais<sup>38</sup>. Em 1973, o QFA foi recomendado entre os métodos de avaliação dietética pela *American Public Health Association*<sup>39</sup>.

A adesão à dieta pelas gestantes que participaram desse estudo, reduzindo a ingestão diária de alimentos específicos com alto conteúdo de polifenóis após orientação nutricional para uma quantidade bastante inferior<sup>6</sup>, aponta para a viabilidade de estabelecer hábitos alimentares com baixo consumo dessas substâncias. Estamos obviamente cientes de que é muito difícil retirar totalmente os polifenóis ao tentarmos estabelecer uma dieta saudável, mas o objetivo de melhorar a dinâmica do fluxo ductal em nossos pacientes, no entanto, foi alcançado com a orientação da dieta prescrita. Uma vez que muitos alimentos substitutos com pequenas quantidades de polifenóis estão amplamente disponíveis, as necessidades nutricionais do período gestacional podem ser mantidas.

Outros estudos nessa linha de investigação estão em andamento, tais como um registro multicêntrico internacional, uma avaliação da associação de hipertensão pulmonar neonatal com o maior consumo materno de polifenóis no terceiro trimestre, um estudo relacionando os níveis de prostaglandina circulante materna com o consumo e a excreção de polifenóis pelas gestantes e trabalhos experimentais com modelos em fetos de ratas e ovelhas sobre os mecanismos da constrição

ductal e suas relações com a cascata inflamatória, o estresse oxidativo e os níveis de polifenóis.

A pirâmide de evidências já acumuladas até o momento impõe, no mínimo, uma nota de cuidado em relação ao consumo pelas gestantes de alimentos com altas concentrações de polifenóis.

## Conclusão

Em conclusão, este estudo demonstra que a intervenção na dieta materna no 3º trimestre gestacional, restringindo a ingestão de alimentos ricos em polifenóis por um período maior ou igual a duas semanas, resulta em melhora da dinâmica do fluxo do ducto arterioso fetal e reduz as dimensões do ventrículo direito. Esse novo conhecimento pode influenciar a monitorização e orientação obstétricas dos hábitos alimentares das gestantes no final da gravidez.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Zielinsky P, Piccoli Jr. AL, Vian I, Naujorks AA, Nicoloso LH; Obtenção de dados: Zielinsky P, Piccoli Jr. AL, Vian I, Zílio AM, Nicoloso LH, Barbisan CW, Busato S, Lopes M, Klein C; Análise estatística: Zielinsky P, Naujorks AA; Obtenção de financiamento: Zielinsky P; Redação do manuscrito: Zielinsky P, Piccoli Jr. AL, Vian I, Zílio AM, Barbisan CW, Busato S, Lopes M, Klein C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Zielinsky P, Piccoli Jr. AL, Vian I, Naujorks AA, Nicoloso LH, Lopes M.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERGS, Capes e CNPq.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

**Este artigo foi premiado no 67º Congresso Brasileiro de Cardiologia.**

## Referências

1. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Vian I, Bender L, et al. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: an open clinical trial. *J Perinatol*. 2012;32(8):574-9.
2. Zielinsky P, Manica JL, Piccoli AL Jr, Areias JC, Nicoloso LH, Menezes HS, et al. Experimental study of the role of maternal consumption of green tea, mate tea and grape juice on fetal ductal constriction [oral poster]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(4):515.
3. Zielinsky P, Areias JC, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes HS, et al. Maternal ingestion of green tea, mate tea and grape juice cause fetal ductal constriction: an experimental study. In: 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Association for European Cardiology in the Young (AEPY), 2007, Warsaw, Polonia. *Cardiology in the young*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. v. 17. p. 54.

4. Vian I, Zielinsky P, Zilio A, Mello A, Lazzeri B, Oliveira A, et al. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire for Consumption of Polyphenol-Rich Foods in Pregnant Women. *Matern Child Nutr.* 2013 Jan 15. [Epub ahead of print].
5. Vitolo MR, Gama CM, Bortolini GA, Campagnolo PD, Drachler Mde L. Some risk factors associated with overweight, stunting and wasting among children under 5 years old. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(3):251-7.
6. U.S. Department of Agriculture. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release. [Access in 2012 Dec 13]. Available from: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Flav/Flav02-1.pdf>.
7. Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, et al. Phenol-explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford).* 2010;2010:bap024.
8. Kummer CI, Moura MS, Almeida RM. Erva mate [on line]. [Acesso em 2012 Dez 13]. Disponível em: <http://www.projetos.unijui.edu.br>.
9. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, Sharif DS, Wasserstrum N, Martin C. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1987;75(2):406-12.
10. Mielke G, Benda N. Blood flow velocity waveforms of the fetal pulmonary artery and the ductus arteriosus: reference ranges from 13 weeks to term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;(3):213-8.
11. Gewillig M, Brown SC, De Catte L, Debeer A, Eyskens B, Cossey V, et al. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *Eur Heart J.* 2009;30(12):1530-6.
12. Soslow JH, Friedberg MK, Silverman NH. Idiopathic premature closure of the ductus arteriosus: an indication for early delivery. *Echocardiography.* 2008;25(6):650-2.
13. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824-9.
14. Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, Nakanishi T, Momma K. Constriction of the ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 in near-term and preterm fetal rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2006;79(1-2):34-42.
15. Takami T, Momma K, Imamura S. Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats. *Circ J.* 2005;69(3):354-8.
16. Akkol EK. New strategies for anti-inflammatory drug development. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics.* 2012;3:e118.
17. Sumner J. The natural history of medicinal plants. Portland: Timber Press; 2000.
18. Chen B, Tuuli MG, Longtine MS, Shin JS, Lawrence R, Inder T, et al. Pomegranate juice and punicalagin attenuate oxidative stress and apoptosis in human placenta and in human placental trophoblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(9):E1142-52.
19. Andújar I, Recio MC, Giner RM, Ríos JL. Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:906252.
20. Nogueira Lde P, Knibel MP, Torres MR, Nogueira Neto JF, Sanjuliani AF. Consumption of high-polyphenol dark chocolate improves endothelial function in individuals with stage 1 hypertension and excess body weight. *Int J Hypertens.* 2012;2012:147321.
21. Mathew AS, Capel-Williams GM, Berry SE, Hall WL. Acute effects of pomegranate extract on postprandial lipaemia, vascular function and blood pressure. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012;67(4):1351-7.
22. Hodgson JM, Woodman RJ, Puddey IB, Mulder T, Fuchs D, Croft KD. Short-term effects of polyphenol-rich black tea on blood pressure in men and women. *Food Funct.* 2013;4(1):111-5.
23. D'Argenio G, Mazzone G, Tuccillo C, Grandone I, Gravina AG, Graziani G, et al. Apple polyphenol extracts prevent aspirin-induced damage to the rat gastric mucosa. *Br J Nutr.* 2008;100(6):1228-36.
24. Khan HY, Zubair H, Ullah MF, Ahmad A, Hadi SM. A prooxidant mechanism for the anticancer and chemopreventive properties of plant polyphenols. *Curr Drug Targets.* 2012;13(14):1738-49.
25. Hadi SM, Bhat SH, Azmi AS, Hanif S, Shamim U, Ullah MF. Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols: a putative mechanism for anticancer properties. *Semin Cancer Biol.* 2007;17(5):370-6.
26. Malik A, Azam S, Hadi N, Hadi SM. DNA degradation by water extract of green tea in the presence of copper ions: implications for anticancer properties. *Phytother Res.* 2003;17(4):358-63.
27. Hadi SM, Asad SF, Singh S, Ahmad A. Putative mechanism for anticancer and apoptosis-inducing properties of plant-derived polyphenolic compounds. *IUBMB Life.* 2000;50(3):167-71.
28. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A, et al. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur J Nutr.* 2013;52(3):1223-31.
29. Romain C, Gaillet S, Carillon J, Vide J, Ramos J, Izard JC, et al. Vineatrol and cardiovascular disease: beneficial effects of a vine-shoot phenolic extract in a hamster atherosclerosis model. *J Agric Food Chem.* 2012;60(44):11029-36.
30. Andrade JP, Assuncao M. Protective effects of chronic green tea consumption on age-related neurodegeneration. *Curr Pharm Des.* 2012;18(1):4-14.
31. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, Quintana M, Corella D, Pintó X, et al. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):773-82.
32. Pasinetti GM, Wang J, Marambaud P, Ferruzzi M, Gregor P, Knable LA, et al. Neuroprotective and metabolic effects of resveratrol: therapeutic implications for Huntington's disease and other neurodegenerative disorders. *Exp Neurol.* 2011;232(1):1-6.
33. Sadhu SK, Okuyama E, Fujimoto H, Ishibashi M, Yesilada E. Prostaglandin inhibitory and antioxidant components of *Cistus laurifolius*, a Turkish medicinal plant. *J Ethnopharmacol.* 2006;108(3):371-8.
34. Kupeli E, Yesilada E. Flavonoids with anti-inflammatory and antinociceptive activity from *Cistus laurifolius* L. leaves through bioassay-guided procedures. *J Ethnopharmacol.* 2007;112(3):524-30.
35. Kupeli E, Tatli I, Akdemir ZS, Yesilada E. Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on *Geranium pratense* subsp. *finitimum* and its phenolic compounds. *J Ethnopharmacol.* 2007;114(2):234-40.
36. Zielinsky P, Manica JL, Piccoli AL Jr., Nicoloso LH, Barra M, Alievi MM, et al. Fetal ductal constriction caused by maternal ingestion of green tea in late pregnancy: an experimental study. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):921-6.
37. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes H, Busato A, et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *J Perinatol.* 2009;(30):17-21.
38. Willett WC. Invited commentary: comparison of food frequency questionnaires. *Am J Epidemiol.* 1998;148(12):1157-9.
39. Zulkifli SN, Yu SM. The food frequency method for dietary assessment. *J Am Diet Assoc.* 1992;92(6):681-5.