HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia

Ana Carolina Alves de Andrade Silva

A SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO NA PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA: REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2022

Ana Carolina Alves de Andrade Silva

SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO NA PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Ginecologia e Obstetrícia

Orientadora: Dra. Cristina Kanecadan

São Paulo

2022

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/_____

Assinatura do Autor: _____

Silva, Ana Carolina Alves de Andrade

Suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclampsia: revisão de literatura / Ana Carolina Alves de Andrade Silva -- São Paulo, 2022.

29 f.

Orientador: Cristina Kanecadan

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Ginecologia e Obstetrícia) – Hospital do Servidor Público Municipal

1. Cálcio. 2. Prevenção. 3. Pré-eclampsia. I. Kanecadan, Cristina, orient. II. Hospital do Servidor Público Municipal. III. Título.

Ana Carolina Alves de Andrade Silva

SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO NA PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLAMPSIA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Ginecologia e Obstetrícia

Orientadora: Drª. Cristina Kanecadan

São Paulo, 03 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. .....

.....

Prof. Dr. .....

.....

Prof. Dr. ..... Conceito Final

..... _____

RESUMO

Introdução: A pré-eclampsia é uma doença hipertensiva da gravidez caracterizada por início da hipertensão a partir das 20 semanas de gestação, podendo estar associada ou não com proteinúria e/ou edema. Estudos apontam para a deficiência de cálcio na dieta como um fator contribuinte para a doença. Objetivos: Esta revisão teve como objetivo identificar, a partir de dados sobre aspectos fisiopatológicos e clínicos o cenário da pré-eclampsia atualmente no Brasil, registrando o uso do carbonato de cálcio como estratégia na prevenção da pré-eclampsia. Métodos: O estudo consiste em uma revisão sistemática qualitativa da literatura, realizado por meio de buscas nas bases e portais de dados: SciELO, LILACS-BVS, PubMed/Medline, Cochrane Library e Google acadêmico. Os termos de pesquisa incluíram: cálcio; prevenção; pré-eclampsia. No período de setembro de 2021 a junho de 2022. Resultados: A má adaptação placentária é o mecanismo fisiopatológico mais comumente aceito para a patogênese da doença. No entanto, a origem da pré-eclampsia é multifatorial e envolve também fatores nutricionais, incluindo distúrbios no metabolismo do cálcio, que estão mais significativamente associados ao baixo consumo desses micronutrientes. Conclusão: Estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que a suplementação de cálcio parece ser uma estratégia eficaz para reduzir a incidência e gravidade da doença. No entanto, são necessárias mais pesquisas para determinar a quantidade máxima de nutrientes a consumir e o momento ideal para iniciar a suplementação. A predominância de publicações sobre o tema em estudo voltadas para o efeito da suplementação de cálcio sugere a necessidade de mais pesquisas que verifiquem se os benefícios são os mesmos, seja o consumo de cálcio proveniente de fontes dietéticas ou de suplementos.

Palavras-chave: Cálcio. Prevenção. Pré-eclampsia.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a hypertensive disease of pregnancy characterized by the onset of hypertension after 20 weeks of gestation and may or may not be associated with proteinuria and/or edema. Studies point to calcium deficiency in the diet as a contributing factor to the disease. Objectives: This review aimed to identify, based on data on pathophysiological and clinical aspects, the scenario of preeclampsia currently in Brazil, recording the use of calcium carbonate as a strategy for prevention of preeclampsia. Methods: The study consists of a qualitative systematic review of the literature, carried out by means of searches in the databases and portals: SciELO, LILACS-BVS, PubMed/Medline, Cochrane Library and Google academic. Search terms included: calcium; prevention; pre-eclampsia. In the period from September 2021 to June 2022. Results: Placental maladaptation is the most accepted pathophysiological mechanism for the pathogenesis of the disease. However, the origin of preeclampsia is multifactorial and involves nutritional factors, including disturbances in calcium metabolism, which are most significantly associated with low micronutrient intake. Conclusion: Clinical and epidemiological studies suggest that calcium supplementation is an effective strategy to reduce the incidence and severity of the disease. However, further research is needed to determine the maximum amount of nutrients to consume and the optimal time to start supplementation. The predominance of publications on the topic under study focused on the effect of calcium supplementation suggests the need for research to see if the benefits are the same whether calcium is consumed from dietary sources or supplements.

Keywords: Calcium. Prevention. Preeclampsia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS 4
2.1 Objetivo geral 4
2.2 Objetivos específicos 4

3 MÉTODO 5

4 DISCUSSÃO 7
4.1Aspectos Conceituais e Epidemiológicos de Pré-Eclampsia 7
4.2 Aspectos fisiopatológicos da Pré-Eclampsia 8
4.3 Fatores de risco e predição ao desenvolvimento da pré-Eclampsia 9
4.4 O cálcio 12
4.4.1 Relação Cálcio x Pré-Eclampsia 12
4.4.2 Uso do carbonato de cálcio como estratégia na prevenção da Pré-Eclampsia 15

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 19

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclampsia (PE) é uma doença específica da gravidez, de natureza multifatorial, definida como hipertensão que surge após a vigésima semana de gestação, com uma ou mais características de início recente, podendo incluir proteinúria significativa e edemas. Na sua forma grave, a gestante apresenta níveis pressóricos elevados, pressão arterial sistólica > 160 mmHg ou diastólica 110 mmHg, e quando não identificada e tratada, pode evoluir para disfunção orgânica materna, como insuficiência renal, envolvimento hepático, complicações neurológicas ou hematológicas.[1,2,3]

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa síndrome ainda não foram totalmente elucidados, porém, a hipótese mais consensual é que o foco patogênico seja a placenta, o que corrobora com essa teoria é o fato de que o único tratamento definitivo da PE é o parto. Assim, de acordo com esse conceito, a base desse distúrbio será a hipoperfusão ou isquemia da placenta. Em uma minoria de casos, esta patologia resulta de alterações vasculares pré-existentes (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica), doenças do tecido conjuntivo, gestações múltiplas ou massa placentária aumentada. No entanto, a maioria das mulheres grávidas que desenvolvem esta condição patológica são saudáveis até então, e o mecanismo explicativo é uma placentação superficial, com uma incapacidade acentuada de invasão vascular pelo trofoblasto. Por volta de 20 semanas de gestação, os ramos terminais da artéria uterina (artérias espiraladas) sofrem uma mudança morfológica notável, que consiste no fato de que as paredes antes finas são substituídas por tecido muscular, um vaso flácido com elasticidade suficiente para absorver grandes aumentos na pressão arterial. Esta hipótese sugere que nesta síndrome a invasão é incompleta e que os vasos permanecem com tecido muscular com propriedades vasoconstritoras responsáveis pela isquemia e, portanto, pela ocorrência de patologia hipertensiva. Na base dessa remodelação precária parece estar uma alteração na expressão de moléculas de adesão produzidas pelas células citotrofoblásticas.[23]

Outros autores sugerem que o mecanismo envolvido parece ser uma alteração na resposta imune. O antígeno G humano, expresso no tecido placentário da gravidez normal, medeia a resposta imune materna à placentação. Uma gestante diagnosticada com PE demonstrou ter expressão reduzida desse antígeno,

aparentemente reduzindo a tolerância materna à placentação. Um aumento nas citocinas inflamatórias, células NK e ativação de neutrófilos também foi observado.[2]

Considerando que o único tratamento definitivo desta síndrome é o parto, todas as medidas diagnósticas, terapêuticas e profiláticas devem ser colocadas em prática desde cedo para, por um lado, prolongar o período de gestação maximizando a maturação pulmonar fetal e minimizando o risco materno.[4]

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), quase um quarto das mortes maternas na América Latina estão relacionadas a distúrbios hipertensivos na gravidez. Entre os distúrbios hipertensivos, a pré-eclampsia e a eclampsia têm o maior impacto na morbidade e mortalidade materno-infantil, entretanto, a maioria das mortes relacionadas à estas patologias poderiam ser evitadas se as mulheres recebessem cuidados em tempo hábil e eficazes, prestados de acordo com os padrões baseados em evidências.[4,5]

No Brasil estima-se que a incidência de PE seja de 1,5%[5], mas esses dados são provavelmente subestimados de acordo com as regiões. Em áreas com maiores níveis socioeconômicos e culturais a prevalência de eclampsia foi de 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto em regiões menos favorecidas esta prevalência se eleva em oito vezes com razão de morte materna correspondente a 22%.[6]

A cada ano, estima-se que o Brasil gaste mais de 14 milhões de dólares com custos diretos relacionados ao tratamento da PE. Na tentativa de prevenir esta patologia, várias intervenções profiláticas têm sido estudadas e sugeridas objetivando retardar a apresentação clínica da PE ou, até mesmo, reduzir sua gravidade. Diversos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar estratégias efetivas para reduzir tanto a incidência como a gravidade da pré-eclampsia.[7]

Dentre as intervenções estudadas e sugeridas, incluem dieta hipoprotéica, dieta hipossódica, repouso da gestante, atividade física, suplementação de zinco, cálcio, magnésio, ácido fólico, vitaminas antioxidantes (C e E), óleo de peixe, aspirina, heparina, bem como controle das hipertensas crônicas.[8,9]

São considerados efetivos e recomendáveis, na prática clínica no Brasil, para prevenção da PE, apenas a suplementação de cálcio e prescrição de aspirina. A suplementação com cálcio, na forma de carbonato em doses que variam entre 1.000-2.000 mg/dia e o uso de pequenas doses de aspirina, 50 a 150 mg/dia para

grupos de risco são as únicas alternativas que mostraram algum grau de efetividade em ensaios clínicos randomizados.[9,10]

A suplementação precoce de cálcio tem sido estudada e apresentou resultados consistentes indicando um efeito benéfico da suplementação de micronutrientes na hipertensão gestacional e suas complicações. Uma meta análise recente mostrou que a suplementação de cálcio reduziu a incidência de pré-eclampsia em 78% nos grupos de baixo risco e 48% nos grupos de alto risco. O efeito protetor da suplementação foi mais pronunciado em pessoas com baixa ingestão de cálcio na dieta.[30]

Considerando o foco do presente trabalho, será detalhado o conhecimento atual sobre o uso do carbonato de cálcio na prevenção da pré-eclampsia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- ✓ Fazer uma revisão da literatura sobre o uso da suplementação de cálcio como medida preventiva na pré-eclampsia.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Identificar o cenário da pré-eclampsia atualmente no Brasil e no Mundo;
- ✓ Citar os aspectos clínicos, fisiopatológicos e preventivos da pré-eclampsia;
- ✓ Analisar evidências para o uso da suplementação de cálcio como estratégia na prevenção da pré-eclampsia.

3 MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão sistemática qualitativa da literatura, baseada na investigação de artigos relacionados ao tema aqui proposto, com objetivo de descrever o uso da suplementação de cálcio (na forma de carbonato de cálcio) na prevenção da pré-eclampsia. Durante a busca de dados, foi realizada uma apuração detalhada utilizando a base de dados: PubMed (MEDLINE), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) - BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Cochrane Library e Google Acadêmico. Os termos de pesquisa incluíram: cálcio; prevenção; pré-eclampsia.

Na elaboração deste estudo utilizou-se as seguintes etapas: delimitação do tema e o estabelecimento da questão de pesquisa; pesquisa da literatura; determinação dos critérios de inclusão e exclusão; indicação das informações a serem retiradas dos artigos escolhidos; avaliação dos estudos que se enquadrem na revisão sistemática.

Para a escolha dos artigos nas bases de dados acima mencionadas, realizou-se uma leitura prévia de artigos que abordem a temática, com o objetivo de escolher os descritores. Os critérios de inclusão para este trabalho foram: artigos e revistas originais, nos idiomas português e inglês, publicadas no período de 2017 a 2021, possuindo relevância temática e tomando por base compreender artigos com informações atuais sobre o tema e que estivesse disponível na integra gratuitamente na internet ou no acervo da biblioteca da instituição onde este estudo foi realizado.

Depois dessa seleção fez-se a leitura por completo dos artigos escolhidos, e posteriormente realizado a análise crítica desses artigos.

Na PubMed (MEDLINE), com o uso dos descritores acima relacionados, os filtros de inclusão foram: texto completo, ensaios clínicos, meta-análises, revisão sistemática, revisão e estudos clínicos randomizados, publicações realizadas entre os anos de 2017 a 2022, foram encontrados 28 estudos.

Na BVS/LILACS, usando os mesmos descritores, mas incluindo estudos de guia de prática clínica, estudos de rastreamento, estudos diagnósticos, estudos que envolvem fatores de risco e revisão sistemática da literatura, foram encontrados cinco estudos, no período entre 2017 a 2022.

Na base de dados da Cochrane Library, foram encontrados 24 ensaios clínicos publicados entre 2019 a 2022.

No período entre 2017 a 2022, na base de dados Scielo (Scientific Eletronic Library Online) identificou-se somente três artigos.

Com o objetivo de identificar artigos nacionais, utilizou-se também a base do Google Acadêmico, no filtro de busca, o período foi restrito aos anos de 2021 e 2022, e foram encontradas 193 publicações.

Devido a necessidade de abrangência e relevância do tema, todos os artigos que tratavam da suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclampsia foram incluídos.

Foram critérios de exclusão os artigos que havia duplicidade nas bases de dados acima relacionadas, aqueles que não poderiam ser acessados na sua íntegra, os que precisam ser pagos e os artigos que não apresentavam aplicabilidade na prática médica da especialidade.

Com bases nos critérios, dos artigos pesquisados, foram selecionados 25 artigos para a presente revisão integrativa.

Para o embasamento teórico desta pesquisa (conceito, epidemiologia, fisiopatológico e fatores de risco) da PE, foram selecionados artigos nas mesmas bases de dados, mas não se usou os critérios acima descritos, mas foram incluídos como referências, baseados nas suas importâncias literárias.

4 DISCUSSÃO

4.1 Aspectos Conceituais e Epidemiológicos de Pré-eclampsia

A gestação é um processo caracterizado por intensas transformações fisiológicas, que visam adaptar os sistemas à nova condição. Essas mudanças se iniciam na primeira semana e se prolongam até o final da gravidez, quando, após o parto, se inicia o processo de retorno às condições pré-gravídicas.[17]

As doenças hipertensivas da gravidez têm despertado grande interesse, não só por sua alta incidência mundial, mas também pelos inúmeros riscos que representam para a saúde da mãe e do filho durante e após a gravidez. Também é importante esclarecer que a taxa de mortalidade associada a tais transtornos não é desprezível, principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, os últimos dados revisados e disponíveis sobre mortalidade materna são de 2018. A razão de mortalidade materna para aquele ano foi de 56 óbitos por 100.000 nascidos vivos e com a PE respondendo por 20% dessas mortes e que ingestão de cálcio por mulheres em idade fértil é de aproximadamente 500mg/dia, ou seja, abaixo das recomendações atuais.[31]

A pré-eclampsia é caracterizada por hipertensão (Pressão Arterial Sistólica > 140 mmHg e diastólica > 90 mmHg) de início recente com manifestações maternas multissistêmicas (proteinúria, trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, iminência de eclampsia), fetais e placentárias (restrição do crescimento, alterações de Doppler) após 20 semanas de gestação.[11]

Segundo o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, o conceito atual de PE, mesmo na ausência de proteinúria (< 300mg em urina de 24 horas ou relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada de urina < 0,3) pode ser baseado na presença de sintomas neurológicos (cefaleia, escotomas e turvação visual), dor abdominal e alterações laboratoriais (plaquetopenia menor que 100.000/mm³, elevação de enzimas hepáticas em 2 vezes o normal e creatinina acima de 1,1 mg/dl ou dobro do basal).[3]

É necessário ressaltar que nas gestantes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) crônica que evoluem com descontrole dos níveis pressóricos

ou disfunções de órgãos alvos após a vigésima semana, considera-se nestes casos, o diagnóstico de PE sobreposta.[12]

Pré-eclampsia grave (PEG) é definida como a PE com níveis pressóricos elevados e persistentes (PAS persistente ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg). Na grande maioria das vezes, as gestantes com sinais ou sintomas de PEG têm enfermidade descompensada, podendo evoluir rapidamente para morbimortalidade materna e perinatal e os níveis de proteinúria não devem ser considerados critérios de gravidade na PE.[13]

A Federação Internacional recomenda como medidas de intervenção e preventivas na PE, que após a triagem no primeiro trimestre para EP prematuro, as mulheres identificadas como de alto risco devem receber profilaxia com aspirina começando em 11-14 $^{+6}$ semanas de gestação em uma dose de ~ 150mg a ser tomada todas as noites até 36 semanas de gestação, quando o parto ocorre, ou quando a EP é diagnosticada. A aspirina em baixas doses não deve ser prescrita para todas as mulheres grávidas. Em mulheres com baixa ingestão de cálcio (<800mg/dia), tanto a reposição de cálcio (≤1g de cálcio elementar/dia) quanto a suplementação de cálcio (1,5g-2g de cálcio elementar/dia) podem reduzir a carga de EP de início precoce e tardio.[23]

A PE afeta 5% a 7% de todas as mulheres grávidas, é responsável por mais de 70.000 mortes maternas e 500.000 mortes fetais em todo o mundo todos os anos[14], sendo a primeira causa de morte materna no Brasil e a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a principal causa de prematuridade eletiva em nosso país. A incidência apresenta variações entre países e etnias.[4,15]

4.2 Aspectos fisiopatológicos da Pré-Eclampsia

A PE é uma síndrome, de etiologia multifatorial, com graves repercussões maternas e fetais.[16] Alguns estudos comprovam o envolvimento do sistema imunológico materno nesta patologia, por mecanismos de má adaptação imunológica ao trofoblasto, em sua perfusão, resultando em hipóxia e ativação do sistema inflamatório materno, bem como aceleração de processos de apoptose celular, resultando em placentação anormal e desequilíbrio entre fatores pró-

angiogênicos que levam a ativação do sistema inflamatório materno, disfunção endotelial e limitação na vascularização placentária.[17]

A isquemia da circulação uteroplacentária leva a liberação de substâncias vasoativas na circulação da mãe, que provocam dando endotelial e uma série de mudanças na interface sangue-tecido, como agregação placentária, ativação do sistema de coagulação, aumento da permeabilidade dos vasos e vasoconstricção.[17,18]

Uma gravidez saudável está associada a uma elevação da taxa de filtração glomerular (TFG) em 40-60% em comparação com mulheres não grávidas devido a um aumento no fluxo plasmático renal (FPR).[19]

Durante a gestação, estas alterações fisiológicas são decorrentes de fatores vaso relaxantes que são derivados da placenta, da baixa responsividade vascular a vasoconstrictores (angiotensina I e II)[20]. Na pré-eclampsia, as alterações renais são resultantes de uma hipoperfusão glomerular, levando a alterações anatomopatológicas como a glomérulo endoteliose e esclerose focal, que se manifestam clinicamente com proteinúria e insuficiência renal.[21,22,23]

O cérebro pode ser afetado por isquemia, agravado por edema difuso, resultando em cefaleia, distúrbios visuais, convulsão (eclampsia) ou acidente vascular hemorrágico. Dessa forma a PE deve ser interpretada como doença crônica com o potencial de alterações funcionais de múltiplos órgãos e com uma gama de manifestações clínicas.[22]

4.3 Fatores de risco e predição ao desenvolvimento da pré-eclampsia

Já Ferreira et al.[32] evidencia em seu estudo que os fatores de risco para as SHG são primiparidade, hipertensão crônica, gravidez múltipla e idade > 40 anos. O mesmo autor ressalta que o Brasil ainda não dispõe de recursos financeiros suficientes para disponibilizar todos os testes preditivos no Sistema Único de Saúde em larga escala. Por isso, é importante considerar as características maternas e os fatores de risco durante as consultas de pré-natal, pois ambos são baratos e possuem bom valor preditivo, assim podem ser adotados pelo SUS, transformando a assistência ao pré-natal.

Na comparação entre a média de idade e as doenças pré-gestacionais, as mulheres que apresentam HAS antes da gestação têm maiores médias de idade (p=0,013). Ao comparar as médias de idade materna com as complicações durante a gestação é possível identificar que, estatisticamente, as mulheres que manifestaram PE (p=0,017) e DMG (p=0,026) apresentam maiores médias de idade. Ao avaliar a relação entre as complicações e a idade materna, identifica-se que a idade materna avançada apresenta relação estatística significativa somente com a PE (p=0,009).[44]

Os achados do estudo de Brito et al.[33] mostraram que a maior parte das participantes da pesquisa eram jovens de baixa renda e com união estável. Diante desses fatos os autores pontuam que é possível perceber que mesmo com a existência de programas de saúde voltados a assistência pré-natal, a diminuição dos riscos à gravidez e a melhoria nos indicadores de saúde materna e neonatal, ainda há muito para avançar.

Alves et al.[34] afirma que o grupo jovem, primigestas ou na vigência da segunda gestação, com poucos filhos, casadas, de cor branca, residentes na área urbana, com poucos anos de estudo, renda de dois salários-mínimos, desempregadas/do lar, que residem com famílias de quatro ou mais pessoa são consideradas de risco.

Quanto ao perfil de saúde, esse grupo de mulheres apresentam alto índice de doenças crônicas não transmissíveis, IMC elevado-sobrepeso e obesidade, com hábitos de saúde inadequados, que procuram raramente serviços de saúde, boa parte sem realizar planejamento familiar, na afirmativa de gestação atual não planejada.

Brito et al.[33] aponta que o número de consultas pré-natal pode ser sugerido como um fator agravante para as gestantes que apresentam risco para hipertensão gestacional, apresentando como evidência os resultados de sua pesquisa, por meio da qual foi possível verificar que para 119 (70%) prontuários das pacientes que realizaram mais de quatro consultas, só ocorreram 2 casos de eclampsia e 4 casos de síndrome HELLP (a palavra HELLP é uma abreviação do inglês que significa: H de hemólise (hemolytic anemia), EL enzimas hepáticas (elevated liver enzymes) e LP baixa contagem de plaquetas (low platelet count), que são as principais características da síndrome).

Considerar as características maternas e os fatores de risco para o desenvolvimento da pré-eclampsia é uma medida prática, barata e de fácil realização por todos os profissionais atuantes na Estratégia Saúde da Família, eficaz para identificar gestantes de alto risco para o desenvolvimento da doença e está associada a uma taxa de detecção de casos novos de até 35,0%.[35]

Em geral, a abordagem de triagem para pré-eclampsia investiga os fatores de risco clínico e as características maternas com o propósito de identificar mulheres com alto risco de desenvolver a pré-eclampsia. Entretanto, tal abordagem pode rastrear apenas 35,0% de todos os casos dessa doença e aproximadamente 40,0% de pré-eclampsia precoce, com 10,0% de taxa de falsos positivos.[35]

Preocupados com estes alarmantes índices de morbimortalidades materna e fetal, são necessários previsões e prevenção da PE, tentando-se identificar mulheres de alto risco e desenvolver medidas preventivas, seja ambientais ou farmacológicas. Para garantir estratégias no controle e identificação da PE, faz-se necessário medidas de controle da pressão arterial média (PAM) e índice de pulsatilidade da artéria uterina (UTPI).[23]

A previsão e prevenção da PE é um objetivo importante para a redução da morbimortalidade materna e fetal. Além das características clínicas podemos usar alguns métodos para predição: estudo Doppler das artérias uterinas com 24 semanas é o melhor fator preditivo de PE (índice de pulsatilidade alterado, acima do percentil 95 para idade gestacional, e/ou persistência da incisura protodiastólica bilateral das artérias uterinas). Sua maior utilidade é devido a seu alto valor preditivo negativo, gestantes com alto risco clínico para PE com Doppler indicando bom fluxo diastólico nas artérias uterinas após a 25ª semana, seu risco de desenvolver PE diminui.

Em gestantes de baixo risco para PE, não há necessidade da avaliação Doppler das artérias uterinas, visto que esse exame não é capaz de identificar risco aumentado nessa população de gestantes.[27]

Portanto, uma abordagem sistemática e metódica é recomendada para todas as gestantes com o objetivo de evitar omissões diagnósticas e, assim, futuras complicações materno-fetais.[36]

4.4 O cálcio

Atualmente, o cálcio é um dos suplementos nutricionais mais utilizados. Este mineral está envolvido em muitas funções de ativação e regulação. Sua concentração dentro e fora de uma célula ou organela é crítica para várias atividades neurais, bem como para a contração miocárdica e de outros músculos.[27]

As funções ativadoras e reguladoras críticas à vida são tão sensíveis às mudanças nas concentrações de cálcio que o organismo necessita de mecanismos robustos para manter a homeostase desse micronutriente. Assim, agindo como "segundo mensageiro", hormônios ou outras moléculas sinalizadoras iniciam processos regulatórios intracelulares e extracelulares quando esse pool de micronutrientes muda.[38]

Dada a sua importância, vários estudos desde a década de 1970 demonstraram os efeitos benéficos do cálcio e/ou produtos lácteos em diversas condições. Estes incluem: pressão alta, síndrome pré-menstrual, síndrome de resistência à insulina (síndrome metabólica), câncer de cólon, câncer de mama, cálculos renais, síndrome dos ovários policísticos, câncer de ovário, obesidade, envenenamento por chumbo, hipertensão para a idade gestacional, pré-eclampsia e diabetes.[39]

4.4.1 Relação Cálcio x Pré-Eclampsia

O cálcio tem sido o nutriente mais bem estudado em termos de sua relação com a pré-eclampsia e outros distúrbios hipertensivos relacionados à gravidez.[37] Investigações epidemiológicas revelam que a ingestão insuficiente de cálcio leva a um aumento na morbimortalidade durante a pré-eclampsia.[28] A pesquisa pioneira sobre a relação entre cálcio e pré-eclampsia remonta à década de 1980, quando Belizan[40], da Argentina, revisou o tema com um grupo de outros pesquisadores sul-americanos. Dados epidemiológicos sugerem maior incidência de pré-eclampsia e eclampsia em populações com baixa ingestão de cálcio. Essa associação não pode ser explicada apenas por fatores socioeconômicos, pois populações de baixa renda como Guatemala, Equador e Etiópia têm dietas baixas em calorias e proteínas, mas tradicionalmente contendo alimentos ricos em cálcio (“tortillas”).[41]

Esses achados foram posteriormente apoiados por outros estudos clínicos[42] e levaram à hipótese de que o aumento da ingestão de cálcio durante a gravidez reduz a incidência de hipertensão e pré-eclampsia em mulheres com baixa ingestão de cálcio. Depois, há as associações entre a pré-eclampsia e os seguintes fatores: hipocalciúria, diminuição da relação cálcio/creatinina urinária, hipocalcemia, diminuição das concentrações plasmáticas e de membrana de cálcio e consumo insuficiente de leite.[43]

Alguns autores acreditam que entre cálcio e pressão alta, a síntese de óxido nítrico diminui. A suplementação de cálcio está associada ao aumento das concentrações séricas de cálcio ionizado.[32] Mulheres com pré-eclampsia apresentaram níveis significativamente reduzidos desse marcador, essencial para a síntese endotelial de óxido nítrico e prostaciclina. Como o óxido nítrico é um vasodilatador (a vasodilatação é fisiológica durante a gravidez), sua deficiência causa vasoconstrição e consequente aumento da pressão arterial.[43]

Estudos epidemiológicos demonstraram uma diferença na incidência de pré-eclampsia entre diferentes regiões e etnias, sendo atribuído parte da responsabilidade às diferenças na dieta.[4,15] Esse fato é somado à teoria de que uma maior ingestão de cálcio durante a gestação pode reduzir a incidência de níveis pressóricos elevados e a pré-eclampsia em mulheres com baixa ingestão desse nutriente.[29]

Apesar dos estudos realizados e publicados desde a década de 1980 que sinalizaram efeitos benéficos e promissores da suplementação de cálcio na prevenção da PE, revisões sistemáticas mostraram que mais estudos clínicos randomizados precisam ser concluídos para comprovar o real impacto na redução da morbimortalidade perinatal, o que gerou discussão na comunidade acadêmica que estuda o assunto. A OMS passou a conduzir estudos e recomendações, publicando em 2012 diretrizes em que as gestantes com baixa ingestão de cálcio deveriam receber suplementação de 1,5 g a 2 gramas/dia.[45]

Um estudo recente teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de cálcio nos distúrbios hipertensivos da gravidez e nos desfechos maternos e infantis relacionados. Na pesquisa foram incluídos ensaios clínicos randomizados e ensaios randomizados em cluster que comparavam a suplementação de cálcio em altas doses (pelo menos 1 g por dia de cálcio) durante a gravidez com o placebo. Para baixas doses de cálcio, incluímos ensaios quase-randomizados, ensaios sem

placebo, ensaios com co-intervenções e ensaios de comparação de dose. Foram incluídos 27 estudos (18.064 mulheres). Quatorze estudos avaliaram a suplementação de cálcio em altas doses (maior ou igual a 1g/dia) versus placebo, Quatorze estudos examinaram essa comparação, no entanto, um estudo não contribuiu com dados.

Os 13 estudos contribuíram com dados de 15.730 mulheres para nossas meta-análises. O risco médio de hipertensão arterial (PA) foi reduzido com suplementação de cálcio em comparação com placebo (12 ensaios, 15.470 mulheres: razão de risco (RR) 0,65, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,53 a 0,81; I^2 = 74%). Houve também uma redução no risco de pré-eclampsia associada à suplementação de cálcio (13 ensaios, 15.730 mulheres: RR médio 0,45, IC 95% 0,31 a 0,65; I^2 = 70%; evidência de baixa qualidade). Este efeito foi claro para mulheres com dietas com baixo teor de cálcio (oito ensaios, 10.678 mulheres: RR médio 0,36, IC 95% 0,20 a 0,65; I^2 = 76%), mas não para aquelas com dietas adequadas de cálcio. O efeito pareceu ser maior para mulheres com maior risco de pré-eclampsia, embora isso possa ser devido aos efeitos de pequenos estudos (cinco ensaios, 587 mulheres: RR médio 0,22, IC 95% 0,12 a 0,42). Esses dados devem ser interpretados com cautela devido à possibilidade de efeitos de pequenos estudos ou viés de publicação. No maior estudo, a redução na pré-eclampsia foi modesta (8%) e o IC incluiu a possibilidade de nenhum efeito. O desfecho composto morte materna ou morbidade grave foi reduzido com suplementação de cálcio (quatro ensaios, 9.732 mulheres; RR 0,80, IC 95% 0,66 a 0,98). As mortes maternas não foram diferentes (um estudo de 8.312 mulheres: uma morte no grupo de cálcio versus seis no grupo placebo). Houve um aumento anômalo no risco de síndrome HELLP no grupo de cálcio (dois ensaios, 12.901 mulheres: RR 2,67, IC 95% 1,05 a 6,82, evidência de alta qualidade), no entanto, o número absoluto de eventos foi baixo (16 versus seis).[9]

Outro estudo demonstra que o risco médio de parto prematuro foi reduzido no grupo de suplementação de cálcio (11 estudos, 15.275 mulheres: RR 0,76, IC 95% 0,60 a 0,97; I^2 = 60%; evidência de baixa qualidade); esta redução foi maior entre as mulheres com maior risco de desenvolver pré-eclampsia (quatro ensaios, 568 mulheres: RR médio 0,45, IC 95% 0,24 a 0,83; I^2 = 60%). Novamente, esses dados devem ser interpretados com cautela devido à possibilidade de efeitos de pequenos estudos ou viés de publicação. Não houve efeito claro na admissão à terapia

intensiva neonatal. Também não houve efeito claro sobre o risco de natimorto ou morte infantil antes da alta hospitalar (11 ensaios, 15.665 bebês: RR 0,90, IC 95% 0,74 a 1,09). Destes, o estudo mostrou uma redução na PA sistólica infantil maior que o percentil 95 entre crianças expostas à suplementação de cálcio no útero (514 crianças: RR 0,59, IC 95% 0,39 a 0,91). Em um subconjunto dessas crianças, a cárie dentária aos 12 anos também foi reduzida (195 crianças, RR 0,73, IC 95% 0,62 a 0,87)[9].

4.4.2 Uso do carbonato de cálcio como estratégia na prevenção da Pré-Eclampsia

A suplementação de cálcio durante a gestação parece ser uma estratégia promissora na prevenção de pré-eclampsia em mulheres com ingestão deficiente de cálcio Villar[41], bem como naquelas de alto risco para a ocorrência da doença Dekker[46], conforme detectado a partir da avaliação dos fatores de risco e/ou triagem por meio de ultrassonografia com Doppler.[47]

A suplementação de cálcio também foi sugerida para ajudar a reduzir a incidência de pré-eclampsia, inibindo alguns dos processos patológicos associados à etiologia da doença, incluindo danos endotelial e redução da pressão arterial.[37]

O primeiro documento da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a suplementação de cálcio e a prevenção da pré-eclampsia é de 2011.[7] Em 2017 a OMS publicou outro documento sobre os Cuidados Pré-Natais para uma Experiência Positiva na Gravidez (OMS, 2017), onde também faz uma recomendação clara de suplementar cálcio. Essa recomendação é para contextos específicos, em regiões que a população possui baixa ingestão de cálcio, ou seja, menos de 900 mg/dia. Em países onde o consumo de cálcio é adequado (acima de 900 mg/dia), a suplementação não traz nenhum tipo de benefício.

Segundo Hofmery et al.[9], a Pré-eclampsia foi significativamente reduzida com a suplementação de cálcio. Em 14 estudos que examinaram a suplementação de cálcio em altas doses (ou seja, **≥** *1 g/dia) versus placebo***,** destes, um estudo não contribuiu com dados, mas em 13 estudos, que envolveram 15.730 mulheres, o risco médio de hipertensão arterial (HAS) foi reduzido com suplementação de cálcio em comparação com placebo, com uma razão de risco (RR) = 0,65, intervalo de confiança de 95% (IC) = 0,53 a 0,81; I^2 = 74%). Verificou-se também uma redução

no risco de pré-eclampsia associada à suplementação de cálcio (13 ensaios, 15.730 mulheres: RR médio 0,45, IC 95% 0,31 a 0,65; I^2 = 70%; evidência de baixa qualidade). Este efeito foi claro para mulheres com dietas com baixo teor de cálcio (oito ensaios, 10.678 mulheres: RR médio 0,36, IC 95% 0,20 a 0,65; I^2 = 76%), mas não para aquelas com dietas adequadas de cálcio. O efeito pareceu ser maior para mulheres com maior risco de pré-eclampsia, embora isso possa ser devido aos efeitos de pequenos estudos (cinco ensaios, 587 mulheres: RR médio 0,22, IC 95% 0,12 a 0,42.

Estes mesmos autores, ao avaliarem desfecho composto morte materna ou morbidade grave, verificaram que houve redução com suplementação de cálcio e que houve um aumento anômalo no risco de síndrome HELLP no grupo de cálcio (dois ensaios, 12.901 mulheres: RR 2,67, IC 95% 1,05 a 6,82, evidência de alta qualidade), no entanto, o número absoluto de eventos foi baixo (16 *versus* seis). O risco médio de parto prematuro foi reduzido no grupo de suplementação de cálcio, esta redução foi maior entre as mulheres com maior risco de desenvolver pré-eclampsia.[9]

Uma revisão sistemática do banco de dados Cochrane, que publicou os resultados mais recentes, concluiu que, além de reduzir pela metade o risco relativo de pré-eclampsia, a suplementação com pelo menos 1000 mg de cálcio durante a gravidez é uma abordagem segura e eficaz reduzir risco da doença em mulheres com alto risco de desenvolvimento e em comunidades com baixa ingestão de cálcio.[48]

Nos estudos em que se comparou suplementação de cálcio em doses mais altas (maior ou igual a 1g /dia) *versus* dose baixa (menor que 1 g/dia), foram incluídos um estudo com 262 mulheres, cujos resultados devem ser interpretados com cautela devido ao risco pouco claro de viés. O risco de pré-eclampsia pareceu ser reduzido no grupo de alta dose (RR 0,42, IC 95% 0,18 a 0,96). Nenhuma outra diferença foi encontrada (nascimento prematuro: RR 0,31, IC 95% 0,09 a 1,08; eclampsia: RR 0,32, IC 95% 0,07 a 1,53; natimorto: RR 0,48, IC 95% 0,13 a 1,83).[9]

Os autores concluíram que a suplementação de altas doses de cálcio (≥ 1 g/dia) pode reduzir o risco de pré-eclampsia e parto prematuro, particularmente para mulheres com dietas com baixo teor de cálcio (evidência de baixa qualidade). O efeito do tratamento pode ser superestimado devido a efeitos de pequenos estudos ou viés de publicação. Reduz a ocorrência do desfecho composto “morte materna ou

morbidade grave", mas não natimorto ou internação neonatal. Houve um risco aumentado de síndrome HELLP com suplementação de cálcio, que foi pequeno em números absolutos. E que as evidências limitadas sobre a suplementação de cálcio em baixas doses sugerem uma redução na pré-eclampsia, hipertensão e admissão em cuidados intensivos neonatais, mas precisam ser confirmadas por estudos maiores e de alta qualidade.[9]

Um dos mais importantes estudos, talvez o primeiro ensaio randomizado, multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo, publicado recentemente em periódico de alto impacto, que relata os efeitos da suplementação de cálcios antes e no início da gravidez. Estudou mulheres com pré-eclampsia e eclampsia anteriores receberam 500 mg de cálcio ou placebo diariamente desde a pré-gravidez até a 20ª semana de gestação. As participantes foram mulheres multíparas cuja gravidez mais recente foi complicada por pré-eclampsia ou eclampsia e que pretendiam engravidar. Todas as participantes receberam diariamente 1,5 g de cálcio sem ocultação após 20 semanas de gestação. A sequência de alocação (proporção 1:1) usou números aleatórios gerados por computador em blocos balanceados de tamanho variável. O desfecho primário foi pré-eclampsia, definida como hipertensão gestacional e proteinúria.[49]

Foram selecionadas 1.355 mulheres para receber cálcio ou placebo; 331 de 678 participantes no grupo de cálcio versus 320 de 677 no grupo placebo engravidaram, e 298 de 678 *versus* 283 de 677 tiveram gestações além de 20 semanas de gestação. A pré-eclampsia ocorreu em 69 (23%) de 296 participantes no grupo de cálcio versus 82 (29%) de 283 participantes no grupo de placebo com gestações além de 20 semanas de gestação (razão de risco [RR] 0,80, 95% CI 0·61–1·06; p=0·121). Para participantes com adesão de mais de 80% desde a última consulta antes da gravidez até 20 semanas de gestação, o risco de pré-eclampsia foi de 30 (21%) de 144 *versus* 47 (32%) de 149 (RR 0,66, IC 0 ·44–0·98; p=0·037). Não foram relatados efeitos adversos graves do cálcio.[49]

Os autores deste importante estudo concluíram que suplementação de cálcio iniciada antes da gravidez até 20 semanas de gestação, em comparação com placebo, não mostrou redução significativa na pré-eclampsia recorrente. Como o estudo foi desenvolvido para detectar um tamanho de efeito grande, não se pode descartar um efeito pequeno a moderado dessa intervenção.[49]

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada por pesquisadores brasileiros, com o objetivo de avaliar procedimentos clínicos para a prevenção de pré-eclampsia em gestantes. No total, sete estudos recomendavam o uso individual de aspirina, ou aspirina combinada com cálcio. O uso de cálcio isolado ou em combinação com fitonutrientes também foi destacado. Todos os estudos foram com mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclampsia.[50]

Segundos os autores, a suplementação de cálcio foi o segundo procedimento utilizado na prevenção da PE mais frequente nos estudos selecionados, embora revisões sistemáticas anteriores realizados por outros pesquisadores que recomendam a suplementação de cálcio (1 g a 2 g/dia) para a prevenção da PE, e constataram que a suplementação de cálcio reduz significativamente o risco (entre 55% e 64%;) em mulheres com baixa ingestão dietética de cálcio, que administrado isoladamente obteve baixa certeza.[50]

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o cálcio tem sido estudado como possível causa de várias doenças. Específico para a pré-eclampsia, a discussão está bastante avançada e é o nutriente mais discutido até agora. Diante dessa situação, a importância do cálcio torna-se ainda mais importante, pois a baixa ingestão habitual de cálcio pelas gestantes pode ser uma das causas desse distúrbio hipertensivo.

Embora as pesquisas ainda precisem ser mais esclarecidas, devido a achados contraditórios entre os estudos que foram gerados, diferenças metodológicas entre eles e/ou tamanho das populações estudadas, já está adequado na prática clínica para recomendar em nível individual e coletivo. Consumir fontes alimentares de cálcio, bem como suplementos minerais, quando necessário, para prevenir a pré-eclampsia e, assim, prevenir a eclampsia e a mortalidade materna e fetais.

Em geral, em termos de recomendações nutricionais, com base no que foi aqui revisado, a ingestão de cálcio mínima deve ser de 1.200 mg e máxima de 2.000 mg provenientes da suplementação dietética e/ou carbonato de cálcio precoce na gravidez.

REFERÊNCIAS

1) National Guideline Alliance (UK). Evidence reviews for interventions for pre-eclampsia: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun. PMID: 35167227.

2) Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens. 2014;4(2):97-104.

3) American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-31.

4) WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. 2013 [acesso em 05 ago 2022]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/119627/WHO_RHR_14.17_eng.pdf?sequence=1.

5) Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):1-7.

6) Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, Pinto E Silva JL, Sousa MH. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. PLoS One. 2014;9(5):e97401.

7) WHO Recommendations for Prevention and Treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Edited by World Health Organization. World Health Organization. 2011 [acesso em 05 ago 2022]. Geneva, Switzerland. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf].

8) Souza ASR, Noronha Neto C, Coutinho IC, Diniz CP, Lima MMS. Pré-eclampsia. Femina. 2006;34(7):499-507.

9) Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 10: Art. n.: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5.

10) World Health Organization. WHO recommendation on Calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [acesso em 05 ago 2022]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331787.

11) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43.

12) Luger RK, Kight BP. Hypertension in Pregnancy. 2021 Oct 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 28613589.

13) Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens. 2014;4(2):105-45.

14) Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, Shahul SS, Thadhani R, Seely EW, Karumanchi SA, Rana S. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. Circulation. 2015;132:1726–1733. doi: 10.1161/circulationaha.115.015721.

15) Dymara-Konopka W, Laskowska M, Oleszczuk J. Preeclampsia-current management, and future approach. Curr Pharm Biotechnol. 2018;19:786–796. doi: 10.2174/1389201019666180925120109.

16) Brew O, Sullivan MH, Woodman A. Comparison of normal and pre-eclamptic placental gene expression: a systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2016;11(8):e0161504.

17) De Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pre-eclampsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(12):609-16.

18) Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation, and preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(5):309-16.

19) Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. J. Am. Soc. Nephrol. 2003;14(3):648-652.

20) Noris M, Todeschini M, Cassis P, et al. L-Arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. Hypertension. 2004;43(3):614-622.

21) Beheiry HM, Ali IA, Rayis DA, Saeed AM. Effect of pre-eclampsia on glomerular filtration rate in Sudanese women. Int. J. Res. Med. Sci. 2017;5(3):1053-1057.

22) Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive disorders of pregnancy. Emerg Med Clin North Am. 2019;37:301-16.

23) Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019 May;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2019 Sep;146(3):390-391.

24) Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Aug;25(4):391-403.

25) Boletim de Prática ACOG no. 202: Hipertensão Gestacional e Pré-eclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133:e1-25.

26) Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005;330(7491):565.

27) Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. Potential markers of preeclampsia: a review. Reprod Biol Endocrinol. 2009;7:70.

28) Bergel E, Barros AJD. Effect of maternal calcium intake during pregnancy of children’s blood pressure: a systematic review of the literature. BMC Pediatr. 2007;26(7):15.

29) Hofmeyr GJ, Beliz ANJM, Von Dadelszen P. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. BJOG. 2014;121:951-957.

30) Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah AN. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. BJOG. 2007;114(8):933-43.

31) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis [Internet]. Painel de monitoramento da mortalidade materna. 2019 [cited 2019 Dec 10]. Disponível em: http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/materna.

32) Ferreira ETM, et al. Características maternas e fatores de risco para pré-eclampsia em gestantes. Rev. Rene. 2019;20:e40327.

33) Brito KKG, et al. Prevalência das síndromes hipertensivos específicas da gestação (SHEG). Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online. 2015;7(3):2717-2725.

34) Alves AKR, et al. The clinical profile and the therapeutic management of the HELLP syndrome: integrative review. RSD. 2021;10(14):e450101422194.

35) O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan;214(1):103.e1-103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034.

36) Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? J Reprod Immunol. 2013 Sep;99(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.

37) Bergel E, Barros AJD. Effect of maternal calcium intake during pregnancy of children’s blood pressure: a systematic review of the literature. BMC Pediatr. 2017;26(7):15.

38) Disilvestro RA. Handbook of minerals as nutritional supplements. 1st ed. Boca Raton: CRC Press;2014.

39) Alencar Júnior CA. Os elevados índices de mortalidade materna no Brasil: razões para sua permanência. Rev Bras Ginecol Obst. 2016;28(7):377-9.

40) Belizán JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-gestosis: and hypothesis. Am J Clin Nutr. 1980;33(10):2021-10.

41) Villar J, Belizán JM. Same nutrient, different hypotheses: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2000;71(5):1375S-9S.

42) Wallenburg HC. Prevention of pre-eclampsia: status and perspectives 2017. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;94(1):13-22.

43) Duley LHS, et al. sulfato de magnésio versus diazepam para eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;12:CD000127.

44) Aldrighi JD, Ribeiro SS, Chemim AK, Wall ML, Zuge SS, Piler AA. Ocorrência de complicações no período gestacional em mulheres com idade materna avançada. Revista Baiana de Enfermagem. 2021;35:e43083.

45) Azami M. IRCT2016062528617 N1: The effects of multi minerals (Zn, Mg and Ca) and vitamins (C and E) supplementation in the prevention of preeclampsia. 2016 [acesso em 05 ago 2022]. Disponível em: https://en.irct.ir/trial/23175.

46) Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet. 2013;357(9251):209-15.

47) Smith RA, Baker PN. Risk factors, prevention, and treatment of hypertension in preeclampsia. Minerva Ginecol. 2015;57(4):379-88.

48) Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, Farina A, Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. Hypertension in pregnancy. 2006;25(3):241-253. https://doi.org/10.1080/10641950600913016.

49) Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S, Mose S, Hall D, Ciganda A, Seuc AH, Lawrie TA, Bergel E, Roberts JM, von Dadelszen P, Belizán JM. Calcium and Pre-eclampsia Study Group. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-

eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jan 26;393(10169):330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X.

50) Moura NS et al. Clinical Procedures for the Prevention of Preeclampsia in Pregnant Women: A Systematic Review. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2020;42(10):659-668. doi: 10.1055/s-0040-1714135.