



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOCIMARA RODRIGUES DE LIMA

SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Maceió - AL
2021

SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal de Alagoas
como requisito parcial à obtenção do
grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas. Orientador: Prof.: Dr.
Alfredo Dias de Oliveira Filho

Maceió - AL
2021

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L732s Lima, Jocimara Rodrigues de.

Suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia : uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados / Jocimara Rodrigues de Lima. – 2021.

97 f. : il. color.

Orientador: Alfredo Dias de Oliveira Filho.

Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió.

Bibliografia: f. 83-97.

1. Pré-eclâmpsia. 2. Suplementos nutricionais. 3. Gravidez. 4. Cálcio. I. Título.

CDU: 618.2:612.392.6

SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPsia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho
Universidade Federal de Alagoas

Examinador 1: Profa: Dra.: Sabrina Joany Felizardo Neves
Universidade Federal de Alagoas

Examinador 1: Profa: Dra.: Ruth França Cizino da
TrindadeUniversidade Federal de Alagoas

Maceió/AL
2021

Aos meus pais

Dedico

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS, pela coragem e força que me concede para enfrentaresse caminho árduo, porém bastante gratificante e engrandecedor. E por me proporcionar estar entre pessoas grandiosas, sábias, compreensivas, de corações maravilhosos, que me apoiam e contribuem e no desenvolvimento desse estudo.

À minha família, pelos dias de luta vencidos para que eu alcance meus sonhos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho, certamente uma prova de que Deus escolhe as pessoas na minha vida. Pela sua disponibilidade e vontade de partilhar seus conhecimentos, contribuindo para o desenvolvimento deste estudo e na minha formação pessoal e profissional.

À minha coorientadora, Prof.a Sabrina Joany Felizardo Neves, a quem também me inspiro. Pela disponibilidade, pelo conhecimento transmitido, por confiar e acreditar na minha capacidade, dando oportunidades e contribuindo na minha formação acadêmica.

Ao grupo de pesquisa NEF, que apoio e acolhimento, em especial a Nadja Rocha, pela dedicação e esforços, que muito contribuem no desenvolvimento da pesquisa.

A Ilza Fernanda Barbosa e Laísa Carolina Bulhões pelo apoio, pela amizade e pelas sugestões.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela contribuição na formação acadêmica e por disponibilizarem laboratórios de pesquisas, em especial a professora Círia Vieira Barbosa e ao professor Ticiano Gomes Nascimento.

À Universidade Federal de Alagoas, em especial ao Instituto de Ciências Farmacêuticas pela oportunidade da realização Acadêmica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPAL pelo incentivo financeiro a pesquisa

Ao secretário do Programa de Ciências Farmacêuticas, Daniel de Brito Ricarte, pelo incentivo e compreensão.

Enfim, a todos que, de algum modo, contribuem com o desenvolvimento dessa pesquisa

RESUMO

Antecedentes: A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica que ocorre principalmente na segunda metade da gestação, é caracterizada por hipertensão e proteinúria, incidindo em aproximadamente 10% das gestações, sendo a principal causada mortalidade materna e perinatal. Estudos demonstram aumento da sua incidência em populações com baixa ingestão de cálcio, no entanto, há pouca evidência na literatura científica sobre a efetividade do cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia. **Objetivo:** eficácia e efetividade do efeito da suplementação de cálcio sobre a manifestação de pré-eclâmpsia e desfechos perinatais em gestantes. **Método:** Revisão Sistemática de ensaios clínicos aleatorizados. Usou-se vocabulário controlado da "*National Library of Medicines*" por meio de "*Medical Subject Headings*" (MESH). PubMed; Cochrane; LILACS e registros incluído Clinical Trials, estudos controlados atuais (www.controlled-trials.com/isrctn/) e World Health Organization International Trials Registry. Não foi determinado limite temporal para a busca e esta foi finalizada em 31 de junho de 2021. A qualidade das evidências foi avaliada usando a abordagem GRADE. **Resultados:** Trinta ECRs foram elegíveis para a presente revisão. Um total de 9.544 mulheres usaram apenas cálcio ou cálcio mais outro tipo de suplemento. Dessas, 6556 participantes usaram apenas cálcio. Nove ECRs foram classificados como de alta ou moderada qualidade. A taxa de adesão média foi de 78% no grupo intervenção e 69% no grupo controle. Quinze ECRs que utilizaram suplementação de cálcio em gestantes versus placebo apontaram valores estatisticamente significativo na redução da incidência de PE. Os achados principais foram: níveis pressóricos, incidências de pré-eclâmpsia, prematuridade, morbidade e mortalidade neonatal, morbidade e mortalidade materna, admissão neonatal em unidade de terapia intensiva, scan-doppler da artéria uterina e natimorto. **Conclusão:** O cálcio parece estar associado à prevenção de PE, independentemente das dosagens, do início do tratamento e das associações testadas. Futuros estudos devem considerar sobretudo o cálculo de tamanho amostral com base nos riscos de desenvolvimento de PE em subgrupos de pacientes, e a mensuração da adesão terapêutica por meio de métodos validados e capazes de determinar aspectos comportamentais das gestantes.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Suplementos Nutricionais. Gestação. Cálcio

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a multisystem disease that occurs mainly in the second half of pregnancy, is characterized by hypertension and proteinuria, affecting approximately 10% of pregnancies, being the main cause of maternal and perinatal mortality. Studies show an increase in its incidence in populations with low calcium intake, however, there is little evidence in the scientific literature about the effectiveness of calcium in preventing pre-eclampsia. **Objective:** efficacy and effectiveness of the effect of calcium supplementation on the manifestation of preeclampsia and perinatal outcomes in pregnant women. **Method:** Systematic review of randomized clinical trials. Controlled vocabulary from the "National Library of Medicines" was used through "Medical Subject Headings" (MESH). PubMed; Cochrane; LILACS and registries included Clinical Trials, Current Controlled Trials () and World Health Organization International Trials Registry. There was no time limit for the search and it was completed on June 31, 2021. The quality of evidence was assessed using the GRADE approach. **Results:** Thirty RCTs were eligible for this review. A total of 9,544 women used only calcium or calcium plus another type of supplement. Of these, 6556 participants used only calcium. Nine RCTs were classified as high or moderate quality. The average adherence rate was 78% in the intervention group and 69% in the control group. Fifteen RCTs that used calcium supplementation in pregnant women versus placebo showed statistically significant values in reducing the incidence of PE. The main findings were: blood pressure levels, incidences of preeclampsia, prematurity, neonatal morbidity and mortality, maternal morbidity and mortality, neonatal admission to the intensive care unit, uterine artery Doppler scan, and stillbirth. **Conclusion:** Calcium appears to be associated with the prevention of PE, regardless of dosages, initiation of treatment and associations tested. Future studies should mainly consider the sample size calculation based on the risks of developing PE in subgroups of patients, and the measurement of therapeutic adherence through validated methods capable of determining behavioral aspects of pregnant women. www.controlled-trials.com/isrctn/) and World Health Organization International Trials Registry. There was no time limit for the search and it was completed on June 31, 2021. The quality of evidence was assessed using the GRADE approach. **Results:** Thirty RCTs were eligible for this review. A total of 9,544 women used only calcium or calcium plus another type of supplement. Of these, 6556 participants used only calcium. Nine RCTs

were classified as high or moderate quality. The average adherence rate was 78% in the intervention group and 69% in the control group. Fifteen RCTs that used calcium supplementation in pregnant women versus placebo showed statistically significant values in reducing the incidence of PE. The main findings were: blood pressure levels, incidences of preeclampsia, prematurity, neonatal morbidity and mortality, maternal morbidity and mortality, neonatal admission to the intensive care unit, uterine artery Doppler scan, and stillbirth. **Conclusion:** Calcium appears to be associated with the prevention of PE, regardless of dosages, initiation of treatment and associations tested. Future studies should mainly consider the sample size calculation based on the risks of developing PE in subgroups of patients, and the measurement of therapeutic adherence through validated methods capable of determining behavioral aspects of pregnant women.

Keywords: Preeclampsia. Calcium. Pregnancy. Nutritional Supplements.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	17
Distúrbios hipertensivos da gravidez	17
Diagnóstico e classificação	17
O impacto global da hipertensão na gravidez	18
Mortalidade materna	18
Natimorto	20
Mortalidade e Morbidade neonatal	20
Pré-eclâmpsia	22
Fatores de risco	23
Tratamento da Pré-Eclâmpsia	24
Descrição das intervenções	27
Suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia	27
Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia	30
POR QUE É IMPORTANTE FAZER ESTA REVISÃO	33
OBJETIVO	34
Objetivos específicos	34
MÉTODO	35
Métodos de pesquisa para identificação de avaliações	35
Critérios para considerar ensaios clínicos para inclusão	37
Coleta e análise de dados	38
Seleção dos estudos	38
Extração e gerenciamento de dados	39
Qualidade da evidência dos ECRs incluídos na revisão - sistema grade	40
Força da recomendação	41
Graduação da qualidade da evidência	43
Avaliação da qualidade do corpo de evidências usando a abordagem grade	44
RESULTADOS	45
Altas doses de suplementação de cálcio	52
Baixas doses de suplementação de cálcio	53
Desfecho Primário	64
Outros desfechos	65
Magnitude de efeito dos estudos classificados como moderada ou alta qualidade Segundo sistema GRADE	65

DISCUSSÃO.....	68
LIMITAÇÕES DESTA REVISÃO.	70
CARACTERÍSTICAS DOS ARTIGOS EXCLUÍDOS	71
CONCLUSÃO.	72
REFERÊNCIAS	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	42
Figura 02.....	43
Figura 03.....	45

LISTAS DE QUADROS E GRÁFICOS

Quadro 1.....	24
Quadro 2.....	25
Quadro 3.....	26
Quadro 4.....	26
Quadro 5.....	35
Quadro 6.....	37
Quadro 7.....	46
Quadro 8.....	50
Quadro 9.....	54
Quadro 10.....	68
Quadro 11.....	73
Gráfico 01.....	49

LISTA DE SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACOG	Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia
AHA	<i>American Heart Association</i>
cAMP	Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico
cGMP	3',5'-Monofosfato de Guanosina Cíclico
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
DCV	Doença Cardiovascular
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>

GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HASG	Hipertensão Arterial Sistêmica Gestacional
HELLP	Hemólise, Enzimas Hepáticas Elevadas, Baixa Contagem de Plaquetas
ISSHP	<i>International Society for Study of Hypertension in Pregnancy</i>
MESH	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
MgSO ₄	Sulfato de Magnésio
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
NNT	Número Necessário de Tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização Das Nações Unidas
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PE	Pré-Eclâmpsia
PGI 2	Prostaciclina
PLGF	Fator De Crescimento Placentário
PTH	Hormônio da paratireoide
sFlt1	tirosina quinase 1 fms solúvel
sGC	Guanilato Ciclase Solúvel
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TXA2	Tromboxano A2
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
VEGFR1	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
VEGF	Fator De Crescimento Endotelial Vascular

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é a maior causa de mortalidade materna e perinatal (BILDA et al., 2016). Acomete aproximadamente 10% das gestantes no mundo (ACOG, 2013; WHO, 2013). É uma doença multissistêmica que costuma ocorrer na segunda metade da gestação, caracterizada por hipertensão e proteinúria significativa. Nas suas formas graves, instala-se a convulsão, e passa a ser denominada eclâmpsia (REZENDE, 2016). Intervenções foram realizadas para retardar o aparecimento da doença, tanto para diminuir o número de nascimentos prematuros, como para diminuir a gravidade da PE. Dentre elas, a introdução de vitaminas e outras substâncias, como cálcio, aas, magnésio, zinco, ácido fólico, heparina e fármacos anti-hipertensivos, associadas a mudanças de hábitos alimentares e exercícios (RAMOS, SASS, COSTA, 2017).

A gravidez é um estado de alta demanda de cálcio, pois a absorção intestinal deste aumenta acentuadamente em apoio às demandas fetais, 30g de cálcio são transferidos para o feto durante a gestação, e numerosas alterações hormonais ocorrem para suportar a homeostase do cálcio durante a gravidez (KOVACS, 2011). Segundo Omotayo et al, (2016) e OMS (2011) prática prudente implicaria a administração diária de carbonato de cálcio, em uma dosagem de 1,0 a 1,5 g Ca, devendo ser administrado rotineiramente a grávidas desde o primeiro contato na gravidez até o parto.

Pesquisas recentes apontam que não há razões para orientar repouso, restrição de sal na dieta, uso de antioxidantes (vitaminas C e E), vitamina D, ômega-3 ou de enoxaparina visando à prevenção da pré-eclâmpsia (BROWN et al., 2018; PERAÇOLI et al., 2018). A ISSHP (2018) recomenda que mulheres devem se exercitar durante a gravidez para manter a saúde, o peso corporal adequado e reduzir a probabilidade de hipertensão.

Uma revisão sistemática (HOFMEYR et al., 2019 b) sobre suplementação de cálcio antes e no início da gravidez observou que o cálcio pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia. Um ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego recrutou mulheres não grávidas com histórico de pré-eclâmpsia em gravidez anterior e continuou a suplementação com cálcio 500 mg ou placebo até 20 semanas de gestação. Todas as participantes apresentavam baixo consumo de cálcio dietético, a suplementação pretendia elevar a ingestão de cálcio até o nível aproximado daquele entre as mulheres grávidas nos países de alta renda. Após 20 semanas, todas receberam 1,5g de cálcio ao dia (HOFMEYR 2019 a). Em todo o mundo, há discordâncias sobre muitos

aspectos na prevenção dos distúrbios hipertensivos da gravidez (BROWN et al., 2018). Essa falta de consenso pode atrasar o início da intervenção levando a piores resultados da gravidez. Além disso, dificulta a capacidade de estudar não apenas as taxas de resultados adversos maternos e fetais para os vários distúrbios hipertensivos da gravidez, particularmente pré-eclâmpsia, mas também os resultados de saúde a longo prazo.

2. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

2.1. Distúrbios hipertensivos da gravidez

2.1.1. Diagnóstico e classificação

Os distúrbios hipertensivos da gravidez incluem hipertensão arterial sistêmica crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia/eclâmpsia e hipertensão não classificada (VON DADELSZEN, MAGEE, 2016).

De forma análoga ao ACOG, (2013) a ISSHP (*International Society for Study of Hypertension in Pregnancy*) classifica os distúrbios hipertensivos da gravidez em: hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica sobreposta por pré-eclâmpsia.

Hipertensão Arterial Sistêmica/HAS é a condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada, em duas ocasiões com quatro horas de intervalo, dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90mmHg (7DBHA, 2016). HAS está presente antes da 20ª semana de gravidez e persiste após 12ª semana pós-parto (WEBSTER, 2019; MAGEE.,PELS., HELEWA, 2014; ACOG, 2013).

A hipertensão gestacional associa-se à pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg em duas ocasiões com quatro horas de intervalo, ou ≥ 110 mmHg uma vez, e / ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg em duas ocasiões de quatro horas de intervalo ou ≥ 160 mmHg uma vez, após 20ª semana de gestação (ACOG, 2013).

A pré-eclâmpsia é definida como hipertensão arterial e proteinúria significativa ocorrendo pela primeira vez após a 20ª semana de gravidez, resolvida até três meses após o parto (MAGEE 2014). A proteinúria significativa é definida como 2 + ou mais em um *dipstix* urinário, ou ≥ 300 mg / 24 horas, ou relação proteína / creatinina urinária ≥ 30 g / mol, após 20 semanas de gestação (VON DADELSZEN 2016).

Há grande tendência a favor da substituição do exame de proteinúria de 24 horas na prática clínica (PERAÇOLI et al., 2018). Admite-se que a relação proteína/creatinina urinárias apresenta sensibilidade suficiente para ser utilizada na identificação de proteinúria significativa, além de representar exame de execução mais fácil e de menor custo. Considera-se alterada a relação $\geq 0,3$ mg/dL (ACOG, 2013; WHO,2013; PERAÇOLI et al., 2018).

Recentemente, a ISSHP sugeriu que o conceito pré-eclâmpsia “leve” ou “grave” poderia induzir ao erro, uma vez que todas as pacientes com pré-eclâmpsia podem, de maneira inesperada, evoluir com desfechos desfavoráveis. Além de, muitas vezes,

o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, poder levar, à antecipação do parto de maneira imprudente (BROWN et al., 2018).

Assim, a ISSHP (2018) recomenda que as pacientes com pré-eclâmpsia devem ser avaliadas quanto à presença ou não de sinais ou sintomas de comprometimento clínico e/ou laboratorial e ser prontamente conduzidas de acordo com eles, atentando-se sempre para a possibilidade de deterioração clínica progressiva.

Os principais parâmetros clínicos e laboratoriais a serem tratados e monitorados são: presença de crise hipertensiva; sinais de iminência de eclâmpsia; náuseas e vômitos; comprometimento hepático; eclâmpsia; síndrome HELLP; oligúria; insuficiência renal aguda; edema agudo de pulmão (POON et al., 2019).

Além disso, a associação de hipertensão arterial com sinais de comprometimento placentário, como restrição de crescimento fetal e/ou alterações dopplêricas, também deve chamar atenção para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria (BROWN et al., 2018).

Já a Pré-eclâmpsia Sobreposta à Hipertensão Arterial Sistêmica ocorre quando: (1) após segunda metade da gestação, há o aparecimento ou piora da proteinúria já detectada na primeira metade da gravidez; (2) gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica necessitam de associação de anti-hipertensivos ou incremento das doses terapêuticas iniciais; (3) ocorre disfunção de órgãos-alvo (PERAÇOLI et al., 2018). Na China, 3,68% dos distúrbios hipertensivos são por pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (ROTCHILL, 2014).

2.2. O impacto global da hipertensão na gravidez

2.2.1. Mortalidade materna

A mortalidade materna é definida como a morte de uma mulher durante a gravidez ou no prazo de 42 dias após o parto ou interrupção da gravidez, por qualquer causa relacionada ou agravada pela gravidez ou seu tratamento, mas excluindo mortes por causas incidentais ou acidentais (WHO, 1992).

Todos os dias em 2017, cerca de 810 mulheres morriam de causas evitáveis relacionadas à gravidez e ao parto. De todas as mortes maternas 94% ocorrem em países de renda baixa e média-baixa (WHO, 2019).

A redução da mortalidade materna há muito é uma prioridade global da saúde e é uma meta no quadro dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) das Nações Unidas (ONU, 2013) e uma das principais preocupações da Estratégia Global para a Saúde da Mulher e da Criança lançada pelo Secretário-Geral da ONU em setembro de 2010 (ONU, 2010). Para atingir a meta do quinto ODM, é necessária

uma redução de 75% na taxa de mortalidade materna (o número de mortes maternas por 100.000 nascidos vivos) (SAY et al., 2014).

Os distúrbios hipertensivos merecem atenção especial no cenário de saúde pública (WEBSTER, 2019). Globalmente, constituem a segunda principal causa de mortalidade materna (SAY et al., 2014), representam aproximadamente 14% da mortalidade materna (WHO, 2015). O número real de mortes maternas causadas por distúrbios hipertensivos pode chegar a 46.000 por ano (VON DADELSZEN, MAGEE, 2016), sendo a principal causa em países em desenvolvimento (SOUZA et al., 2014).

As complicações da gravidez afetam aproximadamente 50 milhões de mulheres em países de baixa e média renda (LMICs) e estão associadas à morbidade e mortalidade maternas graves (LEAL et al., 2020). Todos os dias, 830 mulheres morrem de causas evitáveis de gravidez, países de baixa e média renda suportam o maior fardo da doença (ALKEMA et al., 2015), 99% de todas as mortes maternas ocorrem em países em desenvolvimento (WHO, 2018). As causas mais comuns de mortalidade em LMICs são hemorragia, hipertensão e infecção materna, com 150 mortes por 10.000 mulheres, 20 vezes maior quando comparada a países de alta renda (IHME 2017; SAY et al., 2014).

Os distúrbios hipertensivos da gravidez são responsáveis aproximadamente 22% de todas as mortes maternas na América Latina e no Caribe (SAY et al., 2014). No Brasil afeta, aproximadamente, 5 a 17% de todas as gestantes (OLIVEIRA et al., 2015). Em adição, no Brasil, HAS atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por DCV

(SCALA, MAGALHÃES, MACHADO, 2015). Em 2013 ocorreram 1.138.670 óbitos, 339.672 dos quais (29,8%) decorrentes de DCV, a principal causa de morte no país (7DBHA, 2016).

Cerca de 30% de todos os eventos de *near miss* materno serão devido à hipertensão da gravidez (NADERI., FOROODNIA., OMIDI, 2015). Eventos de *near miss* complicam aproximadamente 420 / 100.000 partos (TUNCALP., HINDIN., SOUZA, 2012). E aproximadamente 230.000 eventos de *near miss* relacionados com DHG por ano (assumindo 185 milhões de gestações por ano (VON DADELSZEN, MAGEE, 2016).

Além disso, os Distúrbios hipertensivos da gravidez também contribuem para resultados fetais adversos (NAKIMULI et al., 2016). Esses Distúrbios aumentam o risco de parto prematuro, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional,

admissão em unidade de terapia intensiva, natimorto, óbito neonatal (WEBSTER 2020; JOHNSON et al., 2016), e expõe a mãe a uma cesárea de emergência, o que aumenta o risco de nascimentos com baixo peso e óbito neonatal (BROWNE et al., 2015).

2.2.2. Natimorto

A Classificação Internacional de Doenças (CID) e as recomendações da OMS são amplamente reconhecidas e usadas para relatar as taxas de natimortos (WHO 2010), permitindo comparações entre países (LAWN et al., 2016).

A 10ª revisão da CID 10 define morte fetal tardia como óbito com 1000 g ou mais ou 28 semanas ou mais ou 35 cm ou mais, morte fetal precoce 500 g ou mais ou 22 semanas ou mais ou 25 cm ou mais e aborto espontâneo como perda de gravidez antes das 22 semanas completas de idade gestacional (CID, 2010).

Para comparação internacional, a OMS usa para natimorto as definições da CID de mortes fetais tardias, ou seja, peso ao nascer de 1000 g ou mais com um equivalente presumido de 28 semanas de gestação (LAWN et al., 2016).

Dos estimados 2,6 milhões de natimortos anualmente, aproximadamente 16% ocorrem em gestações complicadas por hipertensão na gravidez (LAWN et al., 2016). De particular importância para a comunidade de saúde global é o fato de que 11% dos natimortos estão associados a gestações complicadas por hipertensão crônica,

enquanto 5% estão associados à pré-eclâmpsia (apresentando-se como pré-eclâmpsia ou eclâmpsia) (LAWN et al., 2016).

2.2.3. Mortalidade e Morbidade neonatal

A mortalidade infantil é definida como o número de mortes de crianças menores de 1 ano de idade por 1000 nascidos vivos no mesmo ano (REIDPATH et al 2003). É um indicador de saúde nacional essencial; uma alta taxa de mortalidade infantil pode ser um indicador de infraestrutura de saúde precária ou serviços de saúde deficientes (REIDPATH et al 2003, CHAYA, 2007). A redução da mortalidade infantil é uma das prioridades da saúde global e das agendas de desenvolvimento internacional (KURUVILLA et al 2016; YOU, et al. 2015). A maioria das mortes infantis são devidas a causas evitáveis e podem ser prevenidas por meio de intervenções de serviços básicos de saúde materna, incluindo a utilização de serviços de assistência pré-natal, parto qualificado e assistência pós-natal (TAYLOR et al., 2016; WHO, 2017).

Estima-se que 2,5 milhões de mortes neonatais ocorreram em 2018, representando 47% das mortes de crianças menores de 5 anos (UNICEF, 2019). Esse

alto número de mortes neonatais pode estar relacionado a altas incidências de parto prematuro (< 37 semanas completas de gestação) e baixo peso ao nascer ($\leq$ 2000 g) (CHAWANPAIBOON, VOGEL, MOLLER, 2019; BLENCOWE et al., 2019).

Avalia-se que 10% das mortes neonatais precoces (8 / 1000 nascidos vivos) são precedidas dos Distúrbios Hipertensivos da Gravidez (VOGEL et al., 2014) e uma proporção significativa das mortes neonatais tardias (3/1000 nascidos vivos) (LAWN et al., 2016). Isso seria aproximadamente 1,5 - 2 milhões de mortes neonatais anualmente (VON DADELSZEN, MAGEE, 2016).

As taxas de mortalidade infantil no Brasil diminuíram 80,4% nas últimas três décadas, de 71,3 por 1000 nascidos vivos em 1982 para 14,0 em 2015 (UNICEF, 2017). Como consequência, o Brasil atingiu o quarto Objetivo de Desenvolvimento do Milênio, que exigia uma redução de dois terços entre 1990 e 2015 da mortalidade de menores de 5 anos (França et al., 201).

A mortalidade neonatal também caiu 63,4%, de 33,4 para 8,2 óbitos por 1000 entre 1982 e 2015, apresentando uma taxa de redução mais lenta do que a mortalidade

infantil ou de menores de 5 anos (MENEZES et al., 2019). Entre as mortes neonatais, a redução foi mais rápida na mortalidade neonatal tardia (7–28 dias) do que na mortalidade neonatal precoce (0–6 dias) (RODRIGUES et al., 2016). Esses dados são consistentes com informações sobre as causas de morte, que mostram uma queda acentuada das doenças infecciosas, associada a um aumento relativo na proporção de mortes por complicações da prematuridade (BRASIL, 2011; VICTORA et al., 2011).

A prematuridade iatrogênica, restrição de crescimento fetal e crescimento excessivo fetal, são fatores de risco identificáveis para morbidade neonatal, por exemplo, dificuldade respiratória e hipoglicemia neonatal, estão associados com os distúrbios hipertensivos da gravidez (BACKES et al., 2011). Além disso, a taxa de asfixia perinatal e a encefalopatia hipóxico-isquêmica aumentam devido às ligações entre a placentação imperfeita e o envelhecimento placentário acelerado pelo distúrbio hipertensivo da gravidez (ROBERTS, ESCUDERO, 2012). As taxas de morbidade neonatal serão inversamente relacionadas às taxas de mortalidade neonatal, uma vez que a sobrevivência requer intervenções essenciais que vão desde cuidados maternos- canguru, acesso a cuidados imediatos de boa qualidade até o acesso a cuidados intensivos neonatais. Habitualmente, as morbidades neonatais ocorrerão de 10 a 20 vezes mais frequentemente do que as mortes neonatais (VON DADELSZEN, MAGEE, 2016).

2.3. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é um distúrbio Hipertensivo da Gravidez associado aos maiores riscos, particularmente quando é grave ou está presente em antes da 34 semana (VON DADELSZEN, MAGEE, 2016). É definida como hipertensão arterial e proteinúria ocorrendo pela primeira vez após a 20ª semana de gravidez, resolvida até três meses após o parto (MAGEE 2014). Estudos revelam que eventos precoces da gravidez que afetam o processo de implantação placentária contribuam para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (LYALL 2013; PALEI 2013). Sequência de eventos tem sido sugerida como sendo um precursor da pré-eclâmpsia por meio da seguinte sequência: 1. Falha na invasão de citotrofoblastos para remodelar arteríolas espirais uterinas para vasos de baixa resistência; 2. Fluxo sanguíneo útero placentário prejudicado; 3. Estresse oxidativo dos sinciciotrofoblastos e aumento da secreção de fatores anti angiogênicos e pró-inflamatórios da placenta isquêmica; 4. Disfunção endotelial materna generalizada com vasoconstrição e disfunção renal (REDMAN, 2014).

Na pré-eclâmpsia, a falha no remodelamento fisiológico dos vasos deciduais resulta em perfusão placentária reduzida (HECHT et al., 2016). A teoria em dois estágios da fisiopatologia da PE propõe que fatores de risco maternos imunológicos, genéticos e preexistentes pode provocar a invasão anormal de citotrofoblastos nas artérias espirais. A perfusão uteroplacentária reduzida induz a liberação placentária de fatores antiangiogênicos (tirosina quinase 1 fms solúvel (sFlt1)) na circulação materna, que antagoniza os fatores proangiogênicos, levando à disfunção endotelial e à disfunção vascular sistêmica. Condições maternas preexistentes, como hipertensão crônica, lúpus eritematoso sistêmico e obesidade também estão associadas à disfunção endotelial (TOMIMATSU et al., 2017).

Maynard et al., (2003) descobriram níveis aumentados de sFlt1 na placenta no soro de mulheres com pré-eclâmpsia. Níveis séricos de sFlt1 se correlacionam com a gravidade da doença e diminuem após a resolução da gravidez (LEVINE et al., 2004). Esses estudos geraram evidências convincentes de que o sFlt1 placentário é um dos fatores placentários mais importantes que levam à disfunção endotelial materna (TOMIMATSU et al., 2017)

A sFlt1 é uma variante de emenda do VEGFR1 (Flt1) contendo apenas o domínio de ligação extracelular do VEGFR1 (KENDALL, THOMAS 1993). Como o VEGFR1 (Flt1) interage com o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PLGF) (MUSTONEN, ALITALO, 1995) o sFlt1 inibe a sinalização pró-angiogênica, antagonizando o VEGF e o PLGF. Ressalta-se que o sFlt1 é produzido principalmente pelas células trofoblásticas e liberado na circulação

materna durante a gravidez (CLARK et al., 1998).

Estudos revelaram que o VEGF estimula a produção de NO por meio da regulação positiva da expressão de óxido nítrico sintetizado nas células endoteliais (BOULOUMIÉ et al., 1999; HOOD et al., 1981). Esse efeito vasodilatador do VEGF pode ser mediado pelos receptores VEGFR1 (Flt1) e VEGFR2 (KDR / Flk1), mas o VEGFR2 é o receptor predominante que medeia esse efeito (Li et al., 2002). Também foi apontado que o VEGF, mas não o PLGF, induz a síntese de prostaciclina (PGI₂) (NEAGOE et al., 2005; WHEELER-JONES et al., 1997). O NO ativa a guanilato ciclase solúvel (sGC), levando à síntese de cGMP. A PGI₂ ativa a adenililciclase e aumenta a síntese de cAMP. Tanto o cGMP quanto o cAMP levam a concentrações intracelulares reduzidas de Ca²⁺, que induzem relaxamento e vasodilatação do músculo liso (ROBINSON et al., 2010).

Scholten et al (2015) referem que mulheres normotensas que desenvolveram pré-eclâmpsia na gravidez têm chance de 17% de serem hipertensas dentro de 5 anos. Por essa razão, a *American Heart Association* (AHA), já em 2011, colocava a pré-eclâmpsia como um dos fatores de risco de DCV. No mesmo sentido, Tooher et al (2016) sinalam que mulheres com história de hipertensão na gravidez (exceto hipertensão gestacional) apresentam risco aumentado de morte por DCV a longo prazo.

Theilen et al, (2016) em estudo de coorte retrospectivo evidencia que mulheres com PE apresentam risco aumentado de mortalidade no futuro, dentre as principais causas estão: Alzheimer, diabetes, doença cardíaca isquêmica e derrame. A mortalidade perinatal está aumentada em 5 vezes no global: pré-eclâmpsia precoce-grave, 5 a 15%; síndrome HELLP, 35%; eclâmpsia, 30 a 35%.

2.3.1. Fatores de risco para pré-eclâmpsia

Os fatores de risco para a PE incluem ainda PE prévia, primeira gravidez, obesidade, hipertensão pré-gestacional, idade avançada e diabetes mellitus (AL-JAMEIL et al., 2014). Também é mais frequente na gravidez múltipla, onde a incidência da doença aumenta em gêmeos em comparação com as gestações únicas para 6 a 31% (MCFARLANE, SCOTT, 1976; COONROD et al., 1995). Apesar da associação entre esses fatores de risco e a pré-eclâmpsia, os mecanismos pelos quais esses fatores aumentam esse risco são amplamente desconhecidos (WHO, 2013; ARMALY et al., 2018). Embora os mecanismos da PE sejam mal elucidados, existem vários fatores predisponentes que aumentam o risco para o desenvolvimento da doença como expresso no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Principais fatores de risco predisponentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia

FATOR DE RISCO	OR ou RR (95% CL)
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	9,7 (4,3–21,7)
Doença renal	7,8 (2,2-28,2)
Pré-eclâmpsia prévia	7,2 (5,8-8,8)
Lúpus eritematoso sistêmico	5,7 (2,0-16,2)
Nuliparidade	5,4 (2,8-10,3)
Tratamento HIV + HAART	5,6 (1,7–18,1)
HIV positivo (não tratado)	4,9 (2,4-10,1)
Hipertensão crônica	3,8 (3,4-4,3)
Diabetes Mellitus	3,6 (2,5-5,0)
Gestação múltipla	3,5 (3,0–4,2)
Histórico familiar forte de doença cardiovascular (doença cardíaca ou acidente vascular cerebral em ≥ 2 parentes de primeiro grau)	3,2 (1,4-7,7)
Obesidade	2,5 (1,7–3,7)
História familiar de pré-eclâmpsia em parente de primeiro grau	2,3–2,6 (1,8–3,6)
Idade materna avançada (> 40) para multiparas	1,96 (1,34-2,87)
Idade materna avançada (> 40) para nulíparas	1,68 (1,23-2,29)

Autor: ARMALY et al., 2018

2.3.2. Tratamento da Pré-Eclâmpsia

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, FIGO, assim como outras organizações (OMS 2018, FEBRASGO, 2019), recomendam que gestantes identificadas com alto risco para PE devem fazer profilaxia com aspirina e suplementação cálcio.

Independentemente do distúrbio hipertensivo na gravidez, as pressões sanguíneas consistentemente iguais ou superiores a 140/90 mmHg devem ser

tratadas. Anti-hipertensivos aceitáveis incluem metildopa oral, labetalol, oxprenolol, nifedipina e agentes de segunda ou terceira linha incluem hidralazina e prazosina (Quadro 2) e os agentes recomendados para o tratamento da crise hipertensiva em gestantes (Quadro 3).

Quadro 2 - Anti-hipertensivos recomendados para uso na gestação

Classe do agente	Agente	Posologia
Simpatolíticos de ação central α_2 -agonistas	Metildopa Comprimidos de 250 e 500 mg	750 a 2.000 mg/dia 2 a 4x/dia
	Clonidina Comprimidos de 0,1 e 0,2 mg	0,2 a 0,6 mg/dia 2 a 3x/dia
Bloqueadores de canais de cálcio	Nifedipino retard Comprimidos de 10 e 20 mg	20 a 120 mg/dia 1 a 3x/dia
	Anlodipino Comprimidos de 2,5, 5 e 10 mg	5 a 20 mg/dia 1 a 2x/dia
Vasodilatador periférico*	Hidralazina Drágeas de 25 e 50 mg	50-150 mg/dia
β -bloqueadores*	Metoprolol Comprimidos de 25, 50 e 100 mg	100 a 200 mg/dia 1 a 2 x/dia
	Carvedilol Comprimidos de 6,25 e 12,5 mg	12,5 a 50 mg/dia 1 a 2 x/dia Recomenda-se iniciar com 12,5 mg/dia por dois dias e a partir de então aumentar a dose

* Recomenda-se essas medicações como terceira droga para associação de medicamentos para controle pressórico ou no caso de impossibilidade de uso das drogas de primeira escolha. Os β -bloqueadores de maior experiência clínica são o labetalol e o pindolol. Entretanto, o primeiro não está liberado para uso no Brasil e o segundo foi recentemente retirado do mercado. FONTE: PERAÇOLI et al., 2018, FEMINA 2019.

Quadro 3- Agentes recomendados para o tratamento da crise hipertensiva em gestantes

Agente	Dose inicial	Repetir, se necessário	Dose máxima
Hidralazina Ampola de 20 mg/mL	5 mg, via intravenosa	5 mg, a cada 20 minutos	45 mg
A ampola de hidralazina contém 1 mL, na concentração de 20 mg/mL. Diluir uma ampola (1 mL) em 19 mL de água destilada, assim, obtém-se a concentração de 1 mg/mL.			
Nifedipino Comprimido de 10 mg	10 mg, via oral	10 mg, a cada 20-30 minutos (via oral)	30 mg
Nitroprussiato de sódio Ampola 50 mg/2 mL 0,5 a 10 mcg/kg/min, infusão intravenosa contínua			
A ampola de nitroprussiato de sódio contém 2 mL, na concentração de 50 mg/2 mL. Diluir uma ampola (2 mL) em 248 mL de soro glicosado 5%, assim teremos a concentração de 200 mcg/mL.			

FONTE: PERAÇOLI et al., 2018.

As mulheres com pré-eclâmpsia com proteinúria significativa e hipertensão grave, ou hipertensão com os sinais neurológicos ou sintomas, deve receber sulfato de magnésio (MgSO₄) para profilaxia de convulsão (Quadro 4).

Quadro 4 - Esquemas do MgSO₄ para prevenção e tratamento da eclâmpsia

Esquema do sulfato de magnésio	Dose inicial	Dose de manutenção
Esquema de Pritchard Intravenoso e intramuscular	4g por via intravenosa (bolus), administrados lentamente ^a + 10g intramuscular (5g em cada nádega) ^b	5g por via intramuscular profunda a cada 4 horas ^b
Esquema de Zuspan Intravenoso exclusivo	4g por via intravenosa (bolus), administrados lentamente ^a	1g por via intravenosa por hora em bomba de infusão contínua (BIC) ^c

^a Preparação da dose de ataque intravenosa: MgSO₄ 50% – 1 ampola contém 10 mL com 5g de MgSO₄. Diluir 8 mL de MgSO₄ 50% (4g) em 12 mL de água destilada ou soro fisiológico. A concentração final será 4g/20 mL. Infundir a solução por via intravenosa lentamente (15-20 minutos). Outra possibilidade: diluir 8 mL em 100 de soro fisiológico a 0,9%. Infundir em bomba de infusão contínua a 300 mL/h. Assim o volume total será infundido em torno de 20 minutos.

^b Preparação da dose de manutenção no esquema de Pritchard: Utilizar 10 mL da ampola de MgSO₄ 50%. Outras apresentações não devem ser utilizadas para esse esquema devido ao volume excessivo delas.

^c Preparação da dose de manutenção no esquema de Zuspan: Diluir 10 de MgSO₄ 50% (1 ampola) em 490 mL de soro fisiológico a 0,9%. A concentração final terá 1g/100 mL. Infundir a solução por via intravenosa na velocidade de 100 mL por hora.

FONTE: PERAÇOLI et al., 2018.

Scholten et al (2015) referem que mulheres normotensas que desenvolveram pré-eclâmpsia têm chance de 17% de serem hipertensas dentro de 5 anos. Por essa razão, a AHA, já em 2011, colocava a pré-eclâmpsia como um dos fatores de risco de DCV. Nomesmo sentido, Tooher et al (2016) sinalizam que mulheres com história de hipertensão na gravidez (exceto hipertensão gestacional) apresentam risco aumentado de morte por DCV a longo prazo.

Theilen et al, (2016) em estudo de coorte retrospectivo evidencia que mulheres com PE apresentam risco aumentado de mortalidade no futuro, dentre as principais causas estão: Alzheimer, diabetes, doença cardíaca isquêmica e derrame.

A expectativa de vida das mulheres que desenvolveram PE precoce reduz em média 10 anos (POON et al., 2019), a mortalidade perinatal está aumentada em 5 vezes: pré-eclâmpsia precoce-grave, 5 a 15%; síndrome HELLP, 35%; eclâmpsia, 30 a 35%. (WHO, 2013).

O ônus financeiro da PE também é enorme, estimado em US \$ 6,4 bilhões por ano nos Estados Unidos da América, com um custo médio de mais de US \$ 40.000 por gravidez afetada (STEVENS et al., 2017).

2.4. Descrição das intervenções

2.4.1. Suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia

A suplementação de cálcio é uma intervenção preventiva de baixo risco e relativamente barata, adequada para implementação difundida em ambientes comunitários e de cuidados primários, e tem o potencial de efeitos substanciais na saúde materna e neonatal (OMOTAYO et al., 2016).

A excreção renal de cálcio aumenta de 100 a 250mg/dia entre mulheres não grávidas para 350 a 620 mg/dia durante uma gravidez normotensa (HOWARTH, MORGAN, BAYN, 1977). A excreção urinária de cálcio geralmente aumenta a cada trimestre, com o nível máximo atingido durante o terceiro trimestre, esse aumento fisiológico na excreção urinária de cálcio é atribuível ao aumento da absorção materna de cálcio pelo intestino e ao aumento da filtração glomerular (CROSS et al., 1995).

Em uma revisão sistemática e metanálise, grávidas normotensas em comparação com aquelas com PE tiveram uma excreção urinária de cálcio de 24 horas demonstrando uma associação significativa entre PE e hipocalciúria. Os subgrupos leve e grave de PE tiveram uma redução da excreção urinária de cálcio em comparação com mulheres normotensas, sendo a diferença de mulheres

normotensas de maior magnitude no subgrupo com pré-eclâmpsia grave. Além disso, pré-eclâmpsia grave teve uma menor excreção urinária de cálcio do que aqueles com pré-eclâmpsia leve (MCMASTER et al., 2017).

Muitas teorias têm sido propostas para explicar a hipocalciúria entre mulheres com PE; nenhuma foi confirmada (MCMASTER et al., 2017). Taufield et al (1987) sugeriram que a insuficiência renal leve na PE, evidenciada pela diminuição do clearance de creatinina, causa baixos níveis urinários de cálcio.

Outros estudos observaram que a PE está associada a níveis reduzidos de 1,25-di-hidroxivitamina D, o que leva à redução da absorção gastrointestinal e, portanto, reduza excreção urinária de cálcio (AUGUST et al., 1992; HALHALI et al., 2007). No entanto, Tolaymat et al, (1994) observou que a absorção intestinal de cálcio se mantém inalterada na PE. Alguns autores sugeriram que a hipocalciúria observada na PE é causada pelo aumento da reabsorção tubular renal de cálcio e propuseram que esta reabsorção aumentada resulta de níveis circulantes mais baixos de PTH, que regula a reabsorção de cálcio tubular distal (TAUFIELD et al., (1987); FRENKEL et al., 1991).

No entanto, Tolaymat et al (1994) descobriram que os níveis de PTH eram, de fato, mais altos em mulheres com PE, enquanto Halhali et al, (2007) não mostraram diferenças nos níveis de paratormônio. Notavelmente, McMaster et al, (2017) descobriu que a excreção fracionada de cálcio é reduzida em mulheres com PE, indicando que a hipocalciúria é atribuída a uma diminuição da taxa de filtração glomerular, em oposição ao aumento da reabsorção tubular.

Estudos demonstraram hipocalciúria na PE em comparação com gestações normotensas, apesar dos níveis séricos inalterados de cálcio. Alguns estudos, Kosch; Kisters (2000) demonstraram níveis inalterados de cálcio intracelular nos eritrócitos e aumento dos níveis de cálcio membranoso nos eritrócitos em mulheres com PE. Haller et al (1989) demonstraram aumento dos níveis de cálcio intracelular nas plaquetas em mulheres com PE. Juntas, essas observações indicam que um mecanismo de transporte de íons de membrana alterado poderia explicar esses achados (MCMASTER et al., 2017).

Em uma revisão Cochrane da suplementação de vitamina D para mulheres durante a gravidez, gestantes que receberam vitamina D e suplementação de cálcio apresentaram menor risco de pré-eclâmpsia (RR 0,51; IC 95%: 0,32 a 0,80; três ensaios, 1114 mulheres, qualidade moderada). Em ensaios com intervenção de vitamina D sem cálcio, as mulheres que receberam suplementos de vitamina D

apresentaram um menor risco de PE estatisticamente não significativo do que aqueles que não receberam intervenção ou placebo (8,9% vs. 15,5%; Rácio de risco (RR) 0,52; 95% CI 0,25 a 1,05, baixa qualidade) sem resultados adversos (DE-REGIL et al., 2012).

A OMS recomendou que em populações onde o consumo de cálcio dietético seja baixo, as mulheres grávidas recebam 1,5g a 2g de cálcio elementar diariamente, particularmente aquelas com maior risco de PE (mulheres com um ou mais dos seguintes fatores: obesidade, pré-eclâmpsia prévia, diabetes, hipertensão crônica, doença renal, doença autoimune, nuliparidade, idade materna avançada, gravidez na adolescência e condições que levam à hiperplacentação e grandes placentas, como na gestação gemelar (WHO, 2013).

A dosagem recomendada pela OMS baseia-se na gama de dosagens que foram testadas nos ensaios mais relevantes e da mais alta qualidade e, nessas dosagens, o grupo de diretrizes da OMS considerou os benefícios que superam claramente os possíveis danos (WHO, 2013).

Idealmente, uma política de suplementação de rotina deve ser precedida por uma avaliação da adequação do cálcio alimentar no nível populacional, permitindo que a intervenção seja direcionada a populações com dietas pobres em cálcio.

A ingestão habitual de cálcio é mal caracterizada em muitos países em desenvolvimento, onde a baixa ingestão de cálcio e a mortalidade materna são mais comuns. Em uma revisão recente do consumo alimentar de mulheres grávidas em países de baixa e média renda, 35 de 42 estudos descobriram que a ingestão média de cálcio era <900 mg/d, e isso foi consistente em estudos da Ásia, África e América Latina (LEE et al., 2013). Portanto, é razoável supor que o consumo médio da população é inadequado na maioria dos países de baixa renda, a menos que os estudos dietéticos locais indiquem o contrário. A viabilidade de satisfazer os requisitos apenas através de aconselhamento dietético é remota, dado o acesso limitado a alimentos ricos em cálcio em muitos locais de baixa renda. Combinar aconselhamento dietético com suplementação, no entanto, é sensato (OMOTAYO et al., 2016).

Várias formulações de sal de cálcio estão atualmente disponíveis em uma variedade de doses. Tanto o citrato de cálcio como o carbonato de cálcio são fontes altamente biodisponíveis em comparação com o gluconato de cálcio (HANZLIK, FOWLER, FISHER, 2005). O citrato de cálcio tem um custo mais alto e um teor de quase 50% menos de cálcio por peso (LEE et al., 2013), maiores ou mais cápsulas seriam necessárias para administrar doses comparáveis ao carbonato de cálcio,

reduzindo potencialmente a aceitabilidade e a adesão.

2.4.2. Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia

Há muito tempo, por volta de 460 a.C, Hipócrates recomendou o chá de ervasfeito das folhas da *Salix alba* para aliviar a dor e a febre. Muito tempo mais tarde, em 1829, o farmacêutico francês Pierre Joseph Leroux obteve cristais de salicina depois de ferver a casca de salgueiro em pó. Depois, em 1842, Raffaele Piria realizou a primeira síntese de ácido salicílico a partir da salicina, um pouco antes de Hermann Kolbe preparar o ácido salicílico a partir de fenato de sódio e dióxido de carbono. Já em 1953, Charles Gerhardt foi o primeiro a isolar o ácido acetilsalicílico e, em 1971, John Vane descobriu seu mecanismo de ação (LAFONT, 2007; BOTTING, 2010). Estudos posteriores demonstram que a aspirina atua inibindo a ciclooxigenase, a enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (GB, 1972; ATALLAH et al., 2017).

A aspirina é hidrolisada na circulação intestinal em ácido salicílico (TRNAVSKÝ, ZACHAR, 1975) que é rapidamente conjugado (por catálise da acil-CoA N - aciltransferase) para formar o principal metabólito, o ácido salicílico, que é excretado na urina (BOJÍĆ et al., 2015). Uma dose oral única de 5 a 100 mg de aspirina inibe de maneira dependente da atividade da COX plaquetária (PATRONO et al., 1985).

Sibai et al (1989) relataram que 60-80 mg de aspirina por dia reduziram a produção de TXA2 em mais de 90% das mulheres grávidas após alguns dias de tratamento (SIBAI et al., 1989). No endotélio, a aspirina modifica a hemostasia primária através da expressão diminuída do fator tecidual responsável pela adesão plaquetária (CHEN et al., 2006). Outros estudos enfatizaram a prevenção biológica da disfunção celular endotelial induzida por fator de necrose tumoral (TNF) α , regulando a via NF- κ B / eNOS (Kim et al., 2017), na pré-eclâmpsia ou no efeito da aspirina na heme-oxigenase-1, usada como marcador diagnóstico de estresse oxidativo na pré-eclâmpsia em animais (ERDEMLI et al., 2014).

Durante a gravidez normal, o equilíbrio de plaquetas TXA2 (ativador de plaquetas e vasoconstritor) e prostaciclina endotelial (inibidor de plaquetas e vasodilatador) favorece as prostaciclinas. Esse equilíbrio regula a agregação plaquetária e a vasorreatividade periférica durante a gravidez e mantém um fluxo sanguíneo uteroplacentário satisfatório (WALSH, 2004).

A PE é uma complicação da gravidez secundária à disfunção placentária. Inicialmente, o remodelamento uterino vascular é alterado, levando à diminuição do

suprimento sanguíneo materno para a placenta. Progressivamente, a hipóxia placentária e o estresse oxidativo resultam em disfunção generalizada do trofoblasto das vilosidades. Essa disfunção placentária induz liberação na circulação materna de fatores (radicais livres, lipídios oxidados, citocinas, sFlt-1) que causam disfunção endotelial generalizada, levando a sinais clínicos da doença (LECARPENTIER et al., 2016). Essa disfunção endotelial envolve aumento da peroxidação de lipídios endoteliais associada a uma diminuição na proteção antioxidante. A peroxidação dos lipídios ativa a COX e inibe a prostaciclina sintase, induzindo assim um desequilíbrio rápido na proporção TXA2 / prostaciclina (PGI2) em favor do TXA2 (WALSH, 2004).

Na condição de PE, o TXA2 plaquetário aumenta significativamente, enquanto o nível de prostaciclina cai (WALSH, 1989). O desequilíbrio de TXA2 / PGI2 pode ser revertido com o tratamento com aspirina em baixa dose (PERNEBY et al., 2011), o que inibe a secreção de TXA2 e, portanto, a agregação plaquetária (PERNEBY et al., 2011), sem alterar a secreção da prostaciclina endotelial (PGI2) (SIBAI et al., 1989), favorecendo a sistêmica vasodilatação (ATALLAH et al., 2017).

Na placenta humana, em condições hipóxicas, a aspirina inibe a expressão de sFlt-1 em trofoblastos humanos e, portanto, mostra atividade pró-angiogênica. (LI et al., 2015). O sFlt-1 é a forma solúvel do receptor VEGF, que, ao se ligar ao fator de crescimento da placenta circulante (PLGF) e ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), se comporta como um potente fator antiangiogênico (VIEILLEFOSSE et al., 2016). O sFlt-1 está presente em altos níveis na circulação de pacientes com pré-eclâmpsia e é responsável pelo desequilíbrio angiogênico observado na patogênese da pré-eclâmpsia (VIEILLEFOSSE et al., 2016; TSATSARIS et al., 2003).

Um ERC de tratamento preventivo com aspirina em pacientes com alto risco de pré-eclâmpsia, apresentou prevalência de pré-eclâmpsia significativamente reduzida no grupo da aspirina em comparação com o grupo não tratado (0/48 vs 6/45 p <0,05)

(BEAUFILS et al., 1985). No entanto, CARITIS et al, (1998) não encontraram benefício da prescrição de 60 mg de aspirina entre 13 e 26 semanas de gestação. Uma metanálise da eficácia da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia em pacientes de alto risco (DULEY et al., 2001) mostrou que a aspirina em baixa dose (60-160 mg) reduziu o risco de pré-eclâmpsia em 15%. O benefício significativo da prescrição de doses baixas de aspirina ficou abaixo do sugerido por estudos anteriores (ATALLAH et al., 2017).

Embora os primeiros ensaios clínicos tenham mostrado eficácia significativa da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia (BEAUFILS et al., 1985), estudos clínicos em larga escala subsequentes mostraram benefícios clínicos limitados ou inexistentes da aspirina em baixa dose para a prevenção da doença (CLASP, 1994; CARITIS et al., 1998; DULEY et al., 2001). Em 2010, BUJOLD et al., publicaram uma metanálise de estudos randomizados duplo-cegos e sugeriram um benefício maior quando o tratamento com aspirina foi iniciado antes de 16 semanas de gestação em pacientes de alto risco. Um estudo ASPRE, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo avaliou o efeito da aspirina em baixa dose, administrada de 11 a 14 semanas de gestação até 36 semanas de gestação. Este estudo revelou uma redução substancial na incidência de pré-eclâmpsia pré-termo (TOMIMATSU et al., 2017).

Com o surgimento dos testes de triagem no primeiro trimestre para pré-eclâmpsia, como o da Fetal Medicine Foundation (FMF), pode-se prever, a partir de 11 semanas, o risco de pré-eclâmpsia (AKOLEKAR et al., 2013).

Uso de baixa dose de aspirina antes das 16 semanas de gestação pode reduzir a incidência de pré-eclâmpsia em gestações de risco (MONE et al., 2018). A aplicação do teste de rastreamento FMF e o fornecimento de aspirina em baixa dose para rastrear mulheres positivas podem reduzir significativamente a incidência de pré-eclâmpsia de início precoce (ROLNIK et al. 2017). Foi proposto que o desempenho do algoritmo FMF é superior aos métodos recomendados pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) e pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas.

A aspirina atravessa a barreira placentária e altera o equilíbrio TXA₂ / PGI₂ e a agregação plaquetária no feto (LEONHARDT et al., 2003). A aspirina, portanto, tem um efeito hematológico no feto através da circulação uteroplacentária. Com o uso precoce e prolongado de doses de aspirina > 180 mg / dia, HERTZ-PICCIOTTO et al (1990) relataram casos esporádicos de hemorragia intracraniana em prematuros, crianças com baixo peso e quando há fechamento precoce do canal arterial (HERTZ-PICCIOTTO et al., 1990).

Os principais estudos a respeito de iatrogenese fetal e materna são tranquilizadores, e baixas doses de aspirina administradas durante o primeiro trimestre não parecem constituir um risco teratogênico (SLONE et al., 1976; NØRGÅRD et al., 2005). No entanto, o tratamento com aspirina leva a uma diminuição na agregação plaquetária fetal e, portanto, a um risco teórico de hemorragia cerebral no útero. Esse risco é baixo, mas os casos de tais efeitos adversos podem aumentar

em número com a prescrição generalizada de aspirina em mulheres grávidas (HERTZ-PICCIOTTO et al., 1990; SASIDHARAN et al., 2001).

Uma vez que, o tratamento com aspirina deve ser descontinuado por volta da 36ª semana de gestação, o risco diz respeito principalmente às mulheres que dão à luz antes desse termo. A aspirina pode, portanto, aumentar o risco de sangramento associado à prematuridade. A teratogenicidade associada à aspirina refere-se apenas a pacientes expostos a doses entre 650 e 2600 mg / dia, com expressão clínica variável, incluindo cardiopatias e anomalias nos membros. Tais eventos não são vistos em doses mais baixas (HERTZ-PICCIOTTO et al., 1990). Finalmente, doses baixas de aspirina parecem não influenciar o peso ao nascer ou a duração da gravidez (HERTZ- PICCIOTTO et al., 1990).

É tranquilizador que o uso profilático de aspirina não tenha efeito negativo na mortalidade perinatal (CRAVEN et al., 1956). Numerosos estudos mostram que baixas doses de aspirina durante a gravidez têm um impacto positivo nos achados clínicos ou laboratoriais, ou em ambos.

Apesar dos sintomas gastrointestinais relatados em 10% dos pacientes que tomam aspirina, não há aumento no risco de sangramento ou de descolamento da placenta (BUJOLD et al., 2010; ROTCHELL et al., 1989). Da mesma forma, a literatura não indica associação significativa entre tratamento com aspirina em baixa dose e fechamento prematuro do canal arterial ou sangramento neonatal (SESSA et al., 1994; WYATT-ASHMEAD et al., 2011).

3. POR QUE É IMPORTANTE FAZER ESTA REVISÃO

Os benefícios da suplementação de cálcio na segunda metade da gravidez na prevenção de morbidade e mortalidade graves associadas à pré-eclâmpsia foram documentados em revisões (HOFMEYER et al., 2019b). A evidência vem de apenas um estudo de suplementação de cálcio (HOFMEYER 2019). Embora este estudo tenha abordado diretamente a questão da revisão e alcançado seu próprio tamanho de amostra pré-especificado, é possível que o estudo não tenha incluído mulheres o suficiente para produzir evidências convincentes para a eficácia da intervenção. A evidência para tal efeito criaria a oportunidade de ter um grande impacto na PE em nível populacional. Até onde sabemos, não houve uma revisão anterior com evidências convincentes.

4. OBJETIVOS

Eficácia e efetividade do cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia a partir de ensaios clínicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o impacto das principais comorbidades materna-fetais: perda de gravidez em qualquer idade gestacional, incluindo aborto espontâneo e natimorto, níveis pressóricos, eclâmpsia, admissão materna em unidade de terapia intensiva, morte perinatal ou admissão em unidade de terapia intensiva neonatal, natimorto, perda de gravidez.

Avaliar as diferentes doses diárias de suplementação de cálcio na prevenção da incidência de pré-eclâmpsia.

Avaliar o método e a taxa de adesão terapêutica de pacientes em uso de suplementação de cálcio.

5. MÉTODO

Trata-se de uma RS de ECR. Revisão Sistemática é um método que permite avaliar e sintetizar um conjunto de dados simultaneamente, a partir de estudos primários, que investiguem uma mesma questão (The Joanna Briggs Institute, 2013a; Jordan et al., 2016). Ensaios clínicos randomizados são estudos em que o investigador aplica uma intervenção e observa os efeitos sobre os desfechos; é o padrão de excelência para estudos científicos sobre efeito de tratamento. Sua principal vantagem é a capacidade de demonstrar causalidade pela alocação aleatória da intervenção e pela estratégia de cegamento (Fletcher, Fletcher, 2006; Hulley et al., 2008).

5.1. MÉTODOS DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DE AVALIAÇÕES

Pesquisamos nos Bancos de Dados de 04/03/2021 a 06/2021. Uma ampla estratégia usando todas as palavras-chaves possíveis para capturar ECRs relevantes que testam a eficácia da suplementação de cálcio na redução da incidência e / ou gravidade da PE. Dois avaliadores independentes julgaram os estudos. Em caso de desacordo nos julgamentos, um terceiro avaliador fez a avaliação. Quadro 5.

Quadro 5 – Palavras-chaves utilizadas para capturar ECRs relevantes que testam a eficácia da suplementação de cálcio na redução da incidência e / ou gravidade da pré-eclâmpsia

<i>Preeclampsia [Mesh]</i>	<i>Calcium supplement [Mesh]</i>
<i>Pre Eclampsia</i>	<i>Fator IV de coagulação sanguínea</i>
<i>Preeclampsia</i>	<i>Fator de Coagulação IV</i>
<i>Pregnancy Toxemias</i>	<i>Fator IV, Coagulação</i>
<i>Pregnancy Toxemia</i>	<i>Cálcio-40</i>
<i>Toxemia, Pregnancy</i>	<i>Cálcio 40</i>

<i>Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis</i>	<i>Fator IV</i>
<i>Edema Proteinuria Hypertension Gestosis</i>	
<i>Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension</i>	
<i>Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis</i>	
<i>Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria</i>	

<i>Hypertension Edema Proteinuria Gestosis</i>	
<i>Toxemia Of Pregnancy</i>	
<i>Of Pregnancies, Toxemia</i>	
<i>Of Pregnancies, Toxemia</i>	
<i>Of Pregnancies, Toxemia</i>	
<i>Of Pregnancy, Toxemia</i>	
<i>Pregnancies, Toxemia Of</i>	
<i>Pregnancy, Toxemia Of</i>	
<i>Toxemia Of Pregnancies</i>	
<i>Toxemia Of Pregnancies</i>	
<i>EPH Complex</i>	
<i>EPH Toxemias</i>	
<i>EPH Toxemia</i>	
<i>Toxemia, EPH</i>	
<i>Toxemias, EPH</i>	
<i>EPH Gestosis</i>	
<i>Gestosis, EPH</i>	

<i>Toxemias, Pregnancy</i>	
<i>Preeclampsia Eclampsia 1</i>	
<i>1, Preeclampsia Eclampsia</i>	
<i>1s, Preeclampsia Eclampsia</i>	
<i>Eclampsia 1, Preeclampsia</i>	
<i>Eclampsia 1s, Preeclampsia</i>	
<i>Preeclampsia Eclampsia 1s</i>	
<i>Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis</i>	
<i>Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension</i>	

<i>Proteinuria Edema Hypertension Gestosis</i>	
--	--

Fonte: Autora

5.2. CRITÉRIOS PARA CONSIDERAR ENSAIOS CLÍNICOS PARA INCLUSÃO

Aplicamos os critérios de inclusão e exclusão abaixo ao avaliar ECRs para esta revisão.

Quadro 6 - Critérios de inclusão e exclusão dos ECRs

Elegibilidade		Inclusão	Exclusão
Participante	População	Mulheres grávidas incluídas em ECRs que testa a eficácia da suplementação de cálcio na redução da incidência e / ou gravidade da PE. Recém-nascidos de mulheres que fizeram uso de cálcio ou placebo na redução da incidência e / ou gravidade da PE.	Mulheres grávidas com hipertensão antes da gravidez Mulheres grávidas incluídas em estudo que não eram ECR. Mulheres grávidas incluídas em ECRs que não testa a eficácia do cálcio na incidência e / ou gravidade da PE
			Mulheres não grávidas
Revisão sistemática	Revisão	Estudos publicados na PubMed; Cochrane, LILACS e registros incluídos na Clinical Trials.gov, estudos controlados atuais (www.controlled-trials.com/isrctn/) e World Health Organization International Trials Registry. Os estudos foram pesquisados em Inglês, Espanhol, Português, Francês, Italiano ou Alemão e sem restrição de data.	Estudos que não estavam disponíveis em inglês, espanhol, português, francês, italiano ou alemão.
	Tipo do estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados em Inglês, Espanhol, Português, Francês, italiano ou Alemão sem restrição de ano.	Não ensaios clínicos randomizados

	Intervenção	Suplementação de cálcio ou placebo para prevenir ou diminuir a gravidade da PE	Intervenção para não prevenir PE ou para não diminuir a gravidade da PE Intervenção que não contém cálcio.
	Comparação	Suplementação de cálcio versus placebo ou nenhuma intervenção. Cálcio mais suplementos ou tratamentos adicionais versus o mesmo suplemento ou tratamentos adicionais; e diferentes doses de suplementação de cálcio versus o outro. Estudos de cálcio mais outros suplementos ou tratamentos foram incluídos e submetidos à análise de subgrupo.	Suplementos ou tratamentos adicionais que não avaliaram Cálcio.

Resultados	Resultados maternos relacionados a PE. Diagnóstico de PE medindo os níveis de pressão arterial	Diagnóstico de PE sem mensuração de níveis pressóricos e / ou proteinúria.
	Alteração da artéria uterina.	
	Resultados perinatais (morbidade e mortalidade materna e fetal)	
	Tempo de internação pós-parto.	
	Admissão materna em unidade de terapia intensiva	
	Resultados neonatais relacionados ao PE:	
	Admissão neonatal em uma unidade de terapia intensiva e prematuridade	

5.3. COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Seguimos os métodos padrão de revisão sistemática, conforme descrito abaixo.

5.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Conduzimos a elegibilidade em duplicata com todos os conflitos resolvidos por meio de discussão com um terceiro autor da revisão. Fizemos uma avaliação de elegibilidade. Em primeiro lugar, dois autores da revisão avaliaram títulos e resumos

para garantir que os ECRs visassem populações adequadas de mulheres grávidas e utilizaram as intervenções relevantes. Em segundo lugar reservamos títulos potencialmente relevantes e excluimos ECRs duplicados.

Por fim, avaliamos o texto completo dos estudos restantes para explorar mais se a população e a intervenção atendiam aos critérios de inclusão. Listamos os dados dos estudos excluídos na avaliação do texto completo.

5.5. EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Para cada ECR incluído, um autor da RS extraiu dados independentemente; um segundo autor da RS verificou a precisão dos dados. Resolvemos divergências por meio de terceiro autor da revisão. Extraímos os seguintes dados de cada ECR incluído:

- Autor / ano;
- Revista;
- País;
- Número de participantes incluídas no ensaio clínico;
- Intervenção utilizada;
- Dose diária da intervenção utilizada;
- Controle utilizado;
- Duração mínima de acompanhamento;
- Overview dos resultados com dados;
- Método e Taxa de adesão;
- Intenção de tratar;
- Conflito de interesses declarado;
- Conclusões dos autores (efeito: positivo, neutro, negativo).

Dois autores da RS analisaram os quadros de síntese de dados para melhorar o conteúdo e a apresentação dos resultados da RS. Quando o formato final foi acordado entre todos os autores da RS, um autor criou figuras para apresentar os dados dos resultados e um segundo autor verificou as figuras.

5.6. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ECRs INCLUÍDOS NA REVISÃO – SISTEMA GRADE

A avaliação da qualidade será realizada por dois revisores. E um terceiro avaliador fará o julgamento quando houver desacordo no julgamento. Os revisores independentes examinaram a qualidade dos estudos incluídos de acordo com a ferramenta GRADE (Schünemann 2013) para avaliar a qualidade metodológica dos ECRs.

O sistema GRADE foi proposto pelo *grupo Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e é um sistema de graduação que fornece informação clara e concisa tanto sobre a qualidade da evidência, quanto sobre a força da recomendação. Esse sistema é utilizado por diversas instituições de referência, estando entre elas a OMS, o CDC, Cochrane, o UpToDate (BRASIL, 2014; SCHATA, JORDE W, RICHARZ-BARTHAUER, 1991), (SCHÜNEMANN et al., 2013) e o JBI (TUFANARU et al., 2017). A qualidade da evidência se refere ao grau de confiança de determinado resultado (estimativa de efeito).

A avaliação de 'risco de viés' é um componente da avaliação da qualidade dos estudos. Esta abordagem identifica quatro elementos que influenciam a qualidade da evidência: estes são: desenho do estudo, a qualidade do estudo, a consistência e viés de publicação. Avaliar e combinar esses componentes determinam o grau inicial da evidência como (BRASIL, 2014):

Alto: É muito improvável que novas pesquisas mudem nossa confiança na estimativa do efeito

Moderado: É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.

Baixo: É muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente alterem a estimativa.

Muito baixo: Qualquer estimativa do efeito é muito incerta.

O primeiro aspecto utilizado para avaliar a qualidade das evidências é o delineamento dos estudos. Evidências provenientes de estudos randomizados inicialmente são classificadas como de alta qualidade, mas a confiança nessa evidência pode ser reduzida por várias razões, incluindo: limitações metodológicas, inconsistência dos resultados, imprecisão, alta probabilidade de viés de publicação e evidência indireta (Brasil, 2014). A força da recomendação se refere ao grau de

confiança gerado pelo balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis de uma intervenção em saúde.

Há quatro possibilidades de recomendação no GRADE: recomendação forte a favor de uma ação; recomendação fraca a favor de uma ação; recomendação forte contra uma ação; e recomendação fraca contra uma ação. Se os efeitos benéficos, por exemplo, claramente superamos efeitos indesejáveis, a recomendação será forte a favor do tratamento (Brasil, 2014). Brasil (2014), Schata, Jorde W, Richarz-Barthauer (1991) e Schünemann et al. (2013) consideram algumas vantagens e desvantagens do GRADE.

As vantagens, são:

- Clara divisão entre grau de recomendação e nível de evidência;
- Explícita avaliação da importância dos desfechos para cada estratégia;
- Explícito e abrangente método de avaliação de evidências;
- Processo transparente de transposição de evidências para recomendações;
- Reconhecimento explícito de valores e preferências;
- Interpretação clara e pragmática de recomendações fortes e fracas para profissionais, pacientes e gestores;
- Útil para revisões sistemáticas, avaliações de tecnologias em saúde e diretrizes;
- Presença de software específico desenvolvido para auxiliar na sua aplicação. As desvantagens são:
- Sistema mais complexo de avaliação de evidências;
- Demanda conhecimentos epidemiológicos mais sólidos para sua aplicação comparado aos demais sistemas;
- Maior tempo necessário para sua aplicação.

Uma vantagem importante do GRADE é separar a avaliação da qualidade da evidência da avaliação da força da recomendação (BRASIL, 2010). A seguir, descreveremos sobre força de recomendação e avaliação da qualidade da evidência.

5.6.1. Força da recomendação

A força da recomendação considera o que podemos concluir sobre benefício e malefício de determinada recomendação. No sistema GRADE a força da recomendação para apoiar uma conduta é classificada como forte ou fraca. É definida como forte quando as evidências disponíveis permitem concluir que os benefícios suplantam os malefícios. Quando as evidências permitem concluir que a conduta é

claramente maléfica, a força da recomendação para evitar a conduta é também considerada forte. Contrariamente, quando a relação entre benefícios e riscos não é muito clara, a força da recomendação é considerada fraca (BRASIL, 2014; SCHÜNEMANN et al., 2013). A força da recomendação dessa RS é forte, pois os benefícios na redução da incidência de pré-eclâmpsia superam os malefícios.

5.6.2. Qualidade da Evidência

É importante observar a qualidade da evidência em que se baseia uma recomendação para adotar ou não adotar uma conduta, considerando que as fontes de informação variam de forma muito ampla em sua qualidade científica. No sistema GRADE a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo, sendo representados pelas letras A, B, C e D, estando representados e exemplificados na Figura 01 (BRASIL, 2014; *The Joanna Briggs Institute*, 2014; SCHÜNEMANN et al., 2013). Julgamentos sobre a qualidade da evidência (alta, moderada, baixa) foram justificados, incorporados no relato dos resultados de cada desfecho avaliado (GUYATT et al., 2011; SCHÜNEMANN, 2013).

Figura 01- Qualidade de evidência

Nível	Significado	Fonte dos Resultados
(A) Alta	Muito improvável que trabalhos adicionais modificarão a confiança na estimativa do efeito.	ECR bem-conduzidos e com achados consistentes. Em algumas situações, estudos observacionais bem-conduzidos, cujos resultados mostram efeitos muito fortes de intervenções terapêuticas que não podem ser explicados por potenciais vieses.
(B) Moderada	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- ECR com importantes problemas na condução, inconsistência nos resultados, achados não dirigidos para o alvo ou desfecho de interesse, imprecisão nas estimativas, vieses de publicação. - Estudos observacionais, quando relatam benefício forte em delineamento sem viés.
(C) Baixa	Trabalhos futuros muito provavelmente terão um importante impacto em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos randomizados com desfechos substitutos ou outras importantes limitações. - Estudos observacionais, mais especificamente estudos de coorte e caso-controle.
(D) Muito Baixa	Qualquer estimativa de efeito deve ser vista como incerta.	Estudos observacionais não controlados e observações clínicas não sistematizadas (p.ex., relato de casos e série de casos).

Fonte: Brasil, 2014

Conforme resumido na Figura 01, no sistema GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alta (a), moderada (b), baixa (C), muito baixa (D).

A – Alta: estudos provenientes de ensaios clínicos randomizados bem planejados e bem conduzidos, com grupo controle, randomização e cegamentos adequados, análise de dados adequados e achados consistentes. Algumas situações

de estudos observacionais também podem ser consideradas de alta qualidade para apoiar recomendações, inclusive terapêuticas. É possível ocorrer este nível de evidência para estudo de tratamento com estudo observacional, particularmente quando o estudo coorte prospectivo é bem planejado e conduzido utilizando métodos especiais de análise para controle de variáveis de confusão e mostrando efeitos muito fortes de intervenções terapêuticas que não podem ser explicados por potenciais vieses. Quando a qualidade da evidência é considerada alta é muito improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.

B – Moderada: os resultados são provenientes de ensaios clínicos randomizados com importantes problemas na condução, inconsistência nos resultados, avaliação de um desfecho substituto em lugar de um desfecho de maior interesse para o médico e o paciente. Observa-se

também imprecisão nas estimativas e vieses de publicação. Os resultados também podem ser provenientes de estudos observacionais. Nesta situação, trabalhos adicionais poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

C – Baixa: os resultados são provenientes de ensaios clínicos com importantes limitações e classificados com qualidade baixa, e estudos observacionais (estudos de coorte e caso- controle) altamente suscetíveis a vieses. Nesse caso, outros trabalhos com melhor qualidade metodológica muito provavelmente terão um importante impacto na estimativa de efeito.

D – Muito baixa: os resultados são provenientes de estudos observacionais não controlados e observações clínicas não sistematizadas, com, por exemplo, relato de casos e série de casos. Nesta situação, qualquer estimativa de efeito deve ser vista como incerta.

5.6.3. Graduação da qualidade da evidência

O delineamento dos estudos é o primeiro aspecto a ser considerado para qualificar as evidências. Inicialmente, evidências provenientes de estudos randomizados são consideradas como de alta qualidade, e aquelas provenientes de estudos observacionais são consideradas de baixa qualidade. Embora a qualidade da evidência inicialmente dependa do delineamento do estudo, critérios adicionais são levados em conta para rebaixá-la ou elevá-la (BRASIL, 2014; GUYATT et al. 2011). Assim, a qualidade inicial dessa RS é “Alta qualidade”.

Os aspectos considerados que podem rebaixar a qualidade da evidência

proveniente de estudos randomizados ou elevar a qualidade da evidência proveniente de estudos observacionais (figura 02).

Figura 02 – Fatores que diminuem a qualidade da evidência

Fatores	Pontuação
Limitações metodológicas dos estudos	1 ou 2 níveis
Inconsistência dos resultados entre os estudos	1 ou 2 níveis
Evidência indireta	1 ou 2 níveis
Imprecisão da estimativa de efeito	1 ou 2 níveis
Viés de publicação	1 ou 2 níveis

Fonte: Brasil, 2014

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO CORPO DE EVIDÊNCIAS USANDO A ABORDAGEM GRADE

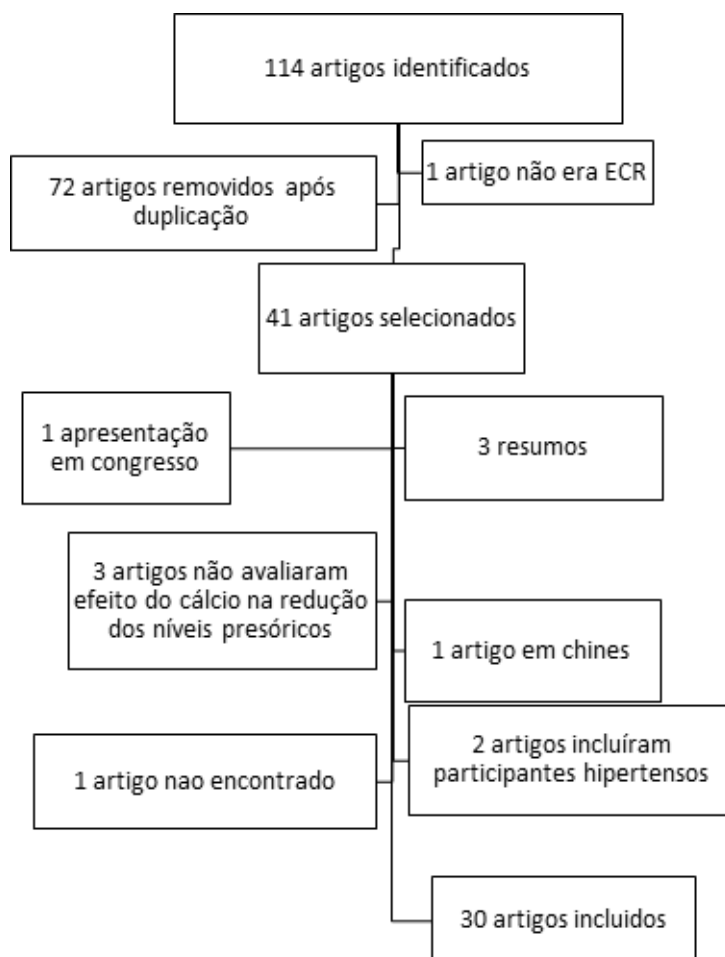
Avaliamos a qualidade das evidências usando a abordagem GRADE, conforme descrito no Manual GRADE, a fim de avaliar a qualidade do corpo de evidências relacionadas aos resultados a seguir, para as principais comparações (cálcio com ou sem outros suplementos versus placebo, cálcio com tratamentos adicionais versus placebo, nenhum tratamento ou os mesmos suplementos ou tratamentos adicionais, comparação entre diferentes doses diárias de cálcio, além de investigar os seguintes critérios (BRASIL, 2014)).

- Pré-eclâmpsia (hipertensão gestacional e proteinúria, como definido acima);
- Pré-eclâmpsia, perda de gravidez ou natimorto, ou uma combinação, em qualquer idade gestacional;
- Índice de morbidade e mortalidade materna grave;
- Morte ou admissão em UTI neonatal por 24 horas ou mais;
- Perda de gravidez, natimorto ou morte neonatal antes da alta.

8. RESULTADOS

Foram identificados 114 estudos. Após análises de duplicação, foram excluídos 72 artigos. Foram selecionados 41 ECRs para análise dos artigos completos. O processo de seleção é mostrado na Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos estudos



A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão foi avaliada de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group* (GUYATT et al., 2011). Foram considerados as seguintes características: delineamento, limitações dos estudos; inconsistência do efeito; imprecisão das estimativas; evidências indiretas; e viés de publicação (BRASIL 2014; GUYATT et al., 2011; SCHÜNEMANN, 2013).

Quadro 7 – Avaliação da qualidade de evidências dos estudos incluídos

Avaliação da Qualidade							
Estudo	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidências indiretas	Imprecisão	Viés de publicação	Nível de qualidade (GRADE)
Villar et al., 1990 EUA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave ¹	Limitações graves ¹	Moderada
Khan et al., 2013 Índia.	ECR	Limitações graves ²	Inconsistência não clara ³	Sem evidências indiretas importantes	Grave ³	Limitações graves ⁴	Muito baixa
Kumar et al., 2009 Índia.	ECR	Limitações graves ⁵	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Moderada	Limitações sérias ⁷	Baixo
Niromanesh et al., 2001. Iran	ECR	Sem limitações graves	Inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave ⁸	Limitações muito sérias ^{8, 9}	Muito baixa
Samimi et al., 2016. Iran	ECR	Sem limitações graves	Inconsistência não clara ³	Evidências indiretas importantes ¹⁰	Moderada ^{8, 10}	Limitações sérias ^{1, 4}	Baixo
Herrera et al., 2005 Colômbia	ECR	Sem limitações graves	Inconsistência não clara ³	Evidências indiretas importantes ¹⁰	Grave ³	Limitações sérias ¹¹	Baixo
Taherian et al., 2002 Iran	ECR	Limitações graves ¹²	Inconsistência grave ¹²	Evidência indireta importante	Grave ³	Limitações sérias	Muito baixa
Herrera et al., 1998. Colômbia	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Evidência indireta importante	Moderada ^{10, 11}	Limitações sérias ¹⁴	Moderada
Marya et al., 1987. Índia	ECR	Limitações Grave ^{12, 13}	Inconsistência não clara	Evidência indireta importante ¹³	Grave ³	Limitações sérias ^{12, 13, 14}	Muito baixa
Crowther et al., 1998. Austrália e Nova Zelândia	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave ¹⁵	Limitação série ^{11, 14}	Moderada
Sanchez-Ramos et al., 1994. EUA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Moderada ¹	Limitação série ^{11, 14}	Moderada
Levine et al., 1997. EUA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão ¹⁶	Sem limitações graves ¹⁴	Alta
Belizan et al.,	ECR	Sem	Sem	Sem	Sem	Sem	Alta

1991. Argentina		limitações graves	inconsistência grave	evidências indiretas importantes	imprecisão	limitações graves ¹⁴	
Villar et al., 2006. Multicêntrico	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Sem limitações graves ¹⁴	Alta
Villar et al., 1987 Argentina	ECR	Limitações graves ^{12, 17}	Inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave ^{3, 11}	Limitações graves ^{11, 18}	Baixo
Lopez-Jaramillo et al., 1997 Equador	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Imprecisão grave ¹⁹	Sem limitações graves ¹⁴	Moderada
López-Jaramillo et al., 1989 Equador	ECR	Limitações graves ²⁰	Inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Imprecisão grave	Limitações graves ²¹	Baixo
Lopez-Jaramillo et al., 1990 Equador	ECR	Limitações graves ²²	Inconsistência grave ^{3, 12}	Sem evidências indiretas importantes	Imprecisão grave	Limitações graves	Muito baixo
Aghamohammad et al., 2015 Iran	ECR	Limitações graves ¹⁷	Inconsistência grave ^{3, 12}	Evidências indiretas importantes	Imprecisões graves	Limitações graves ^{4, 11, 14}	Muito baixa
Cong et al., 1995. a China	ECR	Limitações graves ^{17, 20}	Inconsistências graves	Evidências indiretas graves ^{13, 24}	Imprecisões graves ²³	Limitações graves ^{4, 11, 13, 14}	Muito baixa
Cong K et al., 1995. b China	ECR	Limitações graves ^{17, 20}	Inconsistências graves	Evidências indiretas graves ¹³	Imprecisões graves ²³	Limitações graves ^{4, 11, 13, 14}	Muito baixa
Purwar et al., 1996 Índia	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidências indiretas importantes	Imprecisão grave ¹¹	Limitação grave ²⁵	Baixa
Rumiris et al., 2006. Indonésia	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Evidências indiretas graves ^{10, 12}	Imprecisão grave ¹¹	Sem limitações graves ^{11, 14}	Baixa
Rogers et al., 1999 China	ECR	Limitações graves ²⁶	Inconsistências graves	Evidências indiretas graves ^{10, 11, 13}	Imprecisão grave ¹¹	Limitações graves	Muito baixa
Herrera et al., 2006 Bangladesh e Colômbia	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Evidências indiretas graves ^{10, 11, 13}	Imprecisão grave	Limitações graves	Baixa
Bassaw et al., 1998. Índia	ECR	Limitações graves	Inconsistências grave	Evidências indiretas graves ¹³	Imprecisão grave	Limitações graves ²⁷	Muito baixa
Hofmeyr et al., 2019 Multicêntrico	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Sem limitações graves	Alta
Belizan et al., 1983 Guatemala	ECR	Limitações graves ^{17, 20, 23}	Inconsistências graves	Sem evidências indiretas importantes	Imprecisão grave	Limitações graves	Baixa

Repke et al.1989 Guatemala e Argentina	ECR	Limitações graves ^{17, 20, 23}	Inconsistência grave	Evidências indiretas importantes	Imprecisão grave ²⁸	Limitações graves	Muito baixa
Felix et al., 1991 Equador	ECR	Limitações graves ^{1, 11, 29}	Inconsistência grave ²⁹	Evidências indiretas importantes	Imprecisão grave ^{28, 29}	Limitações graves ²⁹	Muito baixa

- N menor que o esperado / pequeno
- Não estava claro se a equipe estava ciente do grupo de tratamento ou placebo.
- Não apresenta medida relativas (taxas de risco, razão de risco e intervalos de confiança)
- Financiamento e conflitos de interesses não declarados
- Sequência de randomização simples desenvolvida manualmente, não clara.
- (OR, 0.31; 95% CI, 0.15–0.63).
- Desequilíbrio no tamanho dos grupos. Eram necessárias 600 participantes, mas o recrutamento foi interrompido em 552 participantes.
- Não apresentação calculo amostral. Tamanho da amostra n: 30 participantes.
- Fonte de financiamento não declarado. Intervenção e placebo foram fornecidos por uma companhia farmacêutica.
- O estudo não examinou apenas suplementação de cálcio.
- Estudo uniformemente pequeno
- Não declarou perdas de acompanhamento, informações limitadas no método.
- Cegamento não realizado. Estudo sem placebo.
- Conflito de interesse não declarado
- Alcançou apenas 48% da meta de recrutamento (456 em vez de 948) devido à falta de recursos financeiros.
- Os autores usaram o número total de mulheres inseridas em cada grupo como denominador, em vez do número total menos as perdas no acompanhamento. Pequena discrepância nos números gerais, mas improvável que afete os resultados substancialmente.
- Randomização não clara
- Fonte de financiamento: doações do National Dairy Board e do National Dairy Council. Conflito de interesse não declarado.
- 274 recrutados, 260 analisados.
- Alocação e cegamentos não claros.
- Dados de 14 mulheres excluídas estão incluídas nesta revisão
- Os autores afirmam que este foi um RCT, mas não são fornecidos detalhes de geração de sequência.
- Informações limitadas.
- Estudo dividido em 3 braços: A 120 mg de cálcio por dia; B: 240 mg de cálcio por dia; C: sem cálcio.
- Fonte de financiamento: não declarada. Suplementos e placebos foram fornecidos por uma empresa farmacêutica.
- 5 envelopes não lacrados.
- 8 participantes não estavam disponíveis para análise
- Resultados não claros.
- Alocação foi por alternância, não aleatória 14 mulheres receberam suplementação de cálcio 2 g / dia e 11 receberam placebo.

Nenhuma mulher desenvolveu hipertensão ou pré-eclâmpsia. A produção de 6-ceto-prostaglandina F1alpha pelas artérias umbilicais foi semelhante entre os grupos

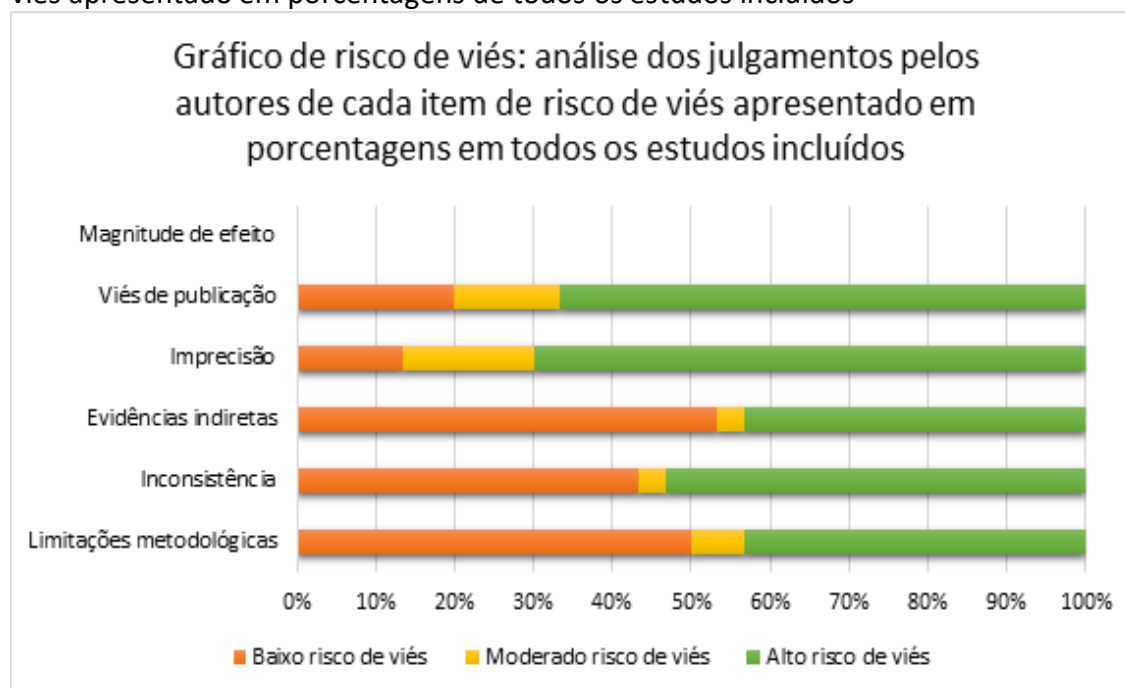
Todas as pacientes elegíveis já tinham pré-eclâmpsia leve no momento da inclusão na pesquisa.

De acordo com a avaliação de qualidade GRADE (Quadro 7), quatro ECRs foram classificados como de alta qualidade (BELIZAN et al., 1991; LEVINE et al., 1997; VILLAR et al., 2006; HOFMEYER et al. 2019), cinco estudos foram categorizados como de moderada qualidade (VILLAR et al., 1990; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; HERRERA et al., 1998; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; CROWTHER et al., 1998), nove artigos foram enquadrados como de baixa qualidade (KUMAR et al. 2009; SAMIMI et al., 2016; HERRERA et al., 2005; VILLAR et al., 1987; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1989; PURWAR et al. 1996; RAMIRIS et al., 2006; HERRERA et al., 2006; BELIZAN et al., 1983) e 12 estudos foram classificados como de muito baixa qualidade (KHAN et al., 2003; NIROMANESH et al., 2001; HERRERA et al., 2002; TAHERIAN et al., 2002; MARYA et al., 1987; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1990; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; CONG et al., 1995 a; CONG et al., 1995 b; ROGERS et al., 1989; BASSAW et al., 1998; REPKE et al., 1989; FELIX et al., 1991).

Na presente revisão, os ECR considerados de baixa ou muito baixa qualidade foram agrupados na categoria “Alto risco de viés”, os ECR de qualidade moderada foram categorizados em “Moderado risco de viés” e os demais, classificados como de “Baixo risco de viés”. Gráfico 1

Pode-se observar no Gráfico 1 que a imprecisão foi o tipo de viés mais frequentemente observado (83,33), seguido por viés de publicação (80%), inconsistência (53%), limitação metodológicas (50%) e evidências indiretas (46,66%).

Gráfico 1 - Distribuição percentual dos julgamentos pelos autores de cada item de risco de viés apresentado em porcentagens de todos os estudos incluídos



Fonte: Autora

Características dos estudos incluídos são mostradas no Quadro 8. No total, trinta ECRs, envolvendo 19.563 mulheres foram elegíveis para a presente revisão. O primeiro ECR foi realizado em 1987 (MARYA et al., 1987) e o mais recente em 2019 (HOFMEYR et al., 2019). O estudo com menor número de participantes incluiu 25 mulheres (FELIX et al. 1991), enquanto o estudo com maior tamanho amostral incluiu 8.312 participantes (VILLAR et al., 2006). Sete artigos (22,58%) não relataram e/ou não realizaram cegamento dos pacientes. Treze ECRs realizaram randomização por software, nove estudos realizaram randomização simples ou aleatória. Em nove ECRs (29,03%), as datas referentes à duração do estudo não eram claras ou não foram declaradas. A mediana da duração dos ECRs foi de 30 meses.

Um estudo foi desenvolvido em dois períodos (CONG et al., 1995). Para avaliar seus métodos e resultados dividimos o estudo em CONG et al 1995 a e CONG et al

1995 b. No primeiro período, abril de 1987 a junho de 1988, o estudo avaliou doses baixas de cálcio (< 1000 mg). No segundo período, abril de 1989 a junho de 1990, o estudo avaliou doses altas de cálcio ($\geq$ 1000 mg).

Quadro 8 - Características Metodológicas dos Estudos

ID/ Ano / País	Desenho	Cegamento	Randomização	Duração do estudo	Cálculo amostral
Villar 1990. EUA	ECR	Duplo-cego	Randomização por <i>Software</i>	36 meses	Sim
Khan 2013. Índia.	ECR	-	Randomização por software	12 meses	-
Kumar 2009. Índia.	ECR	Duplo-cego	Manual	24 meses	Sim
Niromanesh. 2001. Iran	ECR	Duplo-cego	Randomizado não especificada	-	-
Samimi et al., 2016. Iran	ECR	Duplo-cego	Randomização paralela e equilibrada (1: 1)	5 meses	-
Herrera et al., Colômbia 2005.	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	-	Sim
Taherian et al., 2002. Iran	ECR	-	Randomização aleatória	36 meses	-
Herrera 1998. Colombia	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	12 meses	Sim
Marya et al., 1987. Índia	ECR	-	Randomização não especificada	-	-
Crowther et al., 1998. Austrália e Nova Zelândia	ECR	Duplo-cego	Randomização por estratificação por centro em blocos variáveis.	52 meses	Sim
Sanchez-Ramos et al., 1994. EUA	ECR	Duplo-cego	Randomizado não especificada	41 meses	Sim
Levine et al., 1997. EUA	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	-	-
Belizan et al., 1991. Argentina	ECR	Duplo-cego	Randomizado não especificada	32 meses	Sim
Villar et al., 2006. Multicêntrico	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	20 meses	Sim
Villar et al., 1998 Argentina	ECR	Duplo-cego	Randomização aleatória	24 meses	-
Lopez-Jaramillo et al., 1997. Equador	ECR	Duplo-cego	Randomização aleatória	56 meses	Sim
López-Jaramillo et al., 1989 Equador.	ECR	Duplo-cego	Randomização aleatória	30 meses	Sim
Lopez-Jaramillo et al., 1990 Equador	ECR	Duplo-cego	Randomizado não Especificada	-	-

Aghamohammadi et al., 2015. Iran	ECR	Duplo-cego	Randomização aleatória	-	-
Cong k et al.,1995 a China	ECR	-	Randomização aleatória	14 meses	-
Cong K et al., 1995 b China	ECR	-	Randomização aleatória	14 meses	-
Purwar et al., 1996. Índia	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	15 meses	Sim
Rumiris et al., 2006 Indonésia	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	15 meses	Sim
Rogers et al., 1999 China	ECR	Duplo-cego	A randomização 1: 2: 2 usando cinco envelopes não lacrados.	31 meses	-
Herrera et al., 2006 Bangladesh e Colômbia.	ECR	Duplo-cego	Randomização por software	24 meses	Sim
Bassaw et al., 1998 Índia	ECR		Randomizado aleatória	36 meses	Sim
Hofmeyr et al., 2019 Multicêntrico	ECR	Duplo-cego	Randomização aleatória em uma proporção de 1: 1	75 meses	Sim
Belizan 1983 Guatemala	ECR	-	Randomização simples	-	-
Repke 1989. Guatemala e	ECR	Duplo-cego	Randomizado não especificada	-	-

Argentina					
Felix 1991 Equador	ECR	Duplo-cego	Randomizado não especificada	-	-

O Quadro 8 apresenta as características das participantes incluídas. Um total de 10.079 (51,52%) mulheres sofreram algum tipo de intervenção. Uma população de 9.544 mulheres (94,69% das mulheres dos grupos de intervenções) usou apenas cálcio ou cálcio mais outro tipo de suplemento. Destas, 6556 (65%) participantes usaram apenas cálcio. Um total de 2.988 (29,54 %) mulheres usaram cálcio mais outro tipo de suplemento. Nos grupos controles, 535 (5,28 %) mulheres usaram apenas aspirina e 9.484 (48,47 %) mulheres apenas placebo.

Oito (25,80 %) estudos não relataram taxa de abandono das pacientes. Foram relatados 1471 abandonos (7,7%). Um total de 740 perdas no grupo de intervenção e 667 perdas no grupo placebo. Três estudos, com 64 abandonos, não esclareceram em quais grupos ocorreram as perdas (BASSAW et al., 1998; SANCHEZ-RAMOS et al. 1994; ROGERS et al., 1999). Dois estudos relataram não haver perda de pacientes

(LOPEZ-JARAMILLO et al., 1990; NIROMANESH et al., 2001). O ECR com maior perda relatou 889 (5,59%) abandonos (VILLAR et al., 2006).

A adesão terapêutica foi avaliada em 14 estudos, 10 estudos que testaram altas doses de cálcio: VILLAR et al., 1990; KUMAR et al 2009; CROWTHER et al., 1998; SANCHEZ-RAMOS et al.1994; LEVINE et al., 1997; BELIZAN et al., 1991; VILLAR et al., 2006; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 1989; PURWAR et al., 1996; FELIX et al., 1991 e 4 estudos que testaram baixas doses de cálcio: HOFMEYER et al., 2019; HERRERA et al., 1998; HERRERA et al., 2005; HERRERA et al., 2006).

Contagem de comprimidos foi o método mais utilizado para avaliar a adesão das pacientes (VILLAR et al., 1990; BELIZAN et al., 1991; VILLAR et al., 2006; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 1989; HOFMEYER et al., 2019; FELIX et al., 1991; HERRERA et

al., 1998). Dispositivos eletrônicos foram usados em dois estudos (KUMAR et al 2009; SANCHEZ- RAMOS et al. 1994). Três ECR utilizaram escalas de auto-relato e contagem de comprimidos para avaliar a adesão (HERRERA et al., 2005; HERRERA et al., 2006; PURWAR et al., 1996).

Apenas um estudo realizou teste de adesão antes da inclusão das pacientes e contagem de comprimidos durante o estudo (LEVINE et al., 1997). A taxa de adesão média foi de 78% no grupo intervenção e 69% no grupo controle.

Quatro ECR realizaram comparações de doses de suplementação de cálcio. Dois estudos comparam altas doses de cálcio (BELIZAN et al., 1983; CONG et al., 1995b). Bassaw et al., (1998) comparou altas doses (1200 mg vs 600 mg) de cálcio. Um estudo comparou baixas doses de cálcio (120 mg vs 240 mg) (CONG et al., 1995 a). Em média a dose de suplementação de cálcio foi de 921 mg ao dia. A menor dose avaliada foi de 120 mg ao dia (CONG et al., 1995 a) e a maior dose foi de 2000 mg ao dia.

8.1. Altas doses de suplementação de cálcio (doses $\geq$ 1000 mg)

Foram incluídas 8.270 mulheres que sofreram intervenção com altas doses de suplementação de cálcio (VILLAR et al., 1990; KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; NIROMANESH et al., 2001; SAMIMI et al., 2016; CROWTHER et al., 1998; SANCHEZ-RAMOS et al.1994; LEVINE et al., 1997; BELIZAN et al., 1991; VILLAR et al., 2006; VILLAR et al., 1987; LOPEZ- JARAMILLO et al., 1997; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 1989;

LOPEZ-JARAMILLO et al., 1990; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; BELIZAN et al., 1983 ; REPKE et al., 1989; FELIX et al., 1991;

CONG et al., 1995 b; PURWAR et al., 1996; BASSAW et al., 1998). Em 14 (66,66%) dos estudos que avaliaram altas dosagens, foram utilizadas doses de 2000 mg de cálcio por dia (VILLAR et al., 1990; KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; NIROMANESH et al., 2001; SANCHEZ- RAMOS et al. 1994; LEVINE et al., 1997; BELIZAN et al., 1991; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; LÓPEZ- JARAMILLO et al., 1989; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1990; BELIZAN et al., 1983; FELIX et al., 1991; CONG et al., 1995 b; PURWAR et al., 1996).

Um estudo realizou intervenção com 1800 mg/dia (CROWTHER et al., 1998), três ECRs usaram 1500 mg/dia (VILLAR et al., 2006; VILLAR et al., 1987; REPKE et al., 1989;) e um estudo usou 1200 mg de cálcio (BASSAW et al., 1998). Quatro estudos utilizaram 1000 mg/ dia (SAMIMI et al., 2016; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; CONG et al., 1995 b; BELIZAN et al., 1983). Dois estudos com alta suplementação de cálcio não usaram placebo (KHAN et al., 2013; BASSAW et al., 1998). Os outros 19 estudos usaram placebo no grupo controle (VILLAR et al., 1990; KUMAR et al., 2009; NIROMANESH et al., 2001; SAMIMI et al., 2016; CROWTHER et al., 1998; SANCHEZ-RAMOS et al. 1994; LEVINE et al., 1997; BELIZAN et al., 1991; VILLAR et al., 2006; VILLAR et al., 1987; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 1989; LOPEZ- JARAMILLO et al., 1990; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; BELIZAN et al., 1983 ; REPKE et al., 1989; FELIX et al., 1991; CONG et al., 1995 b; PURWAR et al., 1996).

8.2. Baixas doses de suplementação de cálcio (doses $\leq$ 1000 mg)

Foram incluídas 1.274 mulheres que utilizaram baixas doses de cálcio. Um estudo avaliou doses de 800 mg de suplementação de cálcio (RUMIRIS et al., 2006). Cinco ECRs utilizaram 600 mg de cálcio (BASSAW et al., 1998; HERRERA et al., 1998; ROGERS et al., 1999; HERRERA et al., 2005; HERRERA et al., 2006) e 2 estudos usaram 500 mg de suplementação de cálcio (TAHERIAN et al., 2002; HOFMEYR et al., 2019). Apenas um estudo usou dose de 375 mg (MARYA et al., 1987) e outro usou 120 e 240 mg de cálcio diário (CONG et al., 1995 a).

Entre os estudos que avaliaram suplementação com baixas doses de cálcio, 3 estudos investigaram apenas a suplementação de cálcio (BASSAW et al., 1998; CONG et al., 1995; ROGERS et al., 1999); dois investigaram cálcio associado a vitamina D (MARYA et al., 1987; TAHERIAN et al., 2002); dois estudos investigaram o uso de cálcio associado ao ácido linoleico (HERRERA et al., 1998; HERRERA et al., 2005; HERRERA et al., 2006); e um estudo investigou cálcio em associação com

antioxidantes (RUMIRIS et al., 2006).

Observou-se heterogeneidade entre os grupos controles dos ECRs que testaram baixa dosagem de cálcio: cinco usaram placebo (HERRERA 1998; HERRERA et al., 2005; HERRERA et al., 2006; RUMIRIS 2006; HOFMEYER et al., 2019); um usou comprimidos de aspirina (BASSAW et al., 1998); quatro não adotaram nenhum tratamento (CONG et al., 1995; MARYA et al., 1987; ROGERS et al., 1999; TAHERIAN et al., 2002).

O Quadro 9 apresenta os achados principais dos ECR: níveis pressóricos (mmHg), incidências de pré-eclâmpsia, prematuridade, morbidade e mortalidade neonatal, morbidade e mortalidade materna, admissão neonatal em unidade de terapia intensiva, scan-doppler da artéria uterina, natimorto, óbitos, anormalidade, icterícias e síndrome do desconforto respiratório.

Quadro 9. Características relacionadas aos achados dos Estudos

ID/ Ano /País	N final de participantes	Taxa de abandono	Método e Taxa de Adesão	Intervenção (dose diária)	Control	Desfechos Primários	Achados
Villar et al., 1990. EUA	190 mulheres Cálcio: n = 95 Controle: n = 95	7 (3,7%) Cálcio: 4 (2,1%) Controle: 3 (1,6)	Contagem de comprimidos. $p = NS$ Cálcio: $N = 91 \ 3.1 \pm 1.5$ Controle: $N = 92 \ 2.8 \pm 1.6$	2000 mg de cálcio	Placebo	Incidência de PE $P = 0,10$ Cálcio: (N = 90) 0,0% Controle: (N = 88) 3,4 % Prematuridade $p = 0.007$ Cálcio: 7.4 Controle: 21.1	Níveis estatisticamente não significativos devido ao pequeno tamanho da amostra
Khan et al., 2013 Bangladesh	Total: 262 mulheres Cálcio: 123 Controle: 139	10 (3,67%) Cálcio: 4 Controle: 6	-	2000 mg de Cálcio	500 mg de cálcio	Incidência de PE $P = 0.031$ Cálcio: 7 (5.7%) Controle 19 (13.7%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio / Controle $p = < 0.0001$ Sistólica: 130.03 ± 10.68 / 132.15 ± 14.55 $p = 0.0009$ Diastólica: 81.44 ± 8.65 / 83.94 ± 12.54 Morbidade e mortalidade neonatal: $p = 0.27$ Natimorto: Cálcio: 3 (2.43%) Controle 7 (5.03%) Prematuridade: $p = 0.04$ Cálcio: 3 (2.43%) Controle 11 (7.91%)	2000 mg/dia durante a gravidez reduziu significativamente o risco de PE, parto prematuro e CIUR.

Kumar et al., 2009 Índia	Total: 524 mulheres Cálcio: 273 Controle: 251	28 (5,34%) mulheres Cálcio: 17 Controle: 11	MEMS. Adesão foi de 78% no grupo de cálcio e 80% no grupo de placebo	2000 mg de Cálcio	Placebo	Incidência de PE $p = 0.001$ Cálcio: 11 (4.0%) Controle: 30 (12%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio: (n = 273) / Controle: (n = 251) $p = 0.91$ Sistólica: 113.15 ± 8.47 (90–130) / 113.23 ± 8.17 (90–130) $p = 0.44$ Diastólica: 74.23 ± 6.51 (50–88) / 73.78 ± 6.65 (50–92) Morbidade e mortalidade neonatal $p = 0.62$	2000 mg de cálcio durante a gravidez reduziu significativamente o risco de PE e trabalho de parto prematuro.
						Cálcio: 6 (2.2%) Controle: 5 (2.0%) Prematuridade $p = 0.03$ Cálcio: 19 (7.0%) Controle: 32 (12.7%)	
Niromanesh et al., 2001. Iran	Total: 30 mulheres Cálcio: 15 Controle: 15	0%	-	2000 mg de Cálcio	Placebo	Incidência de PE $p = 0.014$ Cálcio: 1 (6.6%) Controle: 7 (46, 6%)	2000 mg de cálcio pode reduzir a ocorrência de PE até 7 vezes entre as mulheres com alto risco de PE.
Samimi et al., 2016 Iran	Total: 60 mulheres Cálcio: 30 Controle: 30	2 mulheres Cálcio 1 (3.3%) Controle: 1 (3,3%) Usou ITT	-	1 000 mg de Cálcio + 50.000 UI de vit D3	Placebo	Incidência de PE $p = 0.30^{\dagger}$ Cálcio + Vit D: 1 (3.3%) Controle: 3 (10.0%) $\dagger$ Obtido a partir do teste qui-quadrado de Pearson Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio + Vit D (30) / Controle (30) $p = 0.006$ Sistólica: 114.6 (9.4) 110.8 (8.9) $\dagger -3.8$ (5.8) / 108.8 (6.7) 110.5 (6.2) 1.7 (8.7) $p = 0.001$ Diastólica: 72.0 (8.0) 70.0 (9.1) -2.0 (6.6) / 72.8 (5.5) 76.5 (7.7) $\dagger 3.7$ (6.3) $\dagger$ Diferente do estudo inicial, $P < 0,05$. Realizado scan-doppler para identificar alterações na artéria uterina. Prematuridade $p = 0.55^{\dagger}$ Cálcio + Vit D: 2 (6.7%) Controle: 1 (3.3%)	A suplementação de cálcio não mostrou nenhum efeito significativo para PE

Herrera et al., 2005 Colombia	Total: 48 mulheres Cálcio - CLA: 24 Controle: 24	2 mulheres Cálcio - CLA: 1 (4%) Controle: 1 (4%)	Questionário e contagem dos comprimidos	600 mg de Cálcio + 450 mg de CLA	Placebo	Incidência de PE Cálcio – CLA: 0/24 Controle: 3/24 (12,5%) Níveis de pressão arterial (mmHg) $p = 0.19$ Sistólica Cálcio— CLA: 116.0 ± 9.6 Controle: 122.2 ± 21.2 $p = 0.005$ Diastólica Cálcio-CLA: 76.3 ± 7.8 Placebo: 84.3 ± 10.9 Realizado scan-doppler para identificar alterações na artéria uterina. $p = 0.16$ Aspirina: 11.8% Cálcio: 13.7% Controle: 8.9%	Em mulheres grávidas com alto risco de hipertensão induzida pela gravidez, cálcio-CLA diminui a incidência de hipertensão induzida pela gravidez e melhora a função endotelial
Herrera et al., 1998 Colombia	Total: 86 mulheres Cálcio + ac. Linoleico: 43 Controle: 43	3 (1,12%) mulheres Cálcio+ ac. Linoleico: 1 Controle: 2	$p = 0,9$ Contagem dos comprimidos. (Cálcio: 93%; Controle: 91%)	Ácido linoleico (450 mg) e cálcio (600 mg)	Placebo	Incidência de PE Cálcio + ac. Linoleico / controle $p = 0.002$ 4 (9.3%) / 16 (37.2%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio + ac. Linoleico / controle Sistólica: - $P = 0.001$ Diastólica: $74.6 \pm 11.2 / 81.9 \pm 11.9$ Morbidade e mortalidade neonatal Cálcio + ac. Linoleico / controle $p = 0.64$ 0 / 1 (2.3%)	Ácido linoleico e cálcio durante o terceiro trimestre de a gravidez reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Marya et al., 1987 Índia	Total: 370 mulheres Cálcio + vit D: 188 Controle: 182	10 mulheres Cálcio + vit D: 2 (1%) Placebo: 8 (4%)	-	375 mg de Cálcio + 1200 UI de vit D	Não placebo	Incidência de PE X^2 test $p > 0,05$ Cálcio - vit D: 12 (6,38%) Controle: 18 (9,89%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio - vit D/ Controle $p < 0,001$ Sistólica: $117.0 \pm 8,6 / 110.1 \pm 6,3$ $p < 0,001$ Diastólica: $74 \pm 7,2 / 70.6 \pm 7,8$	Nenhuma evidência que suplementação de CÁ + VIT D reduz incidência de PE

Crowther et al., 1998 Austrália e Nova Zelândia	Total: 456 mulheres. Cálcio: 227 Placebo: 229.	124 mulheres Ca: 70 (31%) Controle: 54 (24%).	Contagem de comprimidos	1800mg de Ca	Placebo	Incidência de PE $p = 0,02$ Risco relativo 0,44 IC 95% 0,21 - 0,901 Cálcio: 4,4% Controle: 10% Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio / placebo Sistólica 115.8* (12.2%) 115.8 (11.7%) Diastólica 67.8 * (9.4%) 68.6 (8.1%) * Mediana Prematuridade $p = 0,02$ Risco relativo 0,44 IC 95%: 0,21 - 0,901 Cálcio: 4,4% Placebo 10,0%	A suplementação de cálcio durante a gravidez reduziu o risco de pré-eclâmpsia e parto prematuro em nulíparas
Sanchez-Ramos et al., 1994 EUA	Total: 63 mulheres Cálcio: 29 Controle: 34	6 (8,9%)	MEMS Cálcio: 79% Controle: 81%	2000 mg de Cálcio	Placebo	Incidência de PE $P = 0,01$ RR: 0,37 IC 95%: (0,15 – 0,92) Cálcio: 4/29 (13,8%) Controle: 15/34 (44,1%) Morbidade e mortalidade neonatal $p = NS$ Cálcio: 0/29 Controle: 1/34 (2,9%) Admissão neonatal em UCI $p = NS$ Cálcio: 1/29 (3,4%) Controle: 4/34 (11,8%) Prematuridade $p = NS$ Cálcio: 5/29 (17,2%) Controle: 8/34 (23,5%)	Cálcio durante a gravidez reduz o risco de PE

Levine et al., 1997 EUA	Total: 4336 mulheres Cálcio: 2163 Controle: 2173	253 mulheres (5,5%) Cálcio: 132 Controle: 121	TESTE PRÉ Contagem de comprimidos $p = 0,001$ Cálcio: 64 % Controle: 67 %	2000 mg de cálcio	Placebo	Incidência de PE RR: 0,94 IC 95%: (0.76–1.16) Cálcio: 158/2163 (6,9%) Controle: 68/2173 (7.3%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio/placebo Sistólica: RR: 0,3 IC 95%: 0, 7 – 0,1 106.4 ± 8.7 / 106.6 ± 8.8 Diastólica: RR: 0,03 IC 995%: 0,3 – 0,4 59.8 ± 7.6 / 59.6 ± 8.0 Morbidade e mortalidade neonatal Cálcio: 15 / 2163 (0.7%) Controle: 19/2173 (0.8%) Admissão neonatal em UCI Cálcio: 343/2163 (16.1%) Controle: 315/213 (14.7%) Prematuridade Cálcio: 248 (10.8%) Controle: 229 (10.0%)	A suplementação de cálcio durante a gravidez não evitou PE, HASG ou resultados perinatais adversos em mulheres nulíparas saudáveis.
Belizan et	Total:	27	Contagem de	2000 mg de	Placebo	Incidência de PE	A
al., 1991 Guatemala	1167 mulheres Cálcio: 579 Controle: 588	(2,3%) mulheres Cálcio: 14 Controle: 13	comprimidos e em 780 pacientes taxa de cálcio urinário Cálcio: 69% Controle: 74%	Cálcio		Odds ratio: 0,65 IC 95%: 0,35 – 1,25 Cálcio: (n = 579) 2,6 % Controle: (n = 588) 3,9% Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio/ Controle Media ajustada IC 95%: 0,11 – 2, 29 Sistólica: 112,1 / 113, 2 IC 95%: -0,4 – 1,8 Diastólica: 74,3 / 75,0 Morbidade e mortalidade neonatal Cálcio: (n = 544) 10,8/1000 Controle (n = 554) 12, 3 / 1000 Admissão neonatal em UCI Cálcio: (n = 544) 13,2% Controle (n = 554) 11,8%	suplementação de cálcio a partir de 20 semanas de gravidez reduziu o risco de distúrbios hipertensivos.

Villar et al., 2006 Multicêntrico	Total: 8,312 mulheres. Cálcio: 4.151 Controle: 4.161	Cálcio: 465 mulheres (11,2%); Placebo: 424, (10,2%)	Cálcio, 85%; placebo, 86%	1500 mg cálcio	Placebo	Incidência de PE Risco relativo: 0,91, IC 95%: 0,69-1,19 Cálcio: 171 (4,11%) Controle: 186 (4,47%) Admissão materna em unidade de terapia intensiva Risco relativo: 0,85 95% CI: 0,75-0,95 Cálcio: 116 Controle: 138 Mortalidade morbidade materno Risco relativo: 0,80 95% CI: 0,70-0,91 Cálcio: 167 Controle: 209 Morte materna: Risco relativo 0,17 95% IC: 0,03-0,76 Cálcio: 1 Controle: 6 Morbidade e mortalidade neonatal Risco relativo: 0,70 95% IC: 0,56-0,88 Cálcio 37/3953 Controle: 53/3956 Prematuridade Risco relativo: 0,91 95% IC: 0,79-1,05 Cálcio: 398/4038, Controle: 436/4042	1500 mg de cálcio / dia não evitou PE, mas reduziu sua gravidade, morbidade materna e mortalidade neonatal.
--	--	--	------------------------------	----------------	---------	---	---

Villar et al., 1987 Argentina	Total: 52 mulheres Cálcio: 25 Controle: 27	-	-	1500 mg cálcio	Placebo		A incidência de hipertensão induzida pela gravidez nos dois grupos obteve uma diferença não significativa
Lopez-Jaramillo et al., 1997 Equador	Total: 260 mulheres Cálcio: 125 Controle: 135	14 (5,1%) mulheres Cálcio: 9 (3,3%) Controle: 4 (1,4%)	Contagem de comprimidos	2.000 mg de cálcio	Placebo	Incidência de PE $p < (0,001)$ RR: 12,35% Cálcio: 4/125 (3,2%) Controle: 21/135 (15,5%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio / Placebo Sistólica Média/ SD/ Média corrigida Cálcio: 106.1 / 4.3 / 106.5 Placebo: 116.0 / 6.7 / 115.6 Diferença nas médias ajustadas: - 9.1 Diastólica Ca: 65.2 / 3.7 / 65.8 Placebo: 72.4 2.6 71.8 Diferença nas médias ajustadas: - 6.0	A suplementação de cálcio durante a gravidez em populações com baixa ingestão de cálcio é uma medida preventiva segura, eficaz e barata que reduz significativamente o risco de pré-eclâmpsia.

López-Jaramillo et al., 1989 Equador	Total: 92 mulheres Cálcio 43 Controle: 49	14 (13,2%) mulheres Ca: 6 Controle: 8	Contagem de comprimidos.	2000 mg cálcio	Placebo	Níveis de pressão arterial (mmHg) Sistólica Diferença da média ajustada: -10.3 Cálcio: Média: 108.6 Erro padrão Média: 1.3 Média ajustada: 109.3 Controle: Média: 120.5 Erro padrão média: 2.4 média ajustada: 119.6 Diastólica Diferença da média ajustada: -7.5 Cálcio Média: 70.6 Erro padrão: 1-3 Média ajustada: 71, 5 Controle: Média: 80.0 Erro padrão 2.5 Média ajustada: 75.0	A suplementação de cálcio foi associada a uma redução significativa do risco de hipertensão induzida pela gravidez
Lopez-Jaramillo et al., 1990 Equador	Total: 56 mulheres Cálcio: 22 Controle:	0	-	2000 mg de cálcio	Placebo	Incidência de PE $X^2 p < 0.001$ Cálcio 3 (14%) Placebo 24 (71%)	A suplementação de cálcio durante a

	34						gravidez atenua a pressão arterial no final da gravidez
Aghamohammadi et al., 2015 Iran	Total: 80 mulheres Cálcio 40 (50%) Controle 40 (50%)	Cálcio 5 (6.25%) Controle: 4 (5%)	-	1000 mg de cálcio	Placebo	Incidência de PE $p = 0.035$ Cálcio: 6 (15%) Controle: 14 (35%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio / placebo $P = 0.434$ Sistólica $11.3 \pm 2.8 / 12.1 \pm 3.4$ $P = 0.003$ Diastólica $6.97 \pm 0.83 / 7.92 \pm 0.27$ Admissão neonatal em UCI $P = 0.5$ Cálcio: 3 (8%) Controle: 4 (10%) Prematuridade $p = 0.284$ Cálcio: 6 (15%) Controle: 9 (22%)	A suplementação de cálcio pode reduzir a taxa de PE em mulheres com mais de 35 anos.
Cong et al., 1995.a China	Total: 168 - mulheres 120 mg cálcio: 56 240 mg cálcio: 56 Controle: 56	-	-	Cálcio (120 mg) Cálcio (240 mg)	Placebo	Incidência de PE 120 mg cálcio: 0 240 mg cálcio: 0 Controle: 2/ 3,57% Incidência dos distúrbios hipertensivos da gravidez: RR: 0,45 Cálcio (120 mg): 5 (8,9%) Cálcio (240 mg): 4 (7,4%) Controle: 10 (17,9%)	

Cong et al., 1995.b China	Total: 150 - mulheres 1000 mg cálcio: 50 mulheres 2000 mg cálcio: 50 mulheres Controle: 50 mulheres	-	-	1000 mg 2000 mg	Placebo	Incidência de PE 1000 mg cálcio: 0 2000 mg cálcio: 0 Controle: 2/4% Incidência dos distúrbios hipertensivos da gravidez: RR: 0,33 1000 mg cálcio: 4 (8%) 2000 mg cálcio: 2 (4%) Controle: 9 (18%)	
Purwar et al., 1996 Índia	Total: 190 mulheres Cálcio: 97 Controle: 93	11 (5,17%) Cálcio: 6 (3,15%) Controle: 5 (2,63%)	Contagem de comprimido Questi onário 82% no controle e 88% na intervenção tomaram mais de 85% de comprimido	2000 mg cálcio	Placebo	Incidência de PE RR: 0.13 IC 95%: 0.01-0.64 Cálcio 2/97 (2.06%) Controle: 11/93 (11.82%) Prematuridade $p = NS$ Cálcio: 2 (2.06%) (n = 97)	2000 mg de cálcio por dia diminuiu a incidência de hipertensão induzida pela gravidez em mulheres nulíparas

						Controle: 6 (6.45%)	
Rumiris et al., 2006 Indonésia	Total: 60 mulheres Cálcio: 29 Controle: 31	-	-	Cálcio (800 mg), Vit A (1000 IU), B6 (2,2 mg), B12 (2,2 µg), C (200 mg) e E (400 IU), ácido fólico (400 µg), N-acetilcisteína (200 mg), Cu (2 mg), Zn (15 mg), Mn (0,5 mg), Fe (30 mg), e selênio (100 µg)	Placebo + Fe 30 mg e ácido fólico 400 µg por dia	Incidência de PE $P = 0.043$ * Teste exato de Fisher Cálcio: 2 (6,89%) Controle: 9 (29,03%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio / placebo $p = 0.006^{\#}$ Sistólica: 117.9 ± 10.7 / 132.5 ± 23.8 $p = 0.009^{\#}$ Diastólica: 77.5 ± 8.4 / 86.0 ± 13.1 $^{\#}$ Student t test Prematuridade Cálcio: 1 Controle: 3	A suplementação com antioxidantes foi associada a melhores resultados maternos e perinatais em mulheres grávidas com baixo status antioxidante
Rogers et al., 1999 China	Total: 337 mulheres Cálcio: 144 Aspirina: 118 Controle: 72	50 (10%)	-	Aspirina 80 mg, cálcio 600 mg de 22 a 32 semanas de gestação e 1200 mg em doses divididas de 32 semanas de gestação até o parto	Sem placebo	Distúrbios hipertensivos da gravidez com proteinúria Cálcio: 8 (5.6%) quando comparada ao grupo controle (5,6% versus 10,7%). $p = NS$ Aspirina: 3 (2,5%) Diferença do grupo de controle odds ratio 0,25 IC 95%: (0,06-1,01) $p < 0,05$ (Teste exato de Fisher) Admissão neonatal em UCI $p = 0.06$	A suplementação de cálcio não mostrou reduzir significativamente a incidência de distúrbios hipertensivos da gravidez

Herrera et al., 2006 Colômbia	Total: 48 mulheres Cálcio: 24 Controle: 24	2 (4%) mulheres Cálcio: 1 Controle: 1	Questionário e contagem de comprimidos A adesão ao tratamento foi semelhante em ambos os grupos (80% vs 81%).	600 mg de cálcio e 450 mg de CLA	Placebo	Incidência de PE Cálcio/placebo Cálcio: 0/24 Controle: 3/24 (12,5%) Níveis de pressão arterial (mmHg) Cálcio / controle $p < .01$ Sistólica: $116 \pm 9.6 / 122.2 \pm 21.2$ $p < .01$ Diastólica: $76.3 \pm 7.8 / 84.3 \pm 10.9$ Realizado scan-doppler para identificar alterações na artéria uterina. Incidência geral de distúrbios hipertensivos da gravidez. $p = 0,01$ RR: 0,20 IC 95%: 0,05-0,82 10 (41,7%) (7 HASG e 3 PE) do controle desenvolveram Distúrbios hipertensivos da gravidez em comparação com 2 (8,3%) do cálcio	A suplementação de cálcio e CLA durante a gravidez reduz a incidência de PIH
Bassaw et al., 1998 Venezuela	Total: 502 mulheres Cálcio: 81 Cálcio + Aspirina: 84 Aspirina: 87 Controle: 250	8 (0,2%)	-	Cálcio: 1200 mg Cálcio+ aspirina: 600 mg de cálcio e 80 mg de aspirina Aspirina: 80 mg	Sem Placebo	Incidência de PE Cálcio: 1/81 (1, 2%) Cálcio + aspirina: 2/84 (2,4%) Aspirina: 7/87 (8,0%) Controle: 37/250 (14,8%) (Cálcio vs. aspirina: $\chi^2 = 9,26$ $P < 0,01$ Cálcio vs. cálcio + aspirina: $\chi^2 = 4,50$ $P < 0,05$). Morbidade e mortalidade neonatal 4 natimortos e 3 óbitos neonatais. Natimortos: Cálcio: 0 Cálcio + aspirina: 1 Aspirina: 1 Controle: 2 Óbitos Cálcio: 1 Cálcio+ aspirina: 0 Aspirina: 0 Controle: 2 Taxas de mortalidade perinatal para o placebo/ aspirina/, cálcio e aspirina/ e cálcio foram 16,0, 11,5, 11,9 e 12,3 por 1000 nascimentos	A combinação de cálcio (600 mg) e aspirina em baixa dose foi significativamente menos benéfica do que o 1200 mg de cálcio por dia ($P < 0,05$) na redução de PE. As mulheres em todos os grupos suplementados eram mais propensas a permanecer normotensas quando comparadas com os controles com odds ratio típico de 3,91 (95% IC.: $2,28 \pm 6,68$; $P, 0'001$).

Hofmeyr et al., 2019 Multicêntrico	Total: 579 mulheres Cálcio: 296 mulheres Controle: 283 mulheres	2 mulheres Cálcio: 296 mulheres Controle: 283 mulheres	Contagem de comprimidos. (53% de cálcio, 55% de placebo)	500 mg de Cálcio	Placebo	Incidência de PE Cálcio/controle RR 0,80 IC 95%: (0-61–1-06) $P = 0-121$ 69/296 (23%) / 82/283 (29%)	A suplementação de cálcio que começou antes da gravidez até a 20ª semana de gestação, em
		mulheres				Morbidade e mortalidade neonatal RR: 0,78 95% CI: (0,48–1,27) $P = 0,316$ Cálcio: 27/296 (9%) Controle: 33/283 (12%) Mortalidade morbilidade materno RR: 0,93 95% CI: (0,68–1,26) $P = 0,625$ Cálcio: 63/296 (21%) Placebo: 65/283 (23%) Admissão neonatal em UCI RR: 1,11 95% CI: (0,77–1,60) $p = 0,578$ Cálcio: 52/265 (20%) Controle: 43/243 (18%) Prematuridade RR 0,90 95% CI (0,74–1,10) $P = 0,301$ Cálcio: 112/296 (38%) Controle: 119/283 (42%)	comparação com o placebo, não mostrou uma redução significativa na pré-eclâmpsia recorrente.
Belizan et al., 1983 Guatemala	Total: 36 mulheres 1000 mg cálcio: 11 2000 mg cálcio: 11 Controle: 14	-	-	1000 mg cálcio ou 2000 mg de cálcio	Placebo	Níveis de pressão arterial (mmHg) Sistólica: $p = NS$ 1000 mg Cálcio: 107,4 SD: 8,4 2000 mg de Cálcio: 105,0 SD: 6,7 Controle: 103,6 SD: 8.6 Diastólica: $p = NS$ 1000 mg Cálcio: 70,0 SD: 6,4 2000 mg de Cálcio: 68,3 SD: 4.2 Controle: 68,9 SD 6.8	As mulheres que receberam 2 000 mg de cálcio tiveram valores de pressão arterial que permaneceram significativamente mais baixos ao longo do terceiro trimestre.
Repke et al., 1989 Guatemala e Argentina	Total: 34 mulheres Cálcio: 16 Controle: 18	-	-	1500 mg cálcio	Placebo	Níveis de pressão arterial (mmHg) $p = 0,09$ O subgrupo de cálcio sérico de base baixa que recebeu suplementação de cálcio teve um aumento de 2 mmHg nos níveis de pressão arterial durante a gravidez, enquanto os outros grupos tiveram um aumento nos níveis	O efeito de redução da pressão arterial da suplementação de cálcio parece envolver um mecanismo que relaciona o hormônio da paratireoide e a atividade da renina

						de pressão arterial perto de 10 mmHg	plasmática.
Felix et al., 1991 Equador	Total: 25 - mulheres Cálcio: 14 Controle: 11		Contagem de comprimidos.	2000 mg de cálcio	Placebo	Níveis de pressão arterial (mmHg) Pressão arterial média $p < 0,05$ Cálcio (n = 14) 106 ± 8 / 70 ± 8 Controle (n = 11) (112 ± 10 / 74 ± 6 mmHg).	Nenhuma das pacientes apresentou hipertensão na gravidez, independentemente do tratamento.

Fonte: autora

8.2. Desfecho Primário

Dos 30 estudos, 15 ECR que utilizaram suplementação de cálcio em gestantes versus placebo observaram reduções significativas na incidência de PE (KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; NIROMANESH et al., 2001; TAHERIAN et al., 2002; HERRERA et al., 1998; CROWTHER et al., 1998; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1990; BELIZAN et al., 1991; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; PURWAR et al., 1996; RUMIRIS et al., 2006; HERRERA et al., 2006; BASSAW et al., 1998).

Dentre estes estudos, 11 usaram altas doses de suplementação de cálcio (doses ≥ 1000 mg) (KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; NIROMANESH et al., 2001; CROWTHER et al., 1998; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; BELIZAN et al., 1991; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; PURWAR et al., 1996; BASSAW et al., 1998).

Seis ECRs observaram diferenças estatisticamente não significantes entre os grupos que usaram suplementação de cálcio e os grupos controle (VILLAR et al., 1990; SAMIMI et al., 2016; MARYA et al., 1987; LEVINE et al., 1997; HOFMEYER et al., 2019). Destes estudos, quatro usaram altas doses de cálcio (≥ 1000 mg) como intervenção (VILLAR et al., 1990; SAMIMI et al., 2016; LEVINE et al., 1997).

Nove ECRs apresentaram dados insuficientes para análises de significância estatística na incidência de PE (VILLAR et al., 1987; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1989; ROGERS et al., 1999; BELIZAN et al., 1993; CONG et al., 1995 a; CONG et al., 1995 b; HERRERA et al., 2005; REPKE et al., 1989; FELIX et al., 1991).

A incidência média de PE nos grupos de suplementação de cálcio foi de 5,6%, versus 18,5% nos grupos controle (RR: 0,30). Seis estudos foram excluídos para obtenção da média da PE, uma vez que não apresentam informações suficientes para o cálculo.

Cinco ECRs não apresentaram achados sobre PE (VILLAR et al 1987; LOPEZ-JARAMILLO et al 1989; BELIZAN et al 1983; REPKE et al., 1989; FELIX et al., 1991).

8.3. Outros desfechos

Dos 30 estudos analisados 18 estudos apresentaram medidas de pressão arterial sistólica e diastólica. (KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; SAMIMI et al., 2016; CROWTHER et al., 1998; LEVINE et al., 1997; BELIZAN et al., 1991; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 1989; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1990; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; BELIZAN et al., 1983; REPKE et al., 1989; FELIX et al., 1991; RUMIRIS et al. 2006; HERRERA et al. 2006; HERRERA et al. 1998; HERRERA et al., 2005; TAHERIAN et al., 2002).

Entre os desfechos neonatais, prematuridade foi o achado mais citado (VILLAR et al., 1990; VILLAR et al., 2006; KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; SAMIMI et al., 2016; CROWTHER et al., 1998; LEVINE et al., 1997; AGHAMOHAMMADI et al., 2015; RUMIRIS et al. 2006; TAHERIAN et al., 2002; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; PURWAR et al., 1996; HOFMEYER et al., 2019).

Nove artigos avaliaram morbidade e mortalidade neonatal (VILLAR et al., 2006; KHAN et al., 2013; KUMAR et al., 2009; LEVINE et al., 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; HOFMEYER et al., 2019; BASSAW et al., 1998; BELIZAN et al., 1991; HERRERA et al., 1998). Apenas 6 estudos apresentam achados sobre admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (VILLAR et al., 2006; LEVINE et al., 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; HOFMEYER et al., 2019; BELIZAN et al., 1991; AGHAMOHAMMADI et al., 2015;).

O exame de Scan-doppler para identificar alterações na artéria uterina foi realizado apenas em três (03) dos trinta (30) ECR (HERRERA et al., 2006; HERRERA et al., 2005; SAMIMI et al., 2016). Assim como apenas dois (02) estudos apresentam desfechos sobre mortalidade materna (HOFMEYER et al., 2019; VILLAR et al., 2006).

8.4. Magnitude de efeito dos estudos classificados como moderada ou alta qualidade segundo sistema GRADE

Para análise comparativa do desfecho principal, incidência de pré-eclâmpsia, a presente revisão destaca abaixo os valores de taxas e *odds ratio* ou risco relativo observados nos estudos de moderada e alta qualidade, de acordo com a avaliação de qualidade GRADE (Quadro 7) (BELIZAN et al., 1991; LEVINE et al., 1997; VILLAR et al., 2006; HOFMEYER et al. 2019; VILLAR et al., 1990; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; HERRERA et al., 1998; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997; CROWTHER et al., 1998).

Quadro 10 - Incidência de Pré-eclâmpsia em estudos com alta e moderada qualidade de evidência de acordo com os critérios GRADE

ESTUDOS	Risco Relativo ou Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%:	Valor de p
BELIZAN et al., 1991	Odds ratio: 0,65 Cálcio 15/579 (2,6%) Controle 23/588 (3,9%)	IC: 0,35 – 1,25	p = 0,01 pelo teste de log-rank
LEVINE et al., 1997	RR 0,94 Cálcio: 158/2295 (6,9%) Controle: 168/2294 (7,3%)	IC: (0,76 – 1.16)	-
VILLAR et al., 2006	RR: 0,91 Cálcio: 171/4151 Controle: 186/4161	IC: (0,69-1,19)	NS
HOFMEYER et al. 2019	RR 0,80 Cálcio: 69/296 (23%) Controle: 82/283 (29%)	IC: (0,61–1,06)	P = 0,121
VILLAR et al., 1990	Cálcio: /90 (0,0%) Controle: 4/88 (3,4 %)		P = 0,10
SANCHEZ-RAMOS et al., 1994	RR 0,37 Cálcio 4/29 (13,8%) Controle 15/ 34 (44,1%)	IC: (0,15 – 0,92)	P = 0,01
LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997	RR: 0,87 Cálcio: 4/125 (3,2%) Controle: 21/135 (15,5%)	-	P < 0,001
HERRERA et al., 1998	RR: 0,25 Cálcio + ac. Linoleico: 4/43 (9.3%) Controle: 16/43 (37.2%)	IC: (0,09, 0,69)	p = 0.001
CROWTHER et al., 1998	RR: 0,44 Cálcio: 10/227 (4,4%) Controle: 23/229 (10%)	IC: (0,21 - 0,901)	p = 0,02

Fonte: Autora

Entre os ECRs de moderada ou alta qualidade, seis utilizaram altas doses diárias de cálcio como intervenção (BELIZAN et al., 1991; LEVINE et al., 1997; VILLAR et al., 2006; SANCHEZ-RAMOS et al., 1994; VILLAR et al., 1990; LOPEZ-JARAMILLO et al., 1997) e três baixas doses diárias de cálcio (HOFMEYER et al. 2019; CROWTHER et al., 1998; HERRERA et al., 1998).

No grupo intervenção, 458/ (7.835) mulheres desenvolveram PE, no grupo controle 538/(7855) gestantes desenvolveram PE. Em 4 ECRs, observou-se que a suplementação de cálcio não reduziu a incidência de PE (LEVINE et al., 1997; VILLAR et al., 2006; HOFMEYER et al. 2019; VILLAR et al., 1990). Três desses estudos avaliavam altas dosagens (PELEVINE et al., 1997; VILLAR et al., 2006; VILLAR et al., 1990), e 1 estudo avaliava baixa dosagem de cálcio (HOFMEYER et al. 2019).

Observou-se que o número de mulheres nos estudos que a suplementação de cálcio não reduziu a incidência de PE, foi 6,6 maior que no grupo que houve a redução (13.417 mulheres nos estudos que a redução da incidência de PE foi estatisticamente não significativa e 2032 mulheres nos estudos que a redução de PE foi estatisticamente significativa). Todos os estudos de alta ou moderada qualidade

avaliaram adesão terapêutica (BELIZAN et al., 1991;LEVINE et al.,1997;VILLAR et al., 2006; HOFMEYER et al. 2019; VILLAR et al.,1990; SANCHEZ-RAMOS et al.,1994; HERRERA et al., 1998; LOPEZ-JARAMILLO et al.,1997; CROWTHER et al.,1998).

Dos quatros estudos de alta qualidade, apenas 1 estudo reduziu incidência de PE (BELIZANet al., 1991). No grupo que houve redução da incidência de PE, 1 (20%) dos ECRs é de alta qualidade, já no grupo onde não houve redução 3 (75%) dos estudos são de alta qualidade.

9. DISCUSSÃO

Revisões sistemáticas sobre os efeitos da suplementação de cálcio na manifestação de pré-eclâmpsia têm identificado estudos com achados heterogêneos, observando também grande variação metodológica, principalmente em relação à dose diária de cálcio. Até o momento, a dose ideal de suplementação para gestantes com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia não foi definida. Isto também foi observado na presente revisão, contudo, observou-se nos ensaios clínicos aleatorizados incluídos uma redução significativa na taxa de diagnósticos de PE ao fim da gestação, tendência que também foi observada no extrato de ERCs com maior qualidade metodológica.

Atualmente, as mulheres em risco para desenvolver PE são identificadas principalmente com base na história clínica. No entanto, o rastreamento apenas pela história materna detecta apenas 30% das mulheres que podem desenvolver pré-eclâmpsia (POON et al., 2019). O ultrassom Doppler colorido para investigar a circulação uteroplacentária, mais recentemente, mostrou alguma promessa (ISUOG, 2019). O índice de pulsatilidade da artéria uterina (IP) tem sido utilizado como marcador de PE e FGR, na presença dos quais o IP aumenta devido à elevação da impedância da artéria uterina (ISUOG, 2019).

A atual revisão utilizou uma estratégia de busca abrangente, que incluiu estudos mais recentes. Além disso, uma análise abrangente de subgrupos foi realizada, associada a uma estratificação com base no sistema GRADE.

Sobre a qualidade das evidências, a imprecisão grave foi o viés metodológico mais frequentemente observado nos estudos incluídos. Este critério é avaliado sobretudo por meio das informações sobre cálculo de tamanho amostral. Em geral, a imprecisão está amplamente associada ao tamanho do estudo, e ausência de elementos para cálculo do Número Necessário de Tratar –NNT. A alta imprecisão na maioria dos ERCs pode ser explicada a partir de um padrão recorrente nos estudos sobre o uso de cálcio para prevenir pré-eclâmpsia até agora: pequenas, taxa de abandono significativa e a falta de informações sobre a adesão terapêutica.

Por sua vez, a inconsistência dos resultados pode estar associada à duração e ao início da suplementação, à variação dos valores de dosagem e à adesão das pacientes aos protocolos em teste. Estudos sobre a adesão terapêutica durante a gestação indicam baixas proporções – entre 20% e 40 – de mulheres que aderem a terapias baseadas em suplementação, como o ácido fólico, e também em mulheres

com gestação de alto risco (OLIVEIRA-FILHO et al., 2011; LANGARO et al., 2014; SENDEKU et al., 2020). Poucos ensaios clínicos que avaliaram o uso do cálcio na prevenção de pré-eclâmpsia mediram a adesão terapêutica, e este é um desafio que deve ser abordado no delineamento dos próximos estudos.

Outras limitações dos estudos incluíram ausência de informações sobre randomização das pacientes e/ou mascaramento da intervenção. Alguns estudos incluídos na revisão sistemática não utilizaram placebo como comparação ou utilizaram baixas doses de cálcio como controle o que contribuiu na redução da qualidade desses estudos.

Apenas 4 dos estudos incluídos nesta revisão foram publicados na última década (KHAN et al., 2013; AGHAMOHMMADI et al., 2015; SAMIMI et al., 2016; HOMEYER et al., 2019), apesar de conclusões de RSs e meta-análises prévias recomendarem a realização de novos estudos com o objetivo de avaliar a eficácia da suplementações em diferentes populações e de definir um valor aceito internacionalmente, que posteriormente embase as análises de biodisponibilidade do cálcio em gestantes de alto risco (IMDAD et al., 2011; BUCHER et al., 1996; TANG et al., 2014).

O papel da suplementação de cálcio durante a gravidez na redução de distúrbios hipertensivos foi avaliado anteriormente. A revisão de Hofmeyer et al., (2018) incluiu estudos de países desenvolvidos e em desenvolvimento e sua estimativa combinada sobre a suplementação de cálcio em gestante mostrou que houve uma redução no risco médio de PE (13 ensaios, 15.730 mulheres: RR 0,45, IC 95% 0,31 a 0,65, evidência de baixa qualidade; heterogeneidade: $\text{Tau}^2 = 0,20$; $\text{Chi}^2 = 40,31$, $\text{df} = 12$ ($P < 0,0001$; $I^2 = 70\%$)).

Outra revisão de Hofmeyer et al., (2019 b) incluiu apenas um ECR (HOFMEYER, et al., 2019a) de suplementação de cálcio, administrada antes e na primeira metade da gravidez, sugeriu que suplementos de cálcio antes da gravidez podem ter pouca ou nenhuma diferença no risco de PE das mulheres (69/296 versus 82/283, razão de risco (RR) 0,80, IC de 95% 0,61 a 1,06; 579 mulheres; evidência de baixa qualidade). Na mesma revisão, os resultados são inconclusivos para todas as outras medidas de desfechos para mulheres e recém-nascidos. Portanto, as evidências atuais não apoiam nem refutam o uso rotineiro de suplementação de cálcio antes da concepção e no início da gravidez (HOFMEYER, et al., 2019 b).

10. LIMITAÇÕES DESTA REVISÃO

Este estudo contém algumas limitações. Em primeiro lugar, consideramos que as diferenças no início da intervenção podem afetar o efeito da intervenção. No entanto, não foi possível realizar uma subanálise com base nisto, uma vez que a idade gestacional média no início do cálcio era imprecisa e diferente entre os estudos incluídos. Em segundo lugar, não foi possível obter dos estudos incluídos informações que esclarecessem se as pacientes estavam previamente expostas a dietas com alto ou baixo teor de cálcio.

11. CARACTERÍSTICAS DOS ARTIGOS EXCLUÍDOS

Foram excluídos 11 estudos. Os características e motivos da exclusão são apresentados no Quadro.

Quadro 11 – Características dos artigos excluídos

Estudos	Motivo da exclusão
Sanchez-Ramos et al. 1993	A inclusão das pacientes foi baseada nos seguintes critérios: 1) nuliparidade, 2) 24-36 semanas de gestação, 3) pré-eclâmpsia leve e 4) nenhuma evidência de pré-eclâmpsia grave dentro de 48 horas após a admissão
Li X et al., 2000	Informações insuficientes. Apenas resumo
Wanchu M et al., 2001	Informações insuficientes. Apenas resumo
Nenad S et al., 2011	Informações insuficientes. Apenas resumo
Asemi Z et al., 2012	O estudo foi projetado para determinar o efeito da ingestão cálcio-vitamina D nos perfis metabólicos entre mulheres iranianas grávidas.
Naghshineh et al., 2016	Neste ensaio clínico randomizado, em 2012, 140 gestantes nulíparas em dois grupos receberam suplementação com 600 UI / dia de vitamina D ou suplementação sem vitamina D na 16ª semana de gestação até o parto.
Knight KB, Keith RE	Incluiu mulheres com hipertensão prévia a gestação
Cong KJ et al., 1993	Artigo em chinês
Almirante CY et al., 1998	Artigo não encontrado
Montanaro D, et al., 1990	Estudo em resumo de apresentação em congresso
Sablok A et al. 1990	O estudo não avaliou o efeito da suplementação de cálcio em gestantes

Fonte: Autora

12. CONCLUSÃO

A suplementação de cálcio durante a gestação parece estar associada à prevenção de pré-eclâmpsia, independentemente das dosagens, do início do tratamento e das associações testadas. A heterogeneidade e qualidade média regular dos estudos ainda impede conclusões decisivas sobre a efetividade do cálcio. Apesar disto, a efetividade do cálcio também foi observada no subgrupo de estudos que apresentavam menos riscos de vieses metodológicos. Do ponto de vista clínico, recomenda-se a definição da dose de suplementação com base no status dietético das pacientes.

Do ponto de vista metodológico, futuros estudos devem considerar sobretudo o cálculo de tamanho amostral com base nos riscos de desenvolvimento de pré-eclâmpsia em subgrupos de pacientes, e a mensuração da adesão terapêutica por meio de métodos validados e capazes de determinar aspectos comportamentais das gestantes.

13. REFERÊNCIAS

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologia; 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.** v.122, n.5 p.1122-31. 2013. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

AGHAMOHAMMADI A, ZAFARI M. Calcium supplementation in pregnancy and prevention of hypertensive disorders in elderly women. **Scienceasia.** 2015;41(4):259

AKOLEKAR, R. et al. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther.* v. 33, n. 1, p. 8-15, 2013.

ALKEMA, L. *et al.* **Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030:** a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. Published online November 12, 2015.

ALMIRANTE CY. Calcium supplementation during pregnancy in the prevention of EPH Gestosis. **Prenatal and neonatal medicine.** 1998 24 p.].

ATALLAH, A. et al. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. **Drugs.** v. 77, n 17, p. 189-1831, 2017. AUGUST, P. *et al.* Abnormal 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25OH)2D3 metabolism in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol.** 1992. v. 166.p.1295–1299.

ASEMI Z, TABASSI Z, HEIDARZADEH Z, et al. Effect of calcium-vitamin D supplementation on metabolic profiles in pregnant women at risk for pre-eclampsia: a randomized placebo-controlled trial. **Pak J Biol Sci.** 2012 Apr 01;15 (7):316–324.

ASEMI Z., HASHEMI T., KARAMALI M., SAMIMI M., ESMAILLZADEH A. Effects of vitamin d supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial. **Am. J. Clin. Nutr.** 2013;98:1425–1432. doi: 10.3945/ajcn.113.072785.

BACKES C.H., MARKHAM K., MOOREHEAD P. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. **J Pregnancy.** 2011;2011:214365.

BASSAW B, ROOPNARINESINGH S, ROOPNARINESINGH A, Homer H. Prevenção de distúrbios

hipertensivos da gravidez. **J Obstet Gynaecol.** 1998; 18 : 123–6.

BELIZAN JM, VILLAR J, GONZALEZ L, et al. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. **N Engl J Med.** 1991 Nov 14;325 (20):1399–1405.

BELIZAN JM, VILLAR J, ZALAZAR A, ROJAS L, CHAN D, BRYCE GF. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. **Am J Obstet Gynecol.** 1983; 146:175-180

BLENCOWE H, KRASEVEC J, DE ONIS M. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. **Lancet Glob Health.** 2019;7:e849–e860.

BUCHER, MD, MPH; GORDON H. GUYATT, MD, MSC; RICHARD J. COOK, PHD; ROSE HATALA, MD; DEBORAH J. COOK, MD, MSC; JEFFEREY D. LANG, MD; DERECK HUNT, MD. Effect of Calcium Supplementation on Pregnancy-Induced Hypertension and Preeclampsia A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Heiner C. **JAMA.** 1996;275:1113-1117

BUJOLD, E. et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. **Obstet. Gynecol.** v. 116, n. 2, p. 402-14, 2010

BILDA, K. C. R. *et al.* Preeclampsia: prevalence and perinatal repercussions in a University Hospital in Rio de Janeiro. **Preg Hypertens**, v. 6, n. 4, p. 253-5, October 2016.

BOULOUMIÉ, A.; SCHINI-KERTH, V.B.; BUSSE, R. Vascular Endothelial Growth Factor Up-Regulates Nitric Oxide Synthase Expression in Endothelial Cells. **Cardiovasc. Res.** v. 41, n. 3, p. 773-780, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão

sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2012. 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014. 72 p.

Brasil, Ministério da Saúde, Datasus. Sistema de Informações sobre Mortalidade—SIM Brasília: **MS**; 2011

BROWNE JL, Vissers KM, Antwi E, Srofenyoh EK, Van der Linden EL, Agyepong IA, Grobbee DE,

Klipstein-Grobusch K. Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a low resource setting. **Trop Med Int Health**. 2015 Dec; 20(12):1778-86.

CANO, S.J.; HOBART, J.C. The problem with health measurement. **Patient Prefer Adherence**. V. 5 p.279-90, 2011.

CARITIS, S. et al. Low-dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Women at High Risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **N. Engl. J. Med**. v. 338, n. 11, p. 701–705, 1998.

CLARK, D.E. et al. A Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist Is Produced by the Human Placenta and Released Into the Maternal Circulation. **Biol. Reprod**. v. 59, n. 6, p. 1540-8, 1998. CHAYA N. Poor access to health services: ways Ethiopia is overcoming it. **Res Comment**.

2007;2(2):1–6.

CHAWANPAIBOON S, VOGEL JP, MOLLER AB. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37–e46.

CRAVEN, L.L. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Val Med J*. v. 78, n. 5, p. 213-215, 1956.

CONG KJ. [Calcium and pregnancy induced hypertension]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 1993 Nov;28(11):657–659, 700. PubMed PMID: 8313732; chi.

CONG K, CHI S, LIU G. Calcium supplementation during pregnancy for reducing pregnancy-induced hypertension. *Chin Med J (Engl)*. 1995;57–59.

CROSS, N. A. *et al*. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: A longitudinal study. **Am J Clin Nutr**. 1995;61: 514–523.

CROWTHER C, HILLER J, PRIDMORE B, et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and preterm birth: an Australian randomised trial. 2nd annual congress of the perinatal society of Australia & New Zealand; 1998 March 30–April 4; Alice Springs, Australia. 1998 101 p.].

DE-REGIL, L. M. *et al*. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. 2. ed. **Cochrane Database Syst Rev**, 2012. v. 2, p. 1-50.

DIRETRIZ DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2013): suplementação de cálcio em mulheres grávidas. Genebra, Organização Mundial da Saúde

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf. Avaliado em

14

de setembro de 2019

DULEY, L. et al. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: Systematic review. **BMJ**. v. 322, n. 7282, p. 329-333, 2001.

FELIX C, JACOME P, LOPEZ A, MOYA W, NARVAEZ M, LOPEZ-JARAMILLO P. The hypotensive effect of calcium supplementation during normal pregnancy in Andean women is not related to vascular production of prostacyclin by umbilical arteries. **J Obstet Gynaecol**. 1991;11:93-96. FRANÇA EB, LANSKY S, REGO MAS, et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Rev Bras Epidemiol** 2017;20:46–60.

FLETCHER RH, Fletcher SW. Epidemiologia Clínica: Elementos essenciais. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. Tratamento; p.155-69.

FRENKEL, Y.; BARKAI, G.; MASHIACH, S. *et al.* Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. **Obstet Gynecol**. v.77. p. 689–691, 1991.

GUYATT G, OXMAN AD, AKL EA, KUNZ R, VIST G, BROZEK J, NORRIS S, FALCK-YTTER Y, GLASZIOUP, DEBEER H, JAESCHKE R, RIND D, MEERPOHL J, DAHM P, SCHUNEMANN HJ. GRADE GUIDELINES:

1. INTRODUCTION-GRADE EVIDENCE PROFILES AND SUMMARY OF FINDINGS TABLES. **J CLINEPIDEMIOL**. 2011; 64: 383-394.

Grupo Interinstitucional das Nações Unidas para Níveis e tendências de estimativa de mortalidade infantil: relatório 2019. <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortality-report-2019.pdf>

HALHALI, A. *et al.* De-creased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin and IGF- 1 levels in preeclampsia. **J Steroid Biochem Mol Biol**. 2007;103:803– 806.

HALLER, H. *et al.* Increased intracellular free calcium and sensitivity to angiotensin II in platelets of preeclamptic women. **Am J Hypertens**. 1989. v. 2. p. 238–243.

HANZLIK, R.P.; FOWLER, S.C.; FISHER, D.H. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. **J Pharmacol Exp Ther** 2005; v.313. n. 3. P.1217–22.

HERRERA JA, SHAHABUDDIN AK, ERSHENG G, et al. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Dec;91 (3):221–227. PubMed PMID:16243339; eng

HERRERA JA, AREVALO-HERRERA M, HERRERA S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1998:585–590.

HERRERA JA, AREVALO-HERRERA M, SHAHABUDDIN AK, ERSHENG G, HERRERA S, GARCIA RG, et al. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypertens*. 2006;19:381–7.

HERTZ-PICCIOTTO, I. et al. The Risks and Benefits of Taking Aspirin During Pregnancy. *Epidemiol Rev*. v. 12, p. 108-148, 1990.

HOWARTH, A.T.; MORGAN, D.B.; BAYN, R. B. Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relation to creatinine clearance. **Am J Obstet Gynecol**. V. 129, p. 499–502, 1977.

HOFMEYR, G. J. *et al*. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 6. Art. No.: CD001059. 2014. DOI:10.1002/14651858.CD001059.pub4.

HOFMEYR, G.J.; MANYAME, S. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, or food fortification with calcium, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Issue 9. Art. No.: CD011192. 2017. DOI:10.1002/14651858.CD011192.pub2.

HOFMEYR, G. J. *et al*. the 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**. v. 393, n. 330–39, 2019.

HOFMEYR GJ. *et al*. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Issue 9. Art. No.: CD011192. 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD011192.pub3.

HOFMEYR GJ, BETRÁN AP, SINGATA-MADLIKI M, CORMICK G, MUNJANJA SP, FAWCUS S, ET al. Calcium and Pre-eclampsia Study Group. Pre-pregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet** 2019;393(10169):330-9.

HOOD, J.D. et al. VEGF Upregulates ecNOS Message, Protein, and NO Production in Human Endothelial Cells. **Am J Physiol.** v. 274, n. 3, p.H1054 – H1058, 1998.

HOSSAIN N., KANANI F.H., RAMZAN S., KAUSAR R., AYAZ S., KHANANI R., PAL L. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin d supplementation: Results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin d supplementation in pakistani women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:2448–2455. doi: 10.1210/jc.2013-3491.

HULLEY SB, CUMMINGS SR, BROWNER WS, GRADY DG, NEWMAN TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3a Ed. Porto Alegre: Artmed; 2008; p.165-78.

IHME - Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare Data Visualization. IHME, University of Washington; Seattle, WA, USA: 2017.

IMDAD, A., JABEEN, A., BHUTTA, Z, A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a metaanalysis of studies from developing countries. **BMC Public Health.** 2011, 11(Suppl 3):S18

JOHNSON KM, ZASH R, HAVILAND MJ, HACKER MR, LUCKETT R, DISEKO M, MAYONDI G, SHAPIRO R Hypertensive disease in pregnancy in Botswana: Prevalence and impact on perinatal outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Oct; 6(4):418-422.

JOY E LAWN et al., Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. **The lancet.** 2016. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5

JOY E LAWN. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. **Lancet.** 2014 July 12;384(9938):189–205.

LEAL L. F, et al., Hypertensive Disorders of Pregnancy and Medication Use in the 2015 Pelotas(Brazil) Birth Cohort Study. **Int J Environ Res Public Health.** 2020 Nov; 17(22): 8541.

LEVINE RJ, HAUTH JC, CURET LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. **N Engl J Med.** 1997 Jul 10;337 (2):69–76.

LI X, GOU W. Study on prevention of pregnancy induced hypertension and effect of platelet intracellular free Ca^{2+} by calcium supplementation. **J xi'an Med Univ.** 2000:46–

48.<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/268/CN00784268/frame.html>

LOPEZ-JARAMILLO P, DELGADO F, JACOME P, et al. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in ecuadorian pregnant teenagers. **Obstet Gynecol.** 1997 Aug;90(2):162–167.

LÓPEZ-JARAMILLO P, NARVÁEZ M, WEIGEL RM, et al. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an andes population. **Br J Obstet Gynaecol.** 1989:648– 655.

LOPEZ-JARAMILLO P, NARVAEZ M, FELIX C, et al. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet.* 1990 Feb 03;335(8684):293.

KENDALL, R.L.; THOMAS, K.A. Inhibition of Vascular Endothelial Cell Growth Factor Activity by an Endogenously Encoded Soluble Receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* v. 90, n. 22, p. 10705-10709, 1993.

KHAN A, MANDAL SK, Pal A. Role of high dose calcium in the prevention of preeclampsia. *Bangladesh J Obstetrics and Gynecology.* 2013;66–70.

KNIGHT KB, KEITH RE. Calcium supplementation on normotensive and hypertensive pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:891-895.

KOSCH, M. *et al.* Alterations of plasma calcium and intracellular and membrane calcium in erythrocytes of patients with preeclampsia. **J Hum Hypertens.** v.14. p.333–336. 2000.

KISTERS, K. *et al.* and plasma magnesium and calcium concentrations in pre-eclampsia. **Am J Hypertens.** 13:765–769, 2000.

KOVACS, C.S. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. **Endocrinol Metab Clin North Am.** V. 40, p. 795–826, 2011.

Kumar A, Devi SG, Batra S, et al. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int J Obstetrics Gynaecology.* Jan; 2009:1041:32–36.

Kuruvilla S, et al. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016–2030): a roadmap based on evidence and country experience. *Bull World Health Organ.* 2016;94(5):398

MAGEE, L. A. *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular*

Health. V. 4, p. 105–145, 2014.

MARYA RK, RATHEE S, MANROW M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1987;24(1): 38–42.

Menezes, A M B et al., Stillbirth, newborn and infant mortality: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982–2015. *Int J Epidemiol.* 2019 Apr; 48(Suppl1): i54–i62.

MONE, F. et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* v. 8, n. 7, p. e022056, 2018.

MONTANARO D, BOSCUCCI G, MIONI G, DRIUL P, TOSOLINI G. Calcium supplementation decreases the incidence of pregnancy-induced hypertension (PIH) and pre-eclampsia. **Presented at the Seventh World Congress of Hypertension in Pregnancy;** 1990; Perugia, Italy. Abstract 91.

MUSTONEN, T.; ALITALO, K. Endothelial Receptor Tyrosine Kinases Involved in Angiogenesis. *J Cell Biol.* v. 129, n. 4, p. 895-898, 1995.

NADERI T., FOROODNIA S., OMIDI S. Incidence and correlates of maternal near miss in Southeast Iran. *Int J Reprod Med.* 2015; 2015 : 914713.

NAGHSHINEH E., SHEIKHALIYAN S. Effect of vitamin d supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Adv. Biomed. Res.* 2016;5:7.

NAKIMULI A, NAKUBULWA S, KAKAIRE O, OSINDE MO, MBALINDA SN, KAKANDE N, NABIRYE RC, KAYE DK. The burden of maternal morbidity and mortality attributable to hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study from Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Aug 4; 16():205.

NENAD S, OLIVERA KV, GORAN R, et al. Did calcium management prevent preeclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2011 July-October;1(34):287.

NIROMANESH S, LAGHAII S, MOSAVI-JARRAHI A. Supplementary calcium in prevention of pre-eclampsia. *Int J Obstetrics Gynaecology.* 2001;17–21.

OLIVEIRA FILHO AD, GAMA DP, LEOPARDI MG, DIAS JMG, LYRA JÚNIOR DP, NEVES SJF. Aderência autorreferida a medicamentos prescritos durante a gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):147-52

OLIVEIRA, A. C. M. Maternal Factors and Adverse Perinatal Outcomes in Women with Preeclampsia in Maceió, Alagoas. **Arq Bras Cardiol.** v. 106, n. 2, p. 113-120. 2015.

OMOTAYO, M.O. *et al.* Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries 2016 American Society for Nutrition. **Adv Nutr.v.** 7, p. 275–8, 2016. doi:10.3945/an.115.010736.

ONU- United Nations United Nations Millennium Development Goals. <http://www.un.org/millenniumgoals/maternal.shtml> Date: 2013

ONU -United Nations' Secretary General Global Strategy for Women's and Children's Health. United Nations, New York2010

PERAÇOLI, J.C. et al. Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia. Revista FEMINA, São Paulo, v. 47, n. 5, p. 258-273, 2019.

PEARSON A, Soares CB. Centro Brasileiro para o Cuidado à Saúde Baseado em Evidências: CentroAfilado do Instituto Joanna Briggs. Rev Esc Enferm [Internet]. 2013 [citado 2016 set. 15];47(2):277-8. Acesso em: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v47n2/en_01.pdf.

POON, L.C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative onPre-Eclampsia: A Pragmatic Guide for First-Trimester Screening and Prevention. Int J Gynaecol Obstet. v. 145, n. 1, p. 1-33, 2019.

Purwar M, Kulkarni H, Motghare V, et al. Calcium supplementation and prevention of pregnancyinduced hypertension. J Obstet Gynaecol Res. 1996 Oct;22 (5):425–430.

Reidpath DD, Allotey P. Infant mortality rate as an indicator of population health. J EpidemiolCommunity Health. 2003;57(5):344–6.

REPKE JT, VILLAR J, ANDERSON C, PAREJA G, DUBIN N, BELIZAN JM. Biochemical changes associated with blood pressure reduction induced by calcium supplementation duringpregnancy. **Am J Obstet Gynecol.** 1989;160:684-690.

REZENDE, J. F.; MONTENEGRO, C. A. B.; Rezende obstetrícia. 13. ed. Rio de Ja-neiro: **GuanabaraKoogan**, 2017. 1801 p.

Roberts J.M., Escudero C. The placenta in preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2012 April 1;2(2):72–83.

RODRIGUES NC, Monteiro DL, Almeida AS, Barros MB, Pereira Neto A, O'Dwyer G, Andrade MK, Flynn MB, Lino VT. Temporal and spatial evolution of maternal and neonatal mortality rates in Brazil, 1997-2012. J Pediatr (Rio J). 2016 Nov - Dec; 92(6):567-573.

ROGERS MS, FUNG HYM, HUNG CY. Profilaxia com cálcio e aspirina em baixas doses em mulheres com alto risco de hipertensão induzida pela gravidez. *Hypertens Pregnancy*. 1999; 18 :165–72.

ROTCHHELL, Y.E. et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): A Randomised Trial for the Prevention of Pre-Eclampsia and Its Complications. **Br J Obstet Gynaecol**. v. 105, n. 3, p. 286–292, 1998.

ROLNIK, D.L. et al. Aspirin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. **N. Engl. J. Med**. v. 377, n. 7, p. 613–622, 2017.

RUMIRIS, D. *et al*. Lower Rate of Preeclampsia After Antioxidant Supplementation in Pregnant Women with Low Antioxidant Status Antioxidant Supplementation in Pregnant women. **Hypertension in Pregnancy**. v. 25, p.241–253, 2006.

Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Aggarwal A.R., Kabi B., Chellani H. Supplementation of vitamin d in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin.Endocrinol*. 2015;83:536–541. doi: 10.1111/cen.12751.

Samimi M, Kashi M, Foroozanfard F, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on HYPERTENSION IN PREGNANCY 9 metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J Hum Nutr Diet*. 2016 Aug;29(4):505–515.

Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, et al. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. **Obstet Gynecol**. 1994 September;84 (3):349–353.

SANCHEZ-RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA, S. H. M. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 39. n. 09, p.496-512. 2017. DOI: 10.1055 / s-0037-1604471

SANCHEZ-RAMOS L, ADAIR CD, DEL VALLE GO, GAUDIER F, DELKE I. Calcium supplementation in mild preeclampsia remote from term: a prospective randomized double-blind clinical trial. **Am J Obstet Gynecol**. 1993;168:385.

SAY, L. *et al*. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. **Lancet GlobHealth** 2014;2:e323–33.

SCALA, L. C.; MAGALHÃES, L. B.; MACHADO, A. Epidemiologia da hipertensão arterial

sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2ª. ed. São Paulo: Manole; p. 780-5, 2015.

Schata M., Jorde W., Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. **The Journal of allergy and clinical immunology**, 1991;87:873-878.

SESSA, T. G. et al. Cardiac Function in Fetuses and Newborns Exposed to LowDose Aspirin DuringPregnancy. **Am J Obstet Gynecol**. v. 171, n. 4, p. 892-900, 1994

SOUZA, E. V.*et al.* Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. V. 47, n.5, p. 419-425, 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143629>

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.

VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). **Arq Bras Cardiol**. 107(3Supl.3):1-83. 2016.

TAHERIAN AA, TAHERIAN A, SHIRVANI A. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin or calcium supplementation. **Arch Iran Med**. 2002;151–156. Journal.

Taylor YJ, et al. Associations of household wealth and individual literacy with prenatal care in ten west African countries. **Matern Child Health J**. 2016;20(11):2402–10.

TANG, R, TANG, I.C, HENRY A, WELSH A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. **Hypertension in Pregnancy**, 34:2, 181-203, DOI: 10.3109/10641955.2014.988353

TAUFIELD, P. A.*et al.* Hypocalciuria in preeclampsia. **N Engl J Med**. 1987. v. 317. p. 897– 899.

TOLAYMAT A. *et al.* Pathophysiology of hypocalciuria in preeclampsia: measurement of intestinal calcium absorption. **Obstetrics and Gynecology**. 83(2):239-243. 1994.

TUFANARU C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

TOMIMATSU, T. et al. Pathophysiology of Preeclampsia: An Angiogenic Imbalance and Long-Lasting Systemic Vascular Dysfunction. *Hypertens Res.* v. 40, n. 4, p. 305–310, 2017.

Tuncalp O., Hindin M.J., Souza J.P. The prevalence of maternal near miss: a systematic review. **BJOG**. 2012 May;119(6):653–661.

UNICEF (United Nations Children's Fund). Monitoring the Situation of Children and Women[**UNICEF Database**]. New York: UNICEF, 2017.

VILLAR J, REPKE JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. **Am J Obstet Gynecol**. 1990 October;163 (4 Pt 1):1124–1131.

VILLAR J, ABDEL-ALEEM H, MERIALDI M, ET al. World health organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. **Am J Obstet Gynecol**. 2006. 639–649.

VILLAR J, REPKE J, BELIZAN JM, et al. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. **Obstet Gynecol**. 1987:317–322.

Vogel J.P., Souza J.P., Mori R. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. **BJOG**. 2014 March;121(Suppl. 1):76–88.

VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L.A. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. v.36, p. 83–102, 2016.

VIEILLEFOSSE, S. et al. Predictive and Prognostic Factors of Preeclampsia: Interest

of PlGF and sFLT-1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* v. 45, n. 9, p. 999–1008, 2016.

WYATT-ASHMEAD, J. Antenatal Closure of the Ductus Arteriosus and Hydrops Fetalis. **PediatrDev Pathol**. v. 14, n. 6, p. 469-474, 2011.

Victora CG, Aquino EM, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. **Lancet**. 2011 May 28; 377(9780):1863-76.

WEBSTER K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC, Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019 Sep 9; 366():l5119.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Guideline:** Calcium supplementation in pregnant women. 2013.

WHO. WHO recommendations on maternal health: guidelines approved by the WHO guidelinesreview committee. Geneva: World Health Organization; 2017.

WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division .
Maternal mortality: Levels and trends 2000 to 2017. Geneva:
2019.

(<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternalmortality-2000-2017/en/>)

WHO International Classification of Diseases and Related Health Problems. World Health Organization, Geneva1992

WHO. International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10).
2010.<http://www.who.int/classifications/icd/> ICD10Volume2_en_2010.pdf?ua=1.

Wanchu M, Malhotra S, Khullar M. Calcium supplementation in pre-eclampsia. PubMed
PMID: 11837466; eng. J Assoc Physicians India. 2001 Aug;49:795–798.

You D, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between
1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN inter-
agencyGroup for Child Mortality Estimation. Lancet. 2015;386(10010):2275–86

