



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

NADJA ROCHA DE OLIVEIRA

**TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA PREVENÇÃO DE PRÉ-
ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Maceió

2020

NADJA ROCHA DE OLIVEIRA

**TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA PREVENÇÃO DE PRÉ-
ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão do curso apresentado à
coordenação do curso de Farmácia, para
obtenção do título de bacharel em Farmácia
pela Universidade Federal de Alagoas.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira
Filho

Maceió
2020

**Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico**

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

O48t Oliveira, Nadjia Rocha de.
Tratamentos medicamentosos para prevenção de pré-eclâmpsia : uma revisão da
literatura / Nadjia Rocha de Oliveira. – 2020.
55 f.

Orientador: Alfredo Dias de Oliveira Filho.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 46-55.

1. Pré-eclâmpsia - Prevenção. 2. Cálcio. 3. Gravidez - Hipertensão. I. Título.

CDU: 615.1:618.3:616.12-008.331.1

NADJA ROCHA DE OLIVEIRA

**TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA PREVENÇÃO DE PRÉ-
ECLÂMPsia: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão do curso apresentado à coordenação do curso de Farmácia, para obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas.

Banca Examinadora:

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

Profa.: Dra.: Sabrina Joany Felizardo Neves (Examinadora interna)
Universidade Federal de Alagoas

Prof.: Dr. Ticiano Gomes do Nascimento (Examinador Interno)
Universidade Federal de Alagoas

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS, por me amparar nos momentos difíceis, me dar sabedoria, força e perseverança para superar as dificuldades, por me mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos, meus familiares: Pai, Mãe, Laíse, Rosa, Franklin, Ramerson, Jadielson por estarem ao meu lado me encorajando nas horas difíceis e me aplaudindo nos momentos de glória. Dedico a vocês essa conquista, pois sem vocês nada disso seria possível.

Ao meu orientador, por acreditar em mim, me mostrar com muita sabedoria, discernimento, bom senso e dedicação o caminho da ciência contribuindo para o meu crescimento profissional.

A minha querida Jocimara por me acompanhar na rotina da pesquisa, por todo incentivo e conhecimento repassado, saiba que é uma inspiração pra mim. Sua amizade levarei pra vida.

Aos meus amigos de Palmeira dos Índios Andressa, Keylla, Milla, Fran, Jônatas, Arthur, Chayane e Carla por me encorajarem em momentos difíceis, por me incentivar, pelos puxões de orelha, pelos conselhos na vida e por tanto carinho e amizade.

Aos amigos que ganhei na UFAL Bruna, Marianna, Gabi, Joyanne, Juliana, Klécia, Cícero, Robert, Arthur, não há dificuldade que nos faça parar nem problema que nos faça desistir quando temos ao nosso lado pessoas que nos dão um apoio incondicional.

A todos os familiares que não foram citados, mas que torcem por mim e estão felizes por mais uma conquista.

A universidade Federal de Alagoas, em especial ao Instituto de Ciências Farmacêuticas por ter me recebido de braços abertos e com todas as condições que me proporcionaram dias de aprendizagem muito ricos.

Aos professores que nos convidaram a voar em seu conhecimento, mesmo sabendo que este voo dependeria das asas de cada um de nós.

A todos aqueles que alguma forma estiveram e estão próximos a mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os distúrbios hipertensivos da gravidez estão na segunda posição entre as causas de mortes maternas no mundo, além de representarem mais de 16% das mortes maternas em países em desenvolvimento. Do ponto de vista epidemiológico, o mais importante distúrbio hipertensivo da gravidez é a pré-eclâmpsia (PE). O presente estudo teve como objetivo identificar os principais tratamentos para prevenção da PE. Foi realizada uma revisão da literatura, por meio da base de dados *PubMed*, com as seguintes palavras-chave: “*Calcium AND Preeclampsia*” e “*Preeclampsia*/prevention*”. Foram incluídos e analisados 45 artigos, nos quais foram relatados o uso da aspirina em baixa dose, aspirina combinada com heparina, carbonato de cálcio com aspirina, carbonato de cálcio com ácido linoléico conjugado, ácido fólico e multivitamínico, cálcio com vitamina D, suplementação de carbonato de cálcio, vitamina D, enoxaparina, antitrombina, suplementação de vitaminas, L-arginina com antioxidantes, ômega-3 e zinco como intervenção para prevenir PE. Observou-se que o uso de baixa dose de aspirina antes das 16 semanas de gestação e a suplementação com altas doses de cálcio podem reduzir o risco de PE. Outras intervenções não apresentaram resultados estatisticamente significativos ou não reduziram a incidência da PE. Atualmente, nenhuma intervenção apresenta evidências de impedir a PE, os esforços empregados na busca por uma opção terapêutica que seja abrangente para um público diverso são extremamente válidos.

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

ABSTRACT

According to the World Health Organization, hypertensive disorders of pregnancy are in second place among the causes of maternal deaths in the world, in addition to representing more than 16% of maternal deaths in developing countries. From an epidemiological point of view, the most important hypertensive disorder of pregnancy is pre-eclampsia (PE). The present study aimed to identify the main treatments for the prevention of PE. A literature review was carried out, using the PubMed database, with the following keywords: "Calcium AND Preeclampsia" and "Preeclampsia * / prevention". 45 articles were included and analyzed, in which the use of low-dose aspirin, aspirin combined with heparin, calcium carbonate with aspirin, calcium carbonate with conjugated linoleic acid, folic and multivitamin acid, calcium with vitamin D, supplementation of calcium carbonate, vitamin D, enoxaparin, antithrombin, vitamin supplementation, L-arginine with antioxidants, omega-3 and zinc as an intervention to prevent PE. It was observed that the use of low aspirin dose before 16 weeks of gestation and supplementation with high doses of calcium can reduce the risk of PE. Other interventions did not show statistically significant results or did not reduce the incidence of PE. Currently, no intervention presents evidence to prevent PE, the efforts made in the search for a therapeutic option that is comprehensive for a diverse audience are extremely valid.

Keywords: Pre-eclampsia. Calcium. Prevention.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais fatores de risco predisponentes para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.....	20
Quadro 2 - Anti-hipertensivos recomendados para uso na gestação.....	24
Quadro 3 - Agentes recomendados para o tratamento da crise hipertensiva em gestantes	25
Quadro 4 - Esquemas do MgSO ₄ para prevenção e tratamento da eclâmpsia.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sistematização bibliométrica sobre as intervenções na prevenção da Pré-eclâmpsia	36
---	----

ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AC	Adenilil Ciclase
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
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
CLASP	Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy
DCV	Doença Cardiovascular
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HELLP	Hemólise, Enzimas Hepáticas Elevadas, Baixa Contagem de Plaquetas
ISSHP	<i>International Society for Study of Hypertension in Pregnancy</i>
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
NO	Óxido nítrico
ODS	Objetivos De Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização Das Nações Unidas
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

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO	18
2.1	Objetivo geral.....	18
2.2	Objetivos específicos.....	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	Pré-eclâmpsia.....	19
3.2	Suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia.....	27
3.3	Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia.....	29
4	MÉTODO	34
5	RESULTADO	35
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

Em 2015, a Organização Das Nações Unidas (ONU) firmou os Objetivos De Desenvolvimento Sustentável (ODS) como um plano de ações que visa a prosperidade das pessoas e do planeta (ONU, 2015). A meta 3.1 dos ODS tem em vista reduzir a taxa de mortalidade materna global para menos de 70 mortes por 100.000 nascidos vivos até o ano 2030 (ONU, 2015). Atingir esse objetivo é relevante porque diariamente cerca de 830 mulheres morrem devido a problemas evitáveis da gravidez (ALKEMA et al., 2015) e 99% de todas as mortes maternas acontecem em países em desenvolvimento (WHO, 2013).

Uma análise sistemática da OMS aponta que os distúrbios hipertensivos da gravidez figuram em segunda posição dentre as causas de mortes maternas no mundo (14%), além de representarem mais de 16% das mortes maternas no norte da África e 22,1% na América latina e Caribe (SAY et al., 2014). No Brasil, são a principal causa de mortalidade materna, incidindo em 5 a 17% das gestações (OLIVEIRA et al., 2016).

Estudos classificam os Distúrbios Hipertensivos da Gravidez em Hipertensão Arterial Sistêmica Crônica-HASC, Pré-Eclâmpsia/Eclâmpsia, Hipertensão Arterial Crônica Sobreposta por Pré-Eclâmpsia-PE e Hipertensão Arterial Sistêmica Gestacional-HASG (VON DA-DELSZEN, MAGEE, 2016; ACOG, 2013). De acordo com estudo de Umezawa (2017), as prevalências dos distúrbios hipertensivos da gravidez, da pré-eclâmpsia e da hipertensão gestacional variam entre 5,2 e 8,2%, 0,2 e 9,2%, 1,8 e 4,4%, respectivamente.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação sustentada - em pelo menos duas ocasiões com quatro horas de intervalo - dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90mmHg (7DBHA, 2016). Na gestação, é classificada como crônica (HASC) quando a gestante apresenta um diagnóstico de HAS que precede a 20ª semana de gravidez. Nos EUA, estima-se que 1,7% das gestações são complicadas por HASC (HUTCHEON, 2011).

A PE é um distúrbio complexo no qual ocorre manifestação de HAS após a 20ª semana de gestação, com ou sem proteinúria significativa, acompanhada de comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo (PERAÇOLI et al., 2018). Nas suas formas graves, instala-se a convulsão, e passa a ser denominada Eclâmpsia

(REZENDE, 2017). Anualmente, a PE é responsável por mais de 500.000 mortes fetais e neonatais e cerca de 70.000 mortes maternas no mundo (Brown, 2018).

No Brasil, Giordano et al., (2014) avaliando 82.388 gestantes atendidas em 27 maternidades de referência, relataram prevalência geral de 5,2 casos de Eclâmpsia por 1.000 nascidos vivos, variando de 2,2:1.000 em áreas mais desenvolvidas a 8,3:1.000 naquelas consideradas menos desenvolvidas. Nessa pesquisa, a Eclâmpsia representou 20% de 910 casos classificados como desfechos maternos graves (PERAÇOLI et al., 2018). Estudo epidemiológico realizado na Maternidade Escola Santa Mônica, em Alagoas, no nordeste brasileiro, encontrou prevalência de Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia de 31,1% entre as gestantes de alto risco internas no período de 2006-2010 (Santos DTA, 2013).

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 (ROTCHHELL, 2014).

Por outro lado, a Hipertensão Arterial Sistêmica Gestacional se desenvolve após 20 semanas de gestação, porém sem proteinúria ou manifestações de outros sinais e/ou sintomas relacionados a pré-eclâmpsia, e que volta a níveis pressóricos normotensos dentro de 12 semanas após o parto (PERAÇOLI et al., 2018). Nos EUA, a hipertensão gestacional complica cerca de 2 a 3% das gestações, as taxas aumentaram nas últimas décadas de 10,7 para 30,6 por 1.000 partos relatados entre 1987 e 2004 (HUTCHEON, 2011).

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, contudo, recentemente passou a admitir a possibilidade da ocorrência também na gestação, da “hipertensão do jaleco branco”, quando ocorre elevação da pressão arterial ($\geq 140 \times 90$ mmHg) durante as consultas pré-natais, porém inferior a 135×85 mmHg em avaliações domiciliares (BROWN, 2018).

Em 2013 e 2014, houve 6,3 milhões de hospitalizações por parto nos EUA; 10,6% foram complicadas por distúrbios hipertensivos da gravidez. Anualmente, os distúrbios hipertensivos da gravidez são responsáveis por maiores taxas de readmissões potencialmente evitáveis. Entre as gestações complicadas por distúrbios hipertensivos na gravidez as taxas de readmissões em todas as causas em 42 dias variaram de 2,5% na hipertensão gestacional a 4,6% na pré-eclâmpsia sobreposta / eclâmpsia. Comparado às gestações normotensas, os distúrbios hipertensivos na gravidez resultaram em um excesso de 404 800 dias de internação hospitalar e custos de US \$ 731 milhões (MOGOS, 2018).

Diversos estudos têm sido realizados para otimizar a prevenção dos distúrbios hipertensivos na gravidez. Algumas 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 C e E e outras substâncias, como cálcio, ácido acetilsalicílico, magnésio, zinco, ácido fólico, heparina e fármacos anti-hipertensivos, associadas a mudanças de hábitos alimentares e exercícios (RAMOS, SASS, COSTA, 2017).

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) 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 com pré-eclâmpsia prévia antes de engravidar 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 1,5 g de cálcio ao dia (HOFMEYR 2019).

Tal ECR não mostra uma redução significativa na PE recorrente (HOFMEYR 2019). A pesquisa foi desenvolvida para detectar uma redução de 40% na PE e os resultados não mostram um tamanho de efeito grande. As possíveis razões incluem:

não há efeito real; existe um efeito real, mas é menor que os 40% para os quais o teste foi acionado, devido a um erro estatístico do tipo 2 (dos quais havia um risco de 20%); ou porque a adesão subótima diluiu o efeito (HOFMEYR et al., 2019).

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.

No que diz respeito ao uso do ácido acetilsalicílico, esse deve ser recomendado na dose de 100 a 150 mg ao dia para as pacientes de risco para PE (PERAÇOLI et al., 2018; ROLNIK et al., 2017; HENDERSON et al., 2014). O AAS deve ser administrado o mais precocemente possível (≤ 16 semanas de gestação) e de preferência à noite (AYALA, UCIEDA, HERMIDA, 2013; PERAÇOLI et al., 2018).

A suplementação de cálcio e o uso de ácido acetilsalicílico são intervenções recomendadas e que podem resultar em redução dos riscos de desenvolver pré-eclâmpsia (HOFMEYR ET AL 2019; HENDERSON ET AL., 2014; WHO, 2013).

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.

Assim, visando à melhoria na prevenção dos distúrbios Hipertensivos da gravidez, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica a respeito das intervenções na prevenção da pré-eclâmpsia.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar na literatura científica as publicações relacionadas às intervenções na prevenção da pré-eclâmpsia.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Sistematizar as publicações científicas relacionada às intervenções na prevenção da pré-eclâmpsia.
- b) Relacionar os efeitos das intervenções na prevenção de pré-eclâmpsia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é uma doença específica da gestação, classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão arterial, após a 20ª semana de gestação, associada à proteinúria significativa ou a disfunção de órgãos maternos, como lesão renal aguda (creatinina $\geq 90 \mu\text{mol} / \text{L}$; $1 \text{ mg} / \text{dL}$); comprometimento hepático (ALT ou AST $> 40 \text{ UI} / \text{L}$); epigastralgia; complicações neurológicas (eclâmpsia, estado mental alterado, cegueira, acidente vascular cerebral, cefaleias severas, escotoma visual persistente); complicações hematológicas (trombocitopenia e hemólise). Também pode ser associada à disfunção uteroplacentária (como restrição do crescimento fetal, análise anormal da forma de onda no Doppler da artéria umbilical ou natimorto) (ACOG, 2013; POON et al., 2019; PERAÇOLI et al., 2018; BROWN et al., 2018).

Na pré-eclâmpsia, a falha no remodelamento fisiológico dos vasos decíduais 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 sintase 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 apontaram 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 adenilil ciclase (AC) 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).

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% CI)
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 multipontos	1,96 (1,34-2,87)
Idade materna avançada (> 40) para nulíparas	1,68 (1,23-2,29)

Autor: ARMALY et al., 2018

A pré-eclâmpsia é definida como um aumento da pressão arterial sistólica ≥ 140 / 90 mmHg em mulheres previamente normotensas e proteinúria significativas 300 mg em uma amostra de 24 horas, ou 0,3 g / g pela proporção de proteína / creatinina na urina, ocorrendo após a 20ª semana de gestação. Na presença de comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo, como trombocitopenia, insuficiência renal, dano hepático, sintomas cerebrais e edema pulmonar, esses critérios de diagnóstico não requerem proteinúria (TOMIMATSU et al., 2017; ACOG, 2013; NICE, 2011).

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

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).

Considerando a idade gestacional em que ocorre a manifestação clínica da pré-eclâmpsia, a doença pode ser subclassificada: PE de início precoce (<34 semanas) ou PE de início tardio ($\geq$ 34 semanas) (ACOG, 2018; FEBRASGO, 2019). Admite-se que essas formas de manifestação da doença diferem quanto às suas etiologias (HUPPERTZ, 2008). A pré-eclâmpsia de início precoce está geralmente associada a maior comprometimento do desenvolvimento placentário e da circulação uteroplacentária, com avaliação dopplervelocimétrica anormal das artérias uterinas, fetos com restrição de crescimento e piores desfechos maternos e perinatais (MURPH, STIRRAT, 2000; NESS, SIBAI, 2006). Embora se admita que a incidência de PE precoce seja, de maneira geral, baixa, no Brasil ela representa até 40% dos casos de PE assistidos em centros terciários.

Já PE de início tardio, frequentemente se associa a síndromes metabólicas, inflamação e comprometimento endotelial crônicos (PERAÇOLI et al., 2018). Nesse caso, a avaliação do compartimento uteroplacentário muitas vezes apresenta-se dentro da normalidade ou pouco alterada (PERAÇOLI et al., 2018). Nessa condição, acredita-se que desfechos maternos e perinatais são mais favoráveis, principalmente por ser uma manifestação mais próxima do termo, o que não significa que a doença possa ser considerada com menor cuidado (SIBAI, DEKKER, KUPFERMINC, 2005).

Diante do diagnóstico de PE de início precoce, existe o desafio de equilibrar a necessidade de alcançar a maturidade fetal intrauterina com os riscos maternos e

fetais de continuar a gravidez por mais tempo (POON et al., 2019). Esses riscos incluem desenvolvimento de descolamento placentário, síndrome HELLP e progressão para eclâmpsia (POON et al., 2019).

Em 2005 no Reino Unido, Hypertens (2005) estimou a incidência de eclâmpsia em 2,7 casos por 10.000 nascimentos. No Canadá em 2007, 5,7 por 10.000 partos (Liu et al., 2010), 5,0 por 10.000 maternidades na Dinamarca, Noruega e Suécia entre 1998 e 2000, (ANDERSGAARD et al., 2006) 6,0 por 10.000 partos na Holanda (PRETO et al., 2008) e 8,2 por 10.000 partos nos EUA entre 1996 e 2004 (Wallis et al., 2008). A frequência de eclâmpsia em países menos industrializados é substancialmente mais alta e as estimativas variam de 16 a 69 por 10.000 nascimentos (DULEY, 2009).

No que se refere ao risco maternos fetais, a pré-eclâmpsia nas gestantes está associada a hipertensão arterial sistêmica crônica, lesão renal, lesão/insuficiência hepática, lesão do sistema nervoso central, acidente vascular cerebral, cardiomiopatia, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório adulto, e até mesmo a morte (BERG et al., 1996; VIKSE et al, 2008; GHULMIYYAH, SIBAI, 2012), colocando-a, mundialmente, como a segunda causa de mortalidade materna (14%) após sangramento pós parto (SAY et al., 2014). No Brasil, figura como a principal causa de mortalidade materna 5 a 17% das gestações (OLIVEIRA et al., 2016).

Além de seu impacto nocivo materno, a pré-eclâmpsia pode causar danos fetais como o crescimento intrauterino restrito (CIUR), descolamento da placenta, parto prematuro e complicações associados, incluindo, síndrome da angústia respiratória neonatal, a paralisia cerebral, retinopatia da prematuridade, enterocolite necrosante e até mesmo a morte perinatal (BACKES et al., 2011).

Observou-se que a taxa de mortalidade é mais elevada quando a pré-eclâmpsia está associada ao HELLP, síndrome de hemorragia ou ruptura hepática, lesão renal aguda, oligúria, coagulação intravascular disseminada e edema pulmonar (GHULMIYYAH, SIBAI, 2012).

A incidência de PE em países menos industrializados é substancialmente mais alta em comparação aos países desenvolvidos (DULEY, 2009; GHULMIYYAH, SIBAI, 2012). Essa diferença é amplamente atribuída ao atendimento perinatal inadequado em regiões pobres do mundo e, subsequentemente, à detecção oportuna de hipertensão, edema generalizado ou local e proteinúria para identificar pré-eclâmpsia em estágios iniciais (ARMALY et al., 2018).

Adicionalmente, estudos apresentam maior incidência de PE em países onde a ingestão de cálcio é baixa (RUMIRIS et al., 2006; HOFMYER et al., 2019; OMOTAYO et al., 2016). O consumo habitual de cálcio é mal caracterizado em muitos países em desenvolvimento, onde a baixa ingestão de cálcio e a mortalidade materna são mais comuns. Em uma revisão recente, sobre o consumo dietético desse mineral por 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 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.

Todos os anti-hipertensivos atravessam a barreira hematoplacentária, porém os agentes citados abaixo nos quadros 2 e 3 apresentam perfil de segurança aceitável na gestação.

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 (MgSO_4) para profilaxia de convulsão. Seguindo o esquema no quadro 4.

Quadro 4 Esquemas do MgSO_4 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: MgSO_4 50% – 1 ampola contém 10 mL com 5g de MgSO_4 . Diluir 8 mL de MgSO_4 50% (4g) em 12 mL de água destilada ou soro fisiológico. A concentração final terá 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 MgSO_4 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 MgSO_4 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 *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) 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).

3.2 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 250 mg/dia entre mulheres não grávidas para 350 a 620 mg/dia durante uma gravidez normotensa (HOWARTH, MOR-GAN, 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).

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, reduz a 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).

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 diferença 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 trabalhos, Kosch; Kisters (2000) evidenciaram níveis inalterados de cálcio intracelular nos eritrócitos e aumento dos níveis de cálcio membranoso nos eritrócitos em mulheres com PE. Haller et al, (1989) encontraram 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 baseia-se nas quantidades que foram testadas nos ensaios mais relevantes e da mais alta qualidade e, nessas dosagens, o grupo de diretrizes da OMS considerou que 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), e maiores ou mais cápsulas seriam necessárias para administrar doses comparáveis ao carbonato de cálcio, reduzindo potencialmente a aceitabilidade e a adesão. Equilibrando todas essas considerações, o carbonato de cálcio provavelmente será a opção mais econômica na maioria dos ambientes (OMOTAYO et al., 2016).

3.3 Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia

Há muito tempo, por volta de 460 a.C, Hipócrates recomendou o chá de ervas feito 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 ocidental, 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 (BOJÍČ 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-kB / eNOS (Kim et al., 2017), na pré-eclâmpsia síndromes ou o 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 (2010). 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 iatrogênese 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 (DI SESSA et al., 1994; WYATT-ASHMEAD et al., 2011).

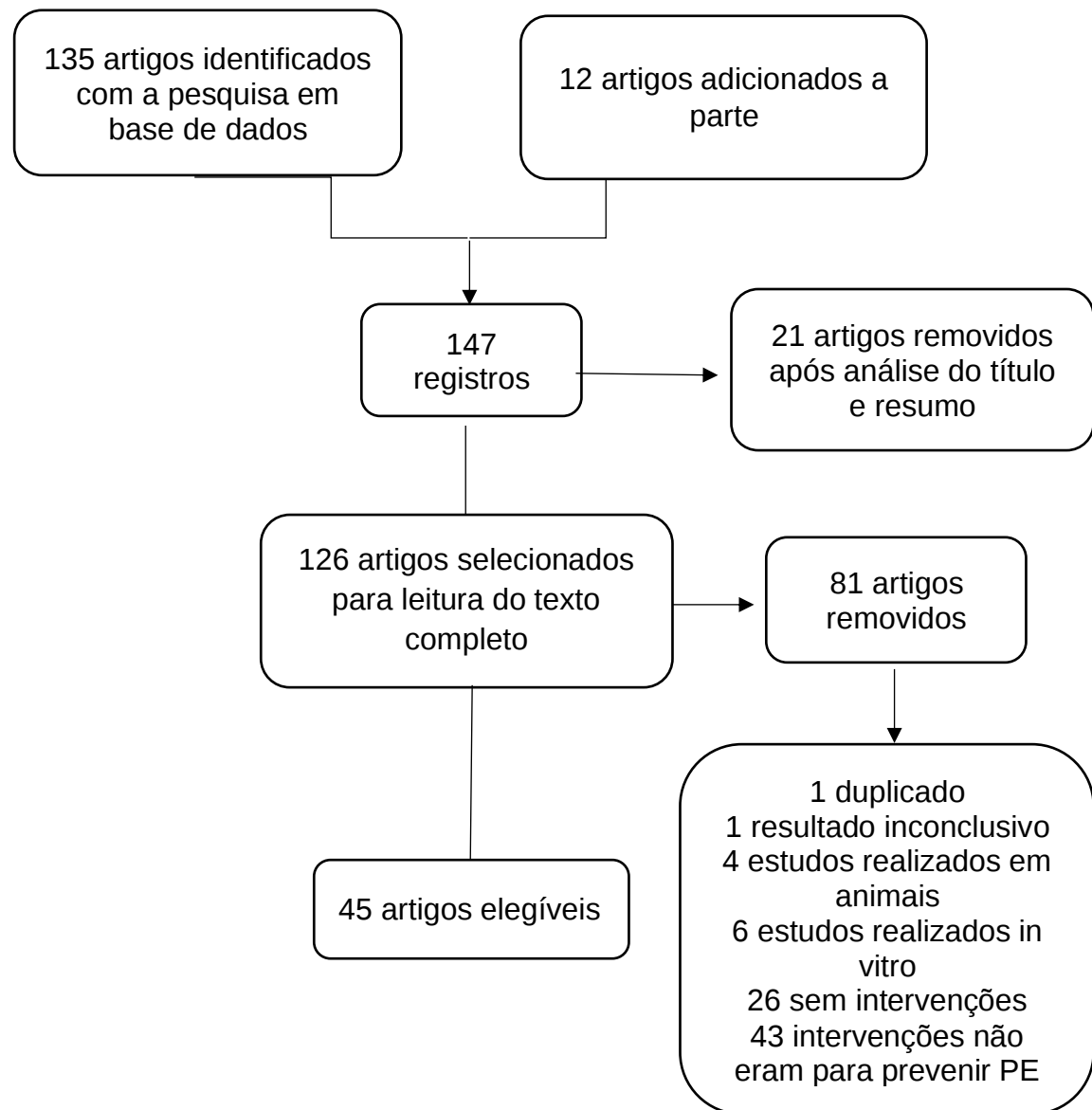
4. MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura entre março de 2019 e janeiro de 2020, utilizando a base de dados PubMed. Os artigos foram pesquisados utilizando as palavras chave “*Calcium AND Preeclampsia*” e “*Preeclampsia*/prevention*”, não houve restrição de idiomas e optou-se por aplicar alguns filtros; assim, foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico, meta-análise e revisões sistemáticas que haviam sido publicados nos últimos cinco anos.

Foram incluídos na pesquisa os estudos que tinham ao menos um tipo de intervenção medicamentosa, e o objetivo da intervenção foi a prevenção da pré-eclâmpsia. Os critérios para exclusão foram: resultados inconclusivos; estudo realizado com animais, in vitro ou ex vivo; artigos duplicados; o artigo não apresentou uma intervenção para prevenir PE.

5. RESULTADOS

Ao final do processo de seleção e triagem dos artigos, foram considerados 45 estudos para a realização desta revisão.



Após essas etapas restaram trinta e quatro artigos para incluir na revisão, trinta artigos oriundos da busca por “*Preeclampsia*/prevention*” e quatro da busca por “*Calcium AND Preeclampsia*”. Além disso, as referências dos estudos incluídos e artigos de revisão também foram revisadas para identificar estudos adicionais que não

foram capturados na busca inicial, assim, doze artigos foram integrados, totalizando quarenta e cinco estudos na pesquisa (**Tabela 1**).

Tabela 1 Sistematização bibliométrica sobre as intervenções na prevenção da Pré-eclâmpsia

Intervenção	Descrição da intervenção	Autores	Tipo de estudo	Constatações
Aspirina em baixa dose ≤ 150 mg/dia	60mg/dia IG: 12 a 32s	CLASP, 1994	Ensaio randomizado	Não significativo (↓12%)
	60mg/dia IG: inclusão 13 a 26s até o parto	Caritis et al., 1998	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado	Não reduziu incidência de PE
	<75mg/dia e >75mg/dia	Duley et al., 2001	Revisão sistemática	<75mg/dia não houve redução de PE. > 75 mg de aspirina Redução moderada do risco de PE (15%)
	50-150mg/dia	ASKIE et al., 2007	Meta-análise	associado a reduções moderadas
	50 – 150 mg/dia	Roberge et al., 2013	Meta-análise	aspirina iniciada em ≤ 16 semanas de gestação está associada a redução da PE
		Henders on et al, 2014	Revisão sistemática	iniciada no segundo trimestre, impedia resultados clínicos importantes para a saúde materna
		Xu et al., 2015	Meta-análise	iniciada antes das 16 semanas gestacionais, é eficaz na prevenção de pré-eclâmpsia
	13 -26s	Moore et al., 2015	Revisão da Literatura	<17s reduziu o risco de PE de início tardio em 29%.
		Campos et al., 2015	Revisão da literatura	80-150 mg por dia no primeiro trimestre e até 16 semanas, no período noturno, é uma opção possível em casos de risco
	-50-150mg/dia - Aspirina iniciada em ≤ 16s pré-eclâmpsia:	Bujold, et al., 2010	Metanálise	- ≤ 16s: redução significativa da PE. - ≥ 16s: Não foi associada à redução de PE

	1/ dia à noite 80 a 150 mg.	Atallah et al., 2017	Revisão da literatura	eficazes na prevenção secundária da PE em pacientes de alto risco
	- 11 a 14s, até 36s - 150mg/dia - Usar aspirina à noite	Rolnik et al., 2017	Estudo multicêntri co, duplo- cego, randomiza do, controlado	Reduz incidência de PE
	< 16s; > 16s > 75mg/dia <75mg/dia	Meher et al., 2017	Meta- análise	Efeito de aspirina em baixa dose PE é consistente, independentemente de o tratamento ser iniciado antes ou após 16 semanas de gestação
	< 16s > 16s > 100mg/dia < 100mg/dia	Roberge et al., 2018	Revisão sistemática e meta- análise	Reduz o risco de PE precoce, mas não PE tardia, iniciada < 16 semanas de gestação e com uma dose diária de ≥100 mg.
	12 a 16s 100mg/dia cronoterapia	Ayala et al., 2013	estudo clínico prospectivo , randomiza do, duplo- cego e controlado por placebo	Reduz significativamente (se for usado à noite)
	60 – 150 mg/dia recrutadas e registradas entre 13 e 26 semanas de gestação.	Hauspur g et al., 2019	análise secundária	não reduz entre gestantes de risco normotensas
	Até 150 mg/dia	McLaugh lin et al., 2018	Revisão da literatura	Mais estudos são necessários.
	150 mg/dia	Tolcher et al., 2017	estudo de coorte retrospecti vo	Reduz incidência de PE
	Em média de 12s	Duley et al., 2019	Revisão sistemática	benefícios moderados, resultado não significativo

Aspirina + Heparina		Roberge et al., 2016	Meta-análise	Pode reduzir a incidência de PE
Carbonato de cálcio + aspirina em dose baixa ≤ 150 mg/dia	100 mg de aspirina mais 2g de cálcio A partir de 20-27s	Souza et al., 2014	Ensaio randomizado, duplo cego, controlado	Redução não significativa
Carbonato de cálcio - CC + ácido linoléico conjugado – CLA	. Carbonato de cálcio 600mg/dia .CC + CLA 600 mg +450 mg/dia. 12 a 16 semanas de idade gestacional até o parto	Alzate, Herrera-Medina, Pineda, 2015	Caso-controle aninhado a uma coorte	A suplementação com CC + CLA impediu o início da PE em adolescentes, o que não foi observado apenas com a suplementação de CC.
Ácido fólico + multivitamínico	< 20 semanas de idade gestacional	Wen et al., 2016	estudo de coorte prospectivo	Resultado estatisticamente significativo apenas em mulheres com risco aumentado de desenvolver PE
	Início no 1º trimestre	LIU et al., 2018	Meta-análise	reduz o risco de pré-eclâmpsia
	suplementação de ácido fólico e a maior ingestão de folato	Wang et al., 2015	estudo de coorte	reduzem o risco de pré-eclâmpsia
Cálcio + vitamina D	400 UI de vitamina D e 500 mg de cálcio A partir da 20ª sem de gestação	Samimi et al., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, randomizado, paralelo, balanceado e randomizado (1: 1)	Reduções significativas no PAS e PAD

	- Cálcio/ vitamina D	Khaing et al., 2017	Revisão sistemática com meta-análise de rede em duas etapas	A suplementação de cálcio pode ser usada para prevenção de PE. A vitamina D também pode ter funcionado bem, mas outros ensaios clínicos são necessários para confirmar nossos achados.
Suplementação de cálcio	13 a 21s 2g de cálcio por dia	Levine et al., 1997	Ensaio clínico randomizado	A suplementação de cálcio durante a gravidez não impediu a pré-eclâmpsia
	500 mg / dia de cálcio < 20 semanas de gravidez	Hofmeyr et al., 2015	um estudo exploratório, randomizado, controlado por placebo	estatisticamente significativa na redução da pressão diastólica de mulheres com pré-eclâmpsia grave prévia
	500 mg de cálcio/dia desde a pré gravidez até 20 s e 1,5 g após 20s	Hofmeyr et al., 2019	Estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado, controlado	Não mostrou redução significativa na PE recorrente
	Doses de cálcio < 1g E > 1g	Hofmeyr et al., 2014	Meta-análise	A suplementação com altas doses de cálcio (≥ 1 g / dia) pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia e parto prematuro, principalmente para mulheres com dieta pobre em cálcio
Vitamina D	450 a 4000 UI / dia	O'Callaghan, Kiely., 2018	Revisão sistemática	As evidências são limitadas e mais ERC são necessários.
	1,25µg de vitamina D / 100g de margarina.	Stougaard et al., 2018	Estudo retrospectivo	O estudo não encontrou evidência para apoiar que a vitamina D extra de um programa obrigatório de fortificação de alimentos resultasse em menor risco de pré-eclâmpsia.
	1.000 a 2.000 UI por dia,	Grotegut , 2016	Revisão da literatura	suplementação de vitamina D não tenha efeito sobre o risco de pré-eclâmpsia

	suplementação de vitamina D (4.400 vs. 400 UI / dia) iniciada no início da gravidez (10 a 18 semanas) até o parto	Mirzakhani et al., 2016	estudo de caso-controle	não reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Enoxaparina	Maior que 6s Menor que 16s Enoxaparina 40mg/dia até 36s	Groom et al., 2017	Estudo controlado, randomizado,	Não reduz o risco
Antitrombina		Grimes et al., 2019	Revisão sistemática e metanálise	os dados clínicos não suportam o uso de AT como uma opção de tratamento para PE.
suplementação de vitaminas	Vitaminas e minerais 8 – 12 semanas	Rumiris et al., 2006	Estudo clínico, randomizado, duplo-cego	suplementação antioxidante foi associada a um melhor resultado materno e perinatal
	-	Fu et al., 2018	Meta-análise	A associação de suplementação com vitamina D como multivitamínicos podem diminuir o risco de PE. A suplementação combinada de vitamina C e E não influencia a ocorrência de PE.
	Vitamina C e E	Chappell et al., 2002	Estudo de coorte	associada à melhora nos índices bioquímicos da doença.
	Vitamina C e E	Conde-Agudelo et al., 2011	Revisão sistemática e meta-análise	impede a pré-eclâmpsia
L-arginina + antioxidantes	14-32s até o parto	Vadillo-Ortega et al., 2011	Ensaio clínico randomizado, cego, controlado	reduziu a incidência de pré-eclâmpsia em uma população com alto risco da doença.

ômega-3	< 21s óleo de peixe enriquecido com DHA (800 mg / d) ou cápsulas de óleo vegetal sem DHA desde a entrada no estudo até o parto	Zhou et al., 2012	estudo de controle randomizado, multicêntrico e duplo-cego	não reduz o risco de pré-eclâmpsia.
	2000 mg de ômega-3 diariamente. iniciando entre 16 e 20 semanas de gestação até 36 semanas ou parto.	Kuper et al., 2017	Análise secundária de um estudo controlado randomizado multicêntrico	não significativamente estatístico entre fumantes e não fumantes.
Zinco		Ma Y, Shen X, zhang D., 2015	Revisao sistematica /meta-analise	quantidade moderada de suplementação de zinco durante a gravidez pode reduzir a incidência de PE.

Autora, 2020

Em um ensaio clínico randomizado com pacientes de 12 a 32 semanas de gestação, utilizando baixas doses de aspirina (50-150mg/dia), Clasp, 1994 não encontraram resultados significativos na redução da incidência de PE. De forma semelhante a Clasp, Caritis, 1998 e Hauspurg et al., 2019 também utilizando AAS não obtiveram resultados importantes na redução da incidência de PE em seus ensaios.

Duley et al, 2001, apesar de não encontrar relação entre a ingestão de aspirina em dose menor que 75 mg/dia e redução na incidência de PE, conseguiram verificar uma redução moderada no risco de PE entre gestantes que utilizaram doses superiores a 75mg/dia.

A exemplo de Duley (2001), outros autores encontraram resultados que divergiam, a depender da dose de aspirina e também da idade gestacional em que a intervenção foi iniciada, foram esses: Bujold et al., 2010; Roberge et al., 2013; Roberge et al., 2018, eles verificaram maior redução na incidência de PE e mortalidade perinatal nas gestantes que iniciaram aspirina com 16 semanas ou menos

do que quando iniciada com mais de 16 semanas. Roberge et al., 2018 também indica que a redução do risco só ocorre na PE precoce, mas não na tardia, com uso da aspirina. Já Askie et al., 2007 e Duley et al., 2019, em seus estudos com a mesma intervenção, apontaram que há uma redução moderada na incidência de PE.

Já Henderson et al., 2014; Xu et al., 2015; Moore et al., 2015; Campos et al., 2015; Atallah et al., 2017; Rolnik et al., 2017; Meher et al., 2017 e Tolcher et al., 2017 concluíram que a aspirina exerce um efeito na redução do risco de PE. Ayala et al., 2013; Rolnik et al., 2017 e Atallah et al., 2017 ainda detalham que os melhores resultados na redução da PE ocorrem com o uso noturno da aspirina.

Roberge et al., 2016 analisaram a associação de Aspirina com Heparina e indicaram que esses fármacos, juntos, podem reduzir a prevalência de PE. Groom et al., 2017 utilizaram somente Enoxaparina como intervenção para reduzir o risco de PE e não demonstraram associação entre o uso da intervenção e resultados positivos no ensaio clínico. Somado a isso, em uma revisão sistemática realizada por Grimes et al., 2019 foram demonstrados dados clínicos que não identificam o uso de Antitrombina como opção para tratamento para PE

Foram analisados quatro estudos usando a suplementação com Carbonato de Cálcio como intervenção. Levine et al., 1997 concluíram que a suplementação de cálcio durante a gravidez não impediu a PE, Hofmeyr et al., 2014 indicaram que a suplementação com altas doses de cálcio (≥ 1 g / dia) pode reduzir o risco de PE e parto prematuro, principalmente para mulheres com dieta pobre em cálcio, Hofmeyr et al., 2015 encontraram resultados significantes apenas na redução da pressão diastólica de mulheres com pré-eclâmpsia grave prévia, já Hofmeyr et al., 2019 em um estudo multicêntrico, duplo cego, não mostrou redução significativa na PE recorrente.

Foram encontrados artigos que tratavam de associações de carbonato de cálcio com outras substâncias a fim de prevenir PE. Souza et al., 2014 utilizaram carbonato de cálcio com aspirina em seu ensaio, contudo, não demonstraram redução significativa nos riscos da PE. Alzate, Herrera-Medina, Pineda, 2015 tiveram resultados positivos em seus estudos utilizando carbonato de cálcio com ácido linoleico, a intervenção impediu o início da PE em adolescentes. Carbonato de cálcio junto a vitamina D foi pesquisado como intervenção para prevenir PE por Wang et al., 2015; Samimi et al., 2016 e khaing et al., 2017, todos eles indicaram que essa intervenção reduz o risco e pode ser usada para prevenção da PE.

Os estudos que utilizaram vitamina D como intervenção para prevenir pré-eclâmpsia, no geral, não apresentaram resultados positivos. Grotegut, 2016; Mirzakhani et al., 2016; e Stougaard et al., 2018 não tiveram comprovação de que a suplementação com essa vitamina possa prevenir PE. O'Callaghan, Kiely., 2018 concluiu que as evidências são limitadas e que há necessidade por mais ensaio clínicos.

O uso de suplementos vitamínicos contendo carbonato de cálcio na prevenção de PE foram objeto de estudo de Rumires et al., 2006, mostrando resultados maternos e perinatais significativos; Fu et al., 2018, que apontou redução do risco de PE, quando os multivitamínicos estão associados a vitamina D; Chappell et al., 2002 e Conde-Agudelo et al., 2011 que encontraram melhoras nos índices bioquímicos da doença e concluíram que a suplementação vitamínica impede a PE.

Uma associação de ácido fólico com multivitamínico foi analisada em três artigos. Wen et al., 2016 indicou resultado significativo apenas em mulheres com alto risco de PE. Liu et al., 2018 e Wang et al., 2015 sinalizaram que essa intervenção reduz o risco de PE.

Zhou et al., 2012 e Kuper et al., 2017 estudaram a possibilidade do ômega-3 ser capaz de reduzir o risco de PE, porém, em ambos os artigos, os resultados não foram significativos para prevenir PE. Vadillo-Ortega et al., 2011 em um ECR utilizou L-arginina com antioxidantes como intervenção, apontando redução na incidência de pré-eclâmpsia em uma população com alto risco. Ma Y, Shen X, Zhang D., 2015 também relataram que uma quantidade moderada de zinco durante a gravidez pode reduzir a incidência de PE.

6. DISCUSSÃO

Dentre as intervenções encontradas com este estudo, aquelas com resultados significantes realizados com estudos randomizados e controlados, temos a suplementação de cálcio e o ácido acetilsalicílico. Embora Hofmeyr et al, 2019, tenha abordado diretamente a questão da revisão e atingido o tamanho de amostra pré-especificado, é possível que o estudo não tenha incluído mulheres suficientes para produzir evidências convincentes para a eficácia da intervenção. E o ECR também pode não ter incluído evidências sobre a adesão de modo direta nas mulheres ao tomar suplementos de cálcio antes e durante o início da gravidez. Além disso, as mulheres primigestas não foram incluídas no estudo.

Já os estudos com o AAS, intervenção recomendada pelos órgãos internacionais e nacionais, WHO, ACOG e FEBRASGO, não apontam um consenso significativo quanto a idade gestacional para início da intervenção, qual a dose ideal, qual melhor horário da tomada.

Os resultados encontrados neste estudo corroboram algumas pesquisas no que se refere a não recomendação do uso de antioxidantes (vitaminas C e E), vitamina D, ômega-3 ou de enoxaparina para prevenir PE em pacientes de risco para essa doença. Brown (2018) e Peraçoli (2018) concordam que essas intervenções não reduzem o risco de pré-eclâmpsia e, portanto, não há razões para sua aplicação na prática clínica.

Algumas intervenções apresentaram resultados positivos na diminuição de incidência da PE como: Zinco, associações de L-arginina com antioxidantes e ácido fólico com multivitamínicos, contudo, existem poucos ensaios que fizeram uso dessas intervenções e elas ainda não são recomendadas para prevenir PE.

7. CONCLUSÃO

Nenhuma das alternativas terapêuticas atuais apresenta evidências científicas de alta qualidade na prevenção da pré-eclâmpsia. Evidências menores sugerem que o ácido acetilsalicílico e a suplementação de cálcio podem prevenir a PE. Os esforços empregados na busca por uma opção terapêutica que seja abrangente para um público diverso são extremamente válidos. Mais pesquisas são necessárias para confirmar se a suplementação de cálcio antes ou no início da gravidez está associado a uma redução incidência da PE, bem como para determinar o intervalo de semanas e qual a melhor dose de ácido acetilsalicílico para prevenir significativamente a PE e seus danos maternos e fetais.

REFERÊNCIAS

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.

AL-JAMEIL, N. et al. A Brief Overview of Preeclampsia. **J. Clin. Med. Res**. v. 6, n. 1 p. 1-7, 2014.

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. **Lancet**. v. 387, n. 10017, p. 462-474, 2016.

ALZATE, A.; HERRERA-MEDINA, R.; PINEDA, L. M. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort. **Colomb Med**. v. 46, n. 4, p. 156-151, 2015.

American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol**. v. 122, n. 5, p. 1122-1131, 2013

ANDERSSGAARD, A. B. et al. Eclampsia in Scandinavia: Incidence, Substandard Care, and Potentially Preventable Cases. **Acta Obstet Gynecol Scand**. v. 85, n.8, p. 929-36, 2006.

ARMALY, Z. et al. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. **Front Physiol**. v. 9, p. 973, 2018.

ASEMI, Z. et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Calcium Supplement Plus Low-Dose Aspirin on hs-CRP, Oxidative Stress and Insulin Resistance in Pregnant Women at Risk for Pre-Eclampsia. **Pak J Biol Sci**. v. 15, n. 10, p. 469-76, 2012.

ASKIE, L.M. et al. Antiplatelet Agents for Prevention of Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. **Lancet**. v. 369, n. 9575, p.1791–1798, 2007.

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**. v. 166, p.1295–1299, 1992.

AYALA, D.E.; UCIEDA, R.; HERMIDA, R.C.; Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. **Chronobiol Int**. v. 30, n. 1-2, p. 260-79, 2013.

BEAUFILS, M. et al. Prevention of Pre-Eclampsia by Early Antiplatelet Therapy. **Lancet**. v. 1, n. 8433, p. 840-2, 1985.

BOJIĆ, M. et al. Aromatic Hydroxylation of Salicylic Acid and Aspirin by Human Cytochromes P450. **Eur J Pharm Sci**. v. 73, p. 49–56, 2015.

BOTTING, R.M. Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. **Pharmacol Rep**. v. 62, p. 518-525, 2010.

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.

BROWN, M.A. et al. The Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis & Management Recommendations for International Practice. **Pregnancy Hypertens**. v. 13, p. 291-310, 2018.

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.

CAMPOS, A. The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art. **Acta Med Port**. v. 28, n. 4, p. 517-24, 2015.

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

CHAPPELL, L.C. et al. Vitamin C and E Supplementation in Women at Risk of Preeclampsia is Associated With Changes in Indices of Oxidative Stress and Placental Function. **Am. J. Obstet. Gynecol**. v. 187, n. 3, p. 777-784, 2002.

CHEN, YH. et al. Anti-inflammatory Effects of Different Drugs/Agents With Antioxidant Property on Endothelial Expression of Adhesion Molecules. **Cardiovasc Hematol Disord Targets**. v. 6, n. 4, p. 279-304, 2006.

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

CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. **Lancet**. v. 343, n. 8898, p. 619-29, 1994.

Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. **Obstet Gynecol**. v. 126, n. 3, p. 25-27, 2015.

CONDE-AGUDELO, A. et al. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and

perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol.** v. 204, n. 6, p. 503.e1–12, 2011.

COONROD, D.V. et al. Risk Factors for Preeclampsia in Twin Pregnancies: A Population-Based Cohort Study. **Obstet. Ginecol.** v. 85, n. 5, p. 645–650, 1995.

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

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

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

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>. Acesso em: 16 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.

DULEY, L. The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia. **Semin Perinatol.** v. 33, n. 3, p. 130-137, 2009.

DULEY, L. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database Syst Rev.** n. 10, 2019.

ERDEMLI, H.K. et al. Increased serum heme oxygenase-1 levels as a diagnostic marker of oxidative stress in preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy.** v. 33, n. 4, p. 488–497, 2014.

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

FU, ZM. et al. Vitamins Supplementation Affects the Onset of Preeclampsia. **J Formos Med Assoc.** v. 117, n. 1, p. 6-13, 2018.

GIORDANO, J.C. et al. The Burden of Eclampsia: Results From a Multicenter Study on Surveillance of Severe Maternal Morbidity in Brazil. **PLOS One.** v. 9, n. 5, p. e97401, 2014.

GRIMES, S. et al. Potential biological therapies for severe preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pregnancy Childbirth.** v. 19, n. 1, p. 163, 2019.

GROTEGUT, C. A. Prevention of preeclampsia. **J Clin Invest.** v. 126, n. 12, p. 4396-4398, 2016

- GROOM, K.M. et al. Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Women With a History: A Randomized Trial. **Am J Obstet Gynecol.** v. 2016, n. 3, p. 296.e1-296.e14, 2017.
- 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.** v.313. n. 3. P.1217–22, 2005.
- 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.** v. 103, p. 803–806, 2007.
- HALLER, H.et al. Increased intracellular free calcium and sensitivity to angiotensin II in platelets of preeclamptic-women. **Am J Hypertens.** v. 2. p. 238–243, 1989.
- HAUSPURG, A. et al. ASPIRIN EFFECT ON ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES ASSOCIATED WITH STAGE 1 HYPERTENSION IN A HIGH-RISK COHORT. **Hypertension.** v. 72, n. 1, p. 202-207, 2018.
- HECHT, J.L. et al. Revisiting Decidual Vasculopathy. **Placenta.** v. 42, p. 37-43, 2016.
- HENDERSON, J.T. et al. Low-dose Aspirin for Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med.** v. 160, n. 10, p. 695-703, 2014.
- HERTZ-PICCIOTTO, I. et al. The Risks and Benefits of Taking Aspirin During Pregnancy. **Epidemiol Rev.** v. 12, p. 108-148, 1990.
- HOFMEYR, G.J. et al. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** v. 9, 2019b.
- HOFMEYR, G.J. et al. 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. 10169, p. 330-339, 2019.
- HOFMEYR, G.J. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** v. 6, 2014.
- HOFMEYR, G.J. et al. The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: an exploratory, randomized placebo controlled study. **Pregnancy hypertension.** v. 5, n. 4, p. 273-279, 2015.
- 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.

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.

HUPPERTZ, B. Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. **Hypertension.** v. 51, n. 4, p. 970-5, 2008.

HUTCHEON, J.A.; LISONKOVA, S.; JOSEPH, K.L. Epidemiology of Pre-Eclampsia and the Other Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** v. 25, n. 4, p. 391-403, 2011.

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.

KHAING, W. et al Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Nutrientes.** v. 9, n. 10, 2017.

KIM, J. et al. Aspirin Prevents TNF- α -induced Endothelial Cell Dysfunction by Regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS Pathway: Role of a miR-155/eNOS Axis in Preeclampsia. **Free Radic Biol Med.** v. 104, p. 185–198, 2017.

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

KNIGHT, M.; UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. **BJOG.** v. 114, n. 9, p. 1072-1078, 2007.

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

KUPER, S. G. et al. The Effect of omega-3 Supplementation on Pregnancy Outcomes by Smoking Status. **Am J Obstet Gynecol.** v. 217, n. 4, p. 476.e1-476, 2017.

LAFONT, O. From the Willow to Aspirin. **Rev Hist Pharm.** v. 55, n. 354, p. 209-216, 2007.

LECARPENTIER, E. et al. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. **La Presse Médicale.** v. 45, p. 7-8, 2016.

LEONHARDT, A. et al. Low-dose Aspirin in Pregnancy: Maternal and Neonatal Aspirin Concentrations and Neonatal Prostanoid Formation. **Pediatrics.** v. 111, n. 1, p. 77-81, 2003.

LEVINE, R.J. et al. Trial of Calcium to Prevent Preeclampsia. **N Engl J Med.** v. 337, n. 2, p. 69-76, 1997.

- LI, B. et al. KDR (VEGF Receptor 2) Is the Major Mediator for the Hypotensive Effect of VEGF. **Hypertension**. v. 39, p.1095-1100, 2002.
- LI, C. et al. Aspirin Inhibits Expression of sFLT1 From Human Cytotrophoblasts Induced by Hypoxia, via Cyclo-Oxygenase 1. **Placenta**. v. 36, n. 4, p. 446–453, 2015.
- LIU, C. et al. Supplementation of Folic Acid in Pregnancy and the Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Meta-Analysis. **Arco Ginecol Obstet**. v. 298, n. 4, p. 697-704, 2018.
- LIU, S. et al. Temporal Trends and Regional Variations in Severe Maternal Morbidity in Canada, 2003 to 2007. **J Obstet Gynecol Can**. v. 32, n. 9, p. 847-855, 2010.
- McFARLANE, A.; SCOTT, J.S. Pre-eclampsia/eclampsia in twin pregnancies. **J. Med. Genet**. v. 13, n. 3, p. 208-211, 1976.
- MCLAUGHLIN, K. et al. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next. **Br J Clin Pharmacol**. v. 84, n. 4, p. 673-678, 2018.
- MEADS, C.A. et al. Methods of Prediction and Prevention of Pre-Eclampsia: Systematic Reviews of Accuracy and Effectiveness Literature With Economic Modelling. **Health Technol Assess**. v. 12, n. 6, p. 1-270, 2008.
- MEHER, S. et al. Antiplatelet Therapy Before or After 16 Weeks' Gestation for Preventing Preeclampsia: An Individual Participant Data Meta-Analysis. **Am J Obstet Gynecol**. v. 216, n. 2, p. 121–128. e122, 2017.
- MIRZAKHANI, H. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. **J Clin Invest**. v. 126, n. 12, p. 4702-4715, 2016.
- MOGOS, M.F. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Postpartum Readmission in the United States: National Surveillance of the Revolving Door. **J Hypertens**. v. 36, n. 3, p. 608-618, 2018.
- 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.
- MOORE, G.S. et al. Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High-Risk Aspirin Study. **J Perinatol**. v. 35, n. 5, p. 328-331, 2015.
- MURPHY, D.J.; STIRRAT, G.M. Mortality and Morbidity Associated with Early-Onset Preeclampsia. **Hypertens Pregnancy**. v. 19, n. 2, p. 221-31, 2000.
- MUSTONEN, T.; ALITALO, K. Endothelial Receptor Tyrosine Kinases Involved in Angiogenesis. **J Cell Biol**. v. 129, n. 4, p. 895-898, 1995.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. 2015. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>>. Acesso em: 04 de janeiro de 2019.

NEAGOE, PE.; LEMIEUX, C.; SIROIS, M.G. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A165-induced Prostacyclin Synthesis Requires the Activation of VEGF receptor-1 and -2 Heterodimer. **J. Biol. Chem.** v. 280, n. 11, p. 9904–9912, 2005.

NESS, R.B.; SIBAI, B.M. Shared and Disparate Components of the Pathophysiologies of Fetal Growth Restriction and Preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol.** v. 195, n. 1, p. 40-9, 2006.

NØRGÅRD, B. et al. Aspirin Use During Early Pregnancy and the Risk of Congenital Abnormalities: A Population-Based Case-Control Study. **Am J Obstet Gynecol.** v. 192, n. 3, p. 922-923, 2005.

O'CALLAGHAN, K.M.; KIELY, K. Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Nutrients.** v. 10, n. 3, p. 294, 2018.

O'GORMAN, N. et al. Multicenter Screening for Pre-Eclampsia by Maternal Factors and Biomarkers at 11-13 Weeks' Gestation: Comparison With NICE Guidelines and ACOG Recommendations. **Ultrassom Obstet Gynecol.** v. 49, n. 6, p. 756-60, 2017.

OLIVEIRA, A.C. et al. Fatores Maternos e Resultados Perinatais Adversos em Portadoras de Pré-eclâmpsia em Maceió, Alagoas. **Arq. Bras. cardiol.** v. 106, n. 2, p. 113-120, 2016.

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

PATRONO, C. et al. Clinical Pharmacology of Platelet Cyclooxygenase Inhibition. **Circulation.** v. 72, n. 6, p. 1177-1184, 1985.

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

PERNEBY, C. et al. Thromboxane Metabolite Excretion During Pregnancy--Influence of Preeclampsia and Aspirin Treatment. **Thromb Res.** v. 127, n. 6, p. 605–606, 2011.

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

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

REZENDE, J. F.; MONTENEGRO, C. A. B.; Rezende obstetrícia. 13. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2017. 1801 p.

ROBERGE, S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 41, n. 5, p. 491–499, 2013.

ROBERGE, S.; BUJOLD, E.; NICOLAIDES, K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol.** v. 218, n. 3, p. 287e1–293e1, 2018.

ROBERGE, S. et al. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: A meta-analysis. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 47, n. 5, p. 548–553, 2016.

ROBINSON, E.S. et al. Hypertension Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibition: Mechanisms and Potential Use as a Biomarker. **Semin. Nephrol.** v. 30, n. 6, p. 591–601, 2010.

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.

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.

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.

SAMIMI, M. et al. The Effects of Vitamin D Plus Calcium Supplementation on Metabolic Profiles, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress and Pregnancy Outcomes in Pregnant Women at Risk for Pre-Eclampsia. **J Hum Nutr Diet.** v. 29, n. 4, p. 505-15, 2016.

SANTOS, D.T.A.; CAMPOS, C.S.M.; DUARTE, M.L. Perfil das patologias prevalentes na gestação de alto risco em uma maternidade escola de Maceió, Alagoas, Brasil. **Rev Bras Med Fam Comunidade.** v. 9, n. 30, p. 13-22, 2014.

SASIDHARAN, C.K. et al. Fetal Intracranial Hemorrhage Due to Antenatal Low Dose Aspirin Intake. **Indian J Pediatr.** v. 68, n. 11, p. 1071-2, 2001.

SAY, L. et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. **Lancet Glob Health.** v. 2, n. 6, p. e323-33, 2014.

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

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **Lancet.** v. 365, n. 9461, p. 785-799, 2005.

SIBAI, B.M. et al. Low-dose Aspirin in Pregnancy. **Obstet Gynecol.** v. 74, n. 4, p. 551–557, 1989.

SLONE, D. et al. Aspirin and Congenital Malformations. **Lancet.** v. 1, n. 7974, p. 1373–1375, 1976.

SOUZA, E.V. et al. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. **Braz J Med Biol Res.** v. 47, n. 5, p. 419-425, 2014.

STEVENS, W. et al. Short-term Costs of Preeclampsia to the United States Health Care System **Am J Obstet Gynecol.** v. 217, n. 03, p. 237-248.e16, 2017.

STOUGAARD, M. et al. Extra vitamin D from fortification and the risk of preeclampsia: The D-test Study. **PLoS One.** v. 13, n. 1, p. e0191288, 2018.

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

TOLCHER, M.C. et al. Impact of USPSTF Recommendations for Aspirin for Prevention of Recurrent Preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol.** v. 217, n. 3, p. 365.e1–365.e8, 2017.

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.

TRNAVSKÝ, K.; ZACHAR, M. Correlation of Serum Aspirin Esterase Activity and Half-Life of Salicylic Acid. **Agents Actions.** v. 5, n. 5, p. 549–552, 1975.

TSATSARIS, V. et al. Overexpression of the Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor in Preeclamptic Patients: Pathophysiological Consequences. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 88, n. 11, p. 5555-5563, 2003.

VADILLO-ORTEGA, F. et al. Effect of Supplementation During Pregnancy with L-arginine and Antioxidant Vitamins in Medical Food on Pre-eclampsia in High Risk Population: Randomised Controlled Trial. **BMJ.** v. 342, p. 2901, 2011.

VIEILLEFOSSE, S. et al. Predictive and Prognostic Factors of Preeclampsia: Interest of PIGF and sFLT-1. **J Gynecol Obstet Biol Reprod.** v. 45, n. 9, p. 999–1008, 2016.

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.

WALLIS, A. B. et al. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987-2004. **Am J Hypertens.** v. 21, n. 5, p. 521-6, mai, 2008.

WALSH, S.W. Eicosanoids in Preeclampsia. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. v. 70, n. 2, p. 223-232, 2004.

WALSH, S.W. Low-dose Aspirin: Treatment for the Imbalance of Increased Thromboxane and Decreased Prostacyclin in Preeclampsia. **Am J Perinatol**. v. 6, n. 2, p. 124–132, 1989.

WANG, Y. et al. Folic Acid Supplementation and Dietary Folate Intake, and Risk of Preeclampsia. **Eur J Clin Nutr**. v. 69, n. 10, p. 1145-1150, 2015.

WEN, S.W. et al. Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study. **PLoS One**. v. 11, n. 2, p. e0149818, 2016.

WEST, G.B. Aspirin and the prostaglandins. **Chem Drug**. v. 198, p. 196-197, 1972.

WHEELER-JONES, C. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Stimulates Prostacyclin Production and Activation of Cytosolic Phospholipase A2 in Endothelial Cells via p42/p44 Mitogen-Activated Protein Kinase. **FEBS Lett**. v. 420, n. 1, p. 28-32, 1997.

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

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

XU, TT. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. **J Clin Hypertens (Greenwich)**. v. 17, n. 7, p. 567-73, 2015.

ZHOU, S.J. et al. Fish-oil Supplementation in Pregnancy Does Not Reduce the Risk of Gestational Diabetes or Preeclampsia. **Am. J. Clin. Nutr**. v. 95, n. 6, p. 1378-1384, 2012.

ZWART, J.J. et al. Eclampsia in the Netherlands. **Obstet Gynecol**. v. 112, n. 4, p. 820 – 827, 2008.