



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

NATALIA DA SILVA ALVES

PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPZIA: O QUE AS EVIDÊNCIAS APONTAM?

Maceió - AL

2022

NATALIA DA SILVA ALVES

PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPsia: O QUE AS EVIDÊNCIAS APONTAM?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte do requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Sabrina Joany Felizardo
Neves

Maceió
2022

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

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4 –661

A474p Alves, Natalia da Silva.
Prevenção da pré-eclâmpsia: o que as evidências apontam? / Natalia da Silva Alves.
- 2022.
70 f : il.

Orientadora: Sabrina Joany Felizardo Neves.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 57-70.

1. Pré-eclâmpsia – Prevenção. 2. Aspirina. 3. Cálcio. 4. Antioxidantes. I. Título.

CDU: 615:612.63

À minha família e, especialmente,
à minha querida avó Nativa (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por toda força, foco e determinação que tem me dado nesses últimos períodos da graduação, me fazendo superar todas as dificuldades nesse longo caminho árduo.

À minha família, especialmente meu avô, minha mãe e meus irmãos por acreditarem em mim e não medirem esforços para me ajudar em todos os momentos.

Ao meu namorado, Lucas Duarte, que sempre esteve do meu lado me dando forças, me aconselhando e acreditando em mim. Uma frase que sempre falamos um ao outro é: “Desistir não é uma opção”, e essa frase caminhou comigo até aqui.

À todas as amigas que construí ao longo desses cinco anos de graduação, especialmente à minha turma 2017.2 que é com muita honra chamada de turma Elidiane Torres dos Santos (*in memoriam*).

Aos meus amigos e companheiros do Núcleo de Estudos em Farmacoterapia (NEF), em especial Caio Matheus, Maria Joany, Igor Leonardo, Lucas Tenório, Júlio Henrique e Gabriella Sales por toda ajuda e suporte em todos os momentos. Vocês foram essenciais na minha jornada acadêmica.

Ao Centro Acadêmico de Farmácia (CA 20 de Janeiro) e todos os membros que fizeram e ainda fazem parte. Aprendi muito com cada um de vocês e espero levá-los para a vida.

À todos os professores que tive aula durante o curso. Os senhores foram essenciais para a minha formação como farmacêutica generalista.

Por fim, mas não menos importante, aos meus orientadores do NEF: (1) a Profa. Sabrina Neves que me acolheu como sua aluna de iniciação científica e como monitora de uma de suas disciplinas, me ensinou, me instigou a buscar mais sobre estatística e sempre com muito bom humor, sabedoria e dedicação me ajudou em todos os momentos; (2) ao Prof. Alfredo Dias, que sempre esteve ao meu lado, me acolheu no NEF e me estimulou com sua genialidade a ser uma pesquisadora e um ser humano melhor. Obrigada a todos pela sabedoria transmitida!

*“Só se pode alcançar um grande êxito quando
nos mantemos fiéis a nós mesmos.”*

Friedrich Nietzsche

RESUMO

A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial e multissistêmica específica da gestação diagnosticada pela presença de hipertensão associada à proteinúria manifestada em gestante previamente normotensa após a 20ª semana de gestação. Entretanto, em todo o mundo as evidências quanto aos tratamentos para a prevenção da pré-eclâmpsia, são motivo de muitas controvérsias. Portanto, o objetivo desta revisão é mapear e avaliar as evidências científicas acerca das alternativas terapêuticas para prevenção da pré-eclâmpsia encontradas na literatura científica. Esta pesquisa foi estruturada em duas fases, a primeira uma revisão de escopo com o objetivo de mapear na literatura científica seguindo o protocolo PRISMA-ScR; a segunda, uma revisão sistemática com meta-análise dos tratamentos mais frequentemente pesquisados para a prevenção da PE, seguindo o protocolo PRISMA, e uma análise de risco de viés utilizando a ferramenta Risk of Bias 2.0 da Cochrane para ensaios clínicos randomizados. Para a identificação dos estudos relevantes, foram consultados nas bases de dados Pubmed, Scopus, LILACS, Embase e Bireme, sem restrição de ano. O algoritmo de busca foi realizado usando a estratégia do PICO (paciente, intervenções, controle e desfecho). No total, foram incluídos 33 ensaios clínicos na revisão de escopo e, 22 destes artigos foram incluídos na revisão sistemática com meta-análise. Na revisão de escopo, a diversidade de intervenções e doses, deixa claro que ainda não há uma terapêutica ideal para a profilaxia de PE. Na revisão sistemática, foram realizadas meta-análises com aspirina, cálcio e os antioxidantes (vitaminas C e E), além da análise de risco de viés dos ensaios clínicos. A meta-análise da aspirina incluiu 9 artigos e seus efeitos combinados correspondentes foram $OR = 0,70$ (IC 95%: 0,54 - 0,91), no entanto, a qualidade metodológica desses estudos não foi boa, apresentando alto risco de viés em 6/9 estudos. Na meta-análise do cálcio foram incluídos 6 artigos $OR = 0,64$ (IC 95%: 0,44, 0,93) e apenas 1 estudo possui uma boa qualidade metodológica. E na análise da vitamina C e E, incluiu-se 7 ensaios clínicos $OR = 0,99$ (IC 95%: 0,85, 1,15), os quais 3/7 ensaios clínicos apresentam boa qualidade metodológica. No geral, nenhuma das intervenções conseguiu gerar evidência conclusiva de que são tratamentos eficazes para pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Prevenção; Aspirina; Cálcio; Antioxidantes.

ABSTRACT

Preeclampsia is a multifactorial and multisystemic disease specific to pregnancy diagnosed by the presence of hypertension associated with proteinuria manifested in a previously normotensive pregnant woman after the 20th week of gestation. However, throughout the world, the evidence regarding treatments for the prevention of preeclampsia is a matter of much controversy. Therefore, the objective of this review is to map and evaluate the scientific evidence on alternative treatments for prevention of preeclampsia found in the scientific literature. This research was structured in two phases, the first a scoping review aiming to map in the scientific literature following the PRISMA-ScR protocol; the second, a systematic review with meta-analysis of the most frequently researched treatments for the prevention of PE, following the PRISMA protocol, and a risk of bias analysis using Cochrane's Risk of Bias 2.0 tool for randomized clinical trials. To identify relevant studies, Pubmed, Scopus, LILACS, Embase, and Bireme databases were searched without year restriction. The search algorithm was performed using the PICO (patient, interventions, control, and outcome) strategy. In total, 33 clinical trials were included in the scoping review, and 22 of these articles were included in the systematic review with meta-analysis. In the scoping review, the diversity of interventions and doses makes it clear that there is still no ideal therapy for PE prophylaxis. In the systematic review, meta-analyses were performed with aspirin, calcium, and the antioxidants (vitamins C and E), in addition to the risk of bias analysis of the clinical trials. The meta-analysis of aspirin included 9 articles and their corresponding combined effects were OR = 0.70 (95% CI: 0.54 - 0.91), however, the methodological quality of these studies was not good, presenting high risk of bias in 6/9 studies. In the meta-analysis of calcium, 6 articles were included OR= 0.64 (95% CI: 0.44, 0.93) and only 1 study has a good methodological quality. And in the analysis of vitamin C and E, 7 clinical trials OR = 0.99 (95% CI: 0.85, 1.15) were included, which 3/7 clinical trials have good methodological quality. Overall, none of the interventions were able to generate conclusive evidence that they are effective treatments for preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia; Prevention; Aspirin; Calcium; Antioxidants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gravidez normal e gravidez com pré-eclâmpsia.....	18
Figura 2: Vias pelas quais a redução da pressão de perfusão uterina (RPPU) e isquemia placentária podem levar à disfunção endotelial e cardiovascular durante a gravidez.....	19
Figura 3: Fluxograma da seleção de estudos.....	31
Figura 4: Gráfico geral em porcentagem da avaliação metodológica dos ensaios clínicos.....	43
Figura 5: Tabela em semáforos da avaliação do risco de viés de cada ensaio clínico de aspirina.....	44
Figura 6: Gráfico geral em porcentagem da avaliação metodológica dos ensaios clínicos sobre cálcio.....	48
Figura 7: Tabela em semáforos da avaliação do risco de viés de cada ensaio clínico de cálcio.....	48
Figura 8: Gráfico geral em porcentagem da avaliação metodológica dos ensaios clínicos sobre vitaminas C e E.....	51
Figura 9: Tabela em semáforos da avaliação do risco de viés de cada ensaio clínico.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Forest Plot, meta-análise de ECR de aspirina para prevenção da pré-eclâmpsia	45
Gráfico 2: Forest plot, análise de subgrupo da aspirina em gestantes de alto e baixo risco de desenvolver PE.....	46
Gráfico 3: Forest plot da aspirina, análise de subgrupo de mulheres que receberam suplementação < 20 semanas e > 20 semanas.....	47
Gráfico 4: Gráfico de funil da meta-análise de aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia.....	47
Gráfico 5: Forest Plot, meta-análise de ECR de cálcio para prevenção da pré-eclâmpsia.....	49
Gráfico 6: Forest plot de cálcio, análise de subgrupo em gestantes de alto e baixo risco de desenvolver PE.....	50
Gráfico 7: Forest plot de cálcio, análise de subgrupo de mulheres que receberam suplementação < 20 semanas e > 20 semanas.....	50
Gráfico 8: Gráfico de funil da meta-análise de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia.....	51
Gráfico 9: Forest Plot, meta-análise de ECR de vitaminas C e E para prevenção da pré-eclâmpsia.....	52
Gráfico 10: Forest plot da vitamina C e E, análise de subgrupo em gestantes de alto e baixo risco de desenvolver PE.....	54
Gráfico 11: Forest plot de vitamina C e E, análise de subgrupo de mulheres que receberam suplementação < 20 semanas e > 20 semanas.....	54
Gráfico 12: Gráfico de funil da meta-análise de vitamina C e E na prevenção da pré-eclâmpsia.....	55

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Fatores de risco para pré-eclâmpsia.....	21
Quadro 2: Domínios de viés do instrumento RoB 2.0.....	29
Tabela 1: Impacto nocivo da PE na mãe e no feto.....	17
Tabela 2: Perfil dos Ensaio s Clínicos com intervenção para a prevenção da PE em gestantes de baixo risco publicados: análise bibliométrica.....	32
Tabela 3: Perfil dos Ensaio s Clínicos com intervenção para a prevenção da PE em gestantes de alto risco publicados: análise bibliométrica.....	34
Tabela 4: Perfil dos Ensaio s Clínicos com intervenção para a prevenção da PE em gestantes sem risco ou sem risco identificado publicados: análise bibliométrica.....	39

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AHA: American Heart Association

AT1-AA: Autoanticorpos Agonísticos para o receptor da Angiotensina II tipo I

COX-1: Ciclooxigenase 1

COX-2: Ciclooxigenase 2

DCNT: Doença Crônica Não Transmissível

DM: Diabetes Mellitus

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

ET-1: Endotelina 1

FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HA: Hipertensão Arterial

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HASC: Hipertensão Arterial Sistêmica Crônica

HASG: Hipertensão Arterial Sistêmica Gestacional

HELLP: hemólise (H), enzimas hepáticas elevadas (EL) e síndrome de baixa contagem de plaquetas (LP)

HMG-CoA: 3-hidroxi3-metilglutarilcoenzima A

HPP: hemorragia pós-parto

IC: Intervalo de confiança

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de massa corporal

ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NO: Óxido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: Odds Ratio

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

PBMR: Países de Baixa e Média Renda

PE: Pré-eclâmpsia

PGI-2: Prostaglandina I2

PIGF: Fator de crescimento placentário

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PRISMA-SCR: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis extension for Scoping Reviews

RCIU: Restrição de crescimento fetal intra-uterino

ROB-2: Risk of bias 2

ROS: Espécies reativas de oxigênio

RPPU: Redução da pressão de perfusão uterina

RR: Risco relativo

SAAF: Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

sFit-1: Tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms

SNC: Sistema Nervoso Central

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

TX: Tromboxano

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	Pré-eclâmpsia.....	15
2.2	Patogênese da pré-eclâmpsia.....	17
2.3	Evidências atuais sobre os métodos de predição e principais tratamentos preventivos para pré-eclâmpsia.....	20
2.4	Recomendações na profilaxia da pré-eclâmpsia.....	24
3	OBJETIVO.....	26
3.1	Objetivo geral.....	26
3.2	Objetivo específico.....	26
4	MÉTODOS.....	27
4.1	Revisão de Escopo.....	27
4.2	Revisão Sistemática.....	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
5.1	Revisão de escopo.....	31
5.2	Revisão sistemática.....	43
5.2.1	Aspirina.....	43
5.2.2	Cálcio.....	48
5.2.3	Vitamina C e E.....	51
6	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios hipertensivos da gestação constituem algumas das principais causas de mortalidade materna e perinatal em todo o mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2021).

Estudos classificam os distúrbios hipertensivos da gestação em Hipertensão Arterial Sistêmica Crônica (HASC), Hipertensão Arterial Sistêmica Gestacional (HASG), Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia e Hipertensão Arterial Crônica com Pré-Eclâmpsia Sobreposta (KHEDAGI & BELLO, 2021; VON-DA-DELSZEN, MAGEE, 2016).

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (BARROSO et al., 2021). Na gestação, é classificada como crônica (HASC) quando a gestante apresenta um diagnóstico de HAS que precede a 20ª semana de gravidez.

Já a Hipertensão Arterial Sistêmica Gestacional (HASG) se desenvolve após 20 semanas de gestação, em uma mulher anteriormente normotensa, e sem proteinúria ou manifestação de outros sinais, e que volta a níveis pressóricos normotensos dentro de 12 semanas após o parto. Se uma mulher diagnosticada com hipertensão gestacional apresentar aumentos persistentes da pressão arterial no pós-parto, ela deve ser reclassificada como portadora de hipertensão crônica (KHEDAGE E BELLO, 2021; PERAÇOLI et al., 2019)

A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial e multissistêmica específica da gestação diagnosticada pela presença de hipertensão associada à proteinúria manifestada em gestante previamente normotensa após a 20ª semana de gestação (PERAÇOLI et al., 2019). A natureza multissistêmica da pré-eclâmpsia implica na possibilidade de evolução para situações mais graves, como eclâmpsia, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemólise, enzimas hepáticas elevadas, e uma síndrome de baixa contagem de plaquetas (HELLP), insuficiência renal, edema pulmonar e morte. Nas suas formas graves, instala-se a convulsão, e passa a ser denominada Eclâmpsia (AMARAL et al., 2017).

A mortalidade materna por pré-eclâmpsia/eclâmpsia é mais alta nos Países de Baixa e Média Renda (PBMR) e em todo o mundo é responsável por pelo menos 63.000 mortes maternas por ano (BURTON et al., 2019; GOLDENBERG et al., 2011). No Brasil, a pré-eclâmpsia (PE) é a principal causa de parto prematuro, e estimam-se uma incidência de 1,5% e de 0,6% para PE e eclâmpsia, respectivamente (ABALOS, 2013; RAMOS, 2017).

Por outro lado, a hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta é quando: (1) após 20 semanas de gestação, há o aparecimento ou piora da proteinúria já detectada na primeira metade da gravidez; (2) gestantes com HASC que necessitam de associação de anti-hipertensivos ou aumento de doses terapêuticas; (3) ocorre disfunção de órgãos-alvo (PERAÇOLI et al., 2019).

Os distúrbios hipertensivos na gestação complicam cerca de 3 a 10% das gestações (MOL, ROBERTS & THANGARATINAM, 2015; STEEGERS, VON DADELSZEN & DUVEKOT, 2010) e, estima-se que causem 30.000 mortes maternas anualmente (KASSEBAUM, BERTOZZI-VILLA & COGGESHALL, 2013). Entretanto, dados de autópsias do Paquistão indicam que até 40% das mulheres que morrem de hemorragia pós-parto (HPP) queixaram-se de sintomas de pré-eclâmpsia ou tiveram convulsões antes do início da gravidez.

Vários estudos têm sido realizados para otimizar a prevenção dos distúrbios hipertensivos na gestação. Dentre as diversas intervenções realizadas para retardar as doenças hipertensivas na gravidez, têm-se, por exemplo: introdução de vitaminas C, D e E, cálcio, ácido acetilsalicílico (AAS), sulfato de magnésio, zinco, ácido fólico, licopeno, heparina e fármacos anti-hipertensivos, associadas a mudanças de hábitos alimentares e exercício físico (RAMOS, SASS & COSTA, 2017).

Entretanto, em todo o mundo a prevenção dos distúrbios hipertensivos da gravidez, principalmente da pré-eclâmpsia, é motivo de muitas controvérsias (BROWN et al., 2018; OMS, 2014). A falta desse consenso atrasa o início da intervenção, e conseqüentemente piores resultados da gravidez, sejam maternos ou fetais. As evidências atuais não são suficientes a ponto de justificar o uso universal de alguma das alternativas de prevenção. Portanto, o objetivo desta revisão é mapear e avaliar as evidências científicas acerca das alternativas terapêuticas para prevenção da pré-eclâmpsia encontradas na literatura científica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é um distúrbio hipertensivo de início recente com proteinúria que ocorre mais frequentemente após 20 semanas de gestação. A proteinúria é definida pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) como (1) 300 mg ou mais por coleta de urina de 24 horas e (2) razão entre proteína/creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL. Entretanto, a pré-eclâmpsia também pode se manifestar na ausência de proteinúria, e os critérios diagnósticos adicionais incluem (1) trombocitopenia, definida como contagem de plaquetas menor que $100.000.109/L$; (2) função hepática prejudicada, definida como elevação de 2x da transaminase; (3) dor intensa no quadrante superior direito ou epigástrica que não está associada a outros diagnósticos; (4) insuficiência renal, definida como creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL ou duplicação do nível de creatinina sérica na ausência de outra doença renal; (5) edema pulmonar; (6) cefaleia de início recente a qual não responde ao paracetamol e não está associada a outro diagnóstico ou sintomas visuais (ACOG, 2019; BARROSO et al., 2021).

Mulheres com HASG que possuem pressão arterial grave (pressão arterial sistólica de 160 mm Hg ou superior, ou pressão arterial diastólica de 110 mm Hg ou superior) devem ser diagnosticadas com pré-eclâmpsia com características graves. A pré-eclâmpsia com características graves é definida como pressão arterial sistólica de 160 mmHg ou mais e pressão arterial diastólica de 110 mmHg ou mais em 2 ocasiões com pelo menos 4 horas de intervalo. A apresentação clínica de hemólise, elevação das enzimas hepáticas, e baixa contagem de plaquetas (síndrome HELLP) é uma forma de pré-eclâmpsia com características graves que geralmente ocorre no terceiro trimestre e tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade materna. Os critérios diagnósticos para síndrome HELLP são (1) lactato desidrogenase aumentada para 60 UI/L ou mais; (2) os níveis de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase aumentaram mais de duas vezes o limite superior do normal; (3) contagem de plaquetas inferior a $100.000 \times 10^9 /L$ (ACOG, 2019).

A International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) sugeriu, recentemente, que o conceito pré-eclâmpsia “leve” ou “grave” poderia

induzir ao erro, dado que todas as pacientes com pré-eclâmpsia podem evoluir, inesperadamente, 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). Desta forma, a ISSHP (2018) recomenda que as pacientes com pré-eclâmpsia devem ser avaliadas quanto à presença ou ausência de sinais ou sintomas de comprometimento clínico e/ou laboratorial e ser prontamente conduzidas de acordo com eles.

As manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, de acordo com a idade gestacional, podem ser subclassificadas em PE de início precoce (<34 semanas) ou PE de início tardio (\geq 34 semanas) (ACOG, 2019; FEBRASGO, 2017). A PE de início precoce está normalmente relacionada à maior comprometimento da circulação placentária e do desenvolvimento placentário, com avaliação anormal das artérias uterinas, fetos com restrição de crescimento e piores desfechos maternos e perinatais (MURPHY & STIRRAT, 2000; NESS & SIBAI, 2006).

A PE de início tardio está constantemente associada a síndromes metabólicas e comprometimento endotelial crônicos (PERAÇOLI et al., 2018). Nessa condição, a avaliação do compartimento uteroplacentário apresenta-se, geralmente, 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 parto (SIBAI, DEKKER, KUPFERMINC, 2005).

Em relação ao seu impacto nocivo, a pré-eclâmpsia afeta negativamente a mãe e o feto (Tabela 1). No feto, a PE pode causar descolamento prematuro de placenta, restrição de crescimento fetal intra-uterino (RCIU), parto prematuro e complicações associadas, incluindo síndrome do desconforto respiratório neonatal, paralisia cerebral, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e até morte perinatal (BACKES et al., 2011).

Além do impacto sobre o feto, a pré-eclâmpsia também afeta a mãe, podendo associar-se a hipertensão, lesão renal, lesão/insuficiência hepática, lesão do sistema nervoso central (SNC), acidente vascular cerebral, cardiomiopatia, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório do adulto, e até a morte (BERG et al., 1996; GHULMIYYAH & SIBAI, 2012; VIKSE et al., 2008).

Tabela 1. Impacto nocivo da PE na mãe e no feto.

No feto	Na mãe
<ul style="list-style-type: none"> • Restrição de crescimento • Parto prematuro • Descolamento da placenta • Dificuldade respiratória • Paralisia cerebral • Retinopatia da prematuridade • Enterocolite necrosante • Sepses • Natimorto 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão • Hipertensão futura • Lesão renal • Doença renal crônica e risco de doença renal terminal • Insuficiência hepática • Cardiomiopatia • Danos no SNC e acidente vascular cerebral • Apreensão • Diabetes mellitus • Doença arterial coronária • Edema pulmonar • Morte

Fonte: ARMALY et al., 2018

2.2 Patogênese da pré-eclâmpsia

Existem diversas teorias para se explicar a fisiopatologia da PE, mas seu mecanismo ainda não é completamente compreendido (PERAÇOLI et al., 2019). A patogênese mais importante envolve a anormalidade da placentação, resistência da artéria uterina, ativação crônica do sistema imune, restrição do crescimento da artéria intrauterina (RCIU), aumento de citocinas inflamatórias, disfunção endotelial materna e outros distúrbios sistêmicos (GILBERT et al., 2008; NORIS et al., 2005).

Na gravidez normal, as artérias uterinas sofrem alterações na estrutura, fazendo com o que haja um aumento do fluxo sanguíneo para o útero (BURTON et al., 2009). A alteração das artérias uterinas tem correlação direta com a placentação. Os trofoblastos fetais da placenta, no processo de placentação, mergulham na parede uterina, além de se implantarem nas artérias uterinas e penetrarem no músculo liso do útero. Essa alteração nos trofoblastos torna as artérias uterinas significativamente condutivas, levando a diminuição da velocidade e da pressão do fluxo sanguíneo uterino para a placenta. A cessação da dilatação da artéria uterina diminui ainda mais a velocidade do fluxo sanguíneo para o espaço viloso. Isso proporciona tempo suficiente para a troca de nutrientes entre a mãe e o feto (YANG et al., 2020).

Na gravidez com pré-eclâmpsia, o mecanismo de invasão do citotrofoblasto é incompleto (MEEKINS et al., 1994; YOUNG, LEVINE & KARUMANCHI, 2010). As células trofoblásticas falham em ajudar na transformação estrutural das artérias, fazendo com que o sangue da artéria flua para o espaço das vilosidades sem conversão essencial (Figura 1). O declínio do fluxo sanguíneo resulta na redução dos nutrientes e oxigênio recebidos pelo feto e no aumento da pressão placentária (ARCK & HECHER, 2017). Nesse sentido, uma das principais causas dessa anormalidade placentária é o remodelamento insuficiente das artérias uterinas.

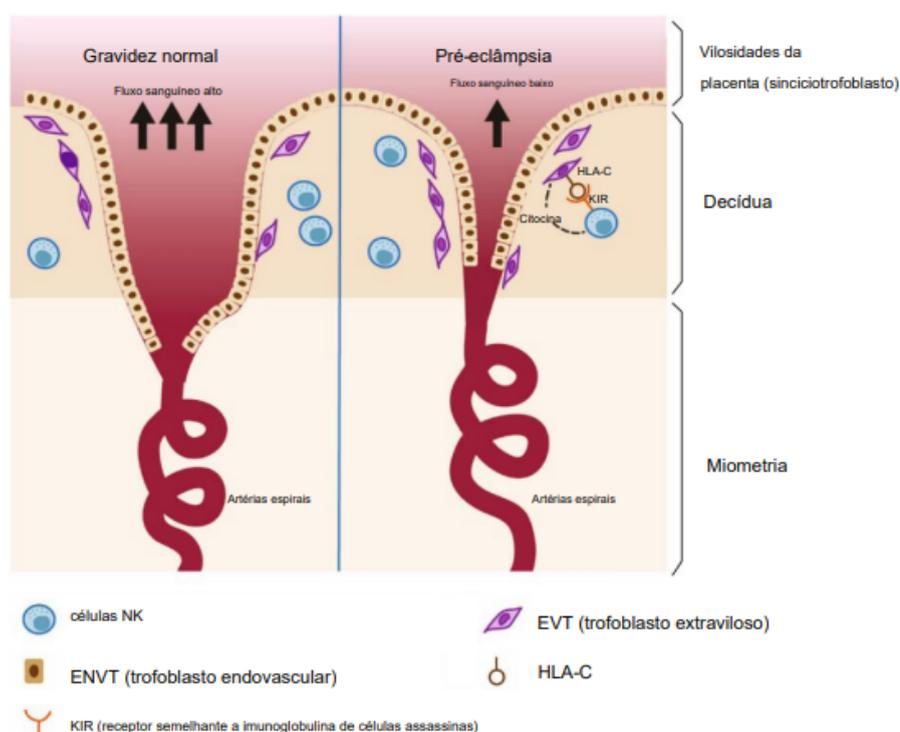


Figura 1. Gravidez normal e gravidez com pré-eclâmpsia. No início da gravidez normal (imagem à esquerda), as células trofoblásticas extravilosas (EVT) invadem profundamente o miométrio e também migram para o endotélio das artérias espirais maternas. Isso garante que haja fluxo sanguíneo abundante na interface materno-fetal. No entanto, em pacientes com PE (imagem à direita), a profundidade da invasão trofoblástica é diminuída com remodelação insuficiente das células trofoblásticas. **Fonte:** YANG et al., 2020 (adaptado).

A anormalidade da placentação está diretamente associada ao remodelamento inadequado das artérias uterinas e a hipoperfusão placentária, as quais resultam da migração rasa do citotrofoblasto em direção às arteríolas espirais uterinas (ROBERTS & GAMMILL, 2005). A placenta ao se tornar isquêmica leva à liberação de fatores associados à disfunção endotelial vascular materna (SANKARALINGAM et al., 2006).

A isquemia placentária resulta em aumento da síntese de tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms (sFlt-1), TNF- α e IL-6, autoanticorpos do receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1-AA) e tromboxano (TX). Elevações nesses fatores são propostas para resultar em disfunção endotelial por diminuição de óxido nítrico (NO) biodisponível e aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e endotelina-1 (ET-1), que por sua vez resulta em função renal alterada, aumento resistência e, finalmente, hipertensão (Figura 2).

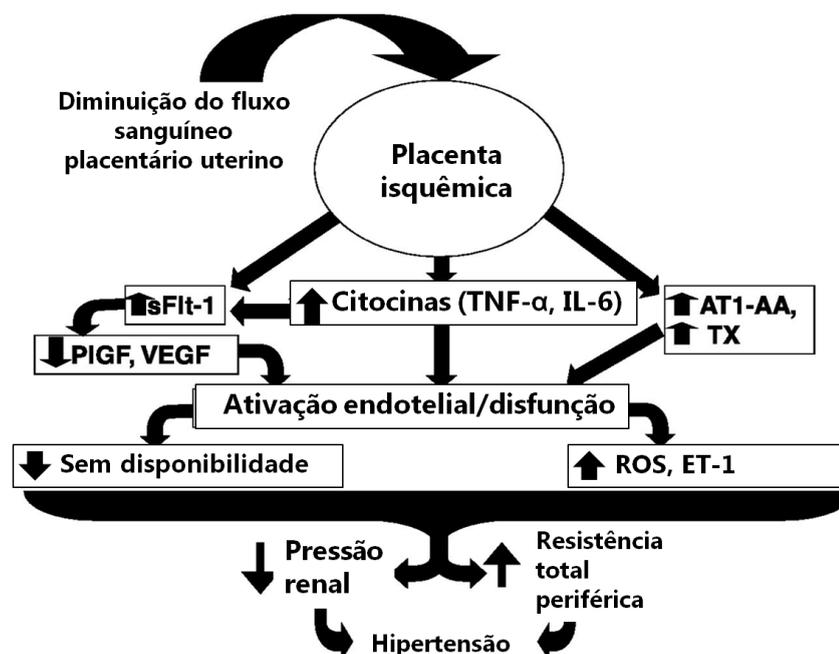


Figura 2. Vias pelas quais a redução da pressão de perfusão uterina (RPPU) e isquemia placentária podem levar à disfunção endotelial e cardiovascular durante a gravidez. **Fonte:** GILBERT et al., 2008 (adaptado).

O aumento de células imunes e citocinas inflamatórias também está relacionado à disfunção endotelial durante a PE (LAMARCA, 2010; REDMAN et al., 2010). A endotelina-1 (ET-1), fator antiangiogênico sFlt-1, diminuição do óxido nítrico (NO) e autoanticorpos agonísticos para o receptor da angiotensina II tipo I (AT1-AA) demonstraram desempenhar um papel importante papel no desenvolvimento da PE.

A PE pode ocorrer em 2 fases da gestação: (1) Se instala nas primeiras 12 semanas de gestação, quando acontece a diferenciação dos trofoblastos e remodelamento das artérias espiraladas de forma defeituosa. Isto resulta na entrada abrupta do sangue materno no espaço intervilososo, danificando mecanicamente os sinciciotrofoblastos, comprometendo a perfusão dos tecidos fetais; (2) ocorre no segundo ou terceiro trimestres, como resultado da hipoperfusão e isquemia

placentária. A placenta isquêmica libera citocinas e radicais livres do oxigênio que induzem a disfunção endotelial materna sistêmica e a resposta inflamatória excessiva (ROBERTS & HUBEL, 2009; SILASI et al., 2010; RANA et al., 2020).

Mulheres com pré-eclâmpsia demonstram aumento do tônus simpático (SCHOBEL et al., 1996), aumento da resposta pressora à noradrenalina (CHESLEY et al., 1965) e são mais sensíveis à angiotensina II (GANT et al., 1973). Além disso, há alterações nos mediadores vasoativos derivados do endotélio, como diminuição da quantidade dos vasodilatadores prostaglandina I₂ (PGI₂) (BAKER et al., 1996) e óxido nítrico (WILLIAMS et al., 1997) tromboxano A₂ (MILLS et al., 1999) e endotelina (CLARK et al., 1992), aflorando a sintomatologia identificada clinicamente.

As mulheres que desenvolvem PE precoce (<34 semanas) têm a expectativa de vida reduzida em média 10 anos (POON et al., 2019) e a mortalidade perinatal é aumentada em 5 vezes na pré-eclâmpsia precoce-grave. O custo financeiro da PE também é grande, estimado um custo médio de mais de US \$ 40.000 por gravidez afetada (STEVENS et al., 2017).

2.3 Evidências atuais sobre os métodos de predição e principais tratamentos preventivos para pré-eclâmpsia

Os avanços atuais na compreensão da fisiopatologia da PE têm resultado na adoção de métodos de predição. Através de dados epidemiológicos, é possível reconhecer mulheres com maior probabilidade de desenvolver a doença (Quadro 1) e traçar uma estratégia de seguimento pré-natal diferenciado (DUCKITT & HARRINGTON, 2005). Além das características clínicas, há muitas publicações sobre outros métodos de predição. Dentre as alternativas sugeridas, destaca-se o uso do Doppler das artérias uterinas e a detecção de substâncias plasmáticas, como proteínas de origem placentária ou decorrentes do desequilíbrio angiogênico (FEBRASGO, 2017).

O uso do Doppler das artérias uterinas é realizado no primeiro ou segundo trimestre, mas possui exibição de acurácia limitada. Quanto aos marcadores plasmáticos, as várias alternativas também não exibem acurácia a ponto de justificar seu uso na prática clínica. Portanto, não há evidências consistentes que identifiquem impacto destes métodos no prognóstico materno e perinatal (FEBRASGO, 2017).

Na tentativa de prevenir a pré-eclâmpsia, inúmeros estudos já foram realizados analisando potenciais tratamentos para atuarem sobre os mecanismos fisiopatológicos, incluindo suplementação com vitamina C, vitamina D, vitamina E, cálcio, aspirina, ácido fólico, dentre outros.

Quadro 1. Fatores de risco para pré-eclâmpsia.

Fatores de risco	Riscos
Evidência forte	
Diabete mellitus (DM)	RR: 2-3 e maior SE DM descompensado
Gestação gemelar	RR: 3 (2-4,2)
Irmã com PE	RR: 3,3 (1,5-7,5)
Irmã, mãe ou avó com eclâmpsia	Respectivamente 37%, 26% e 16% de PE
HAS crônica	25% desenvolvem PE sobreposta
PE em gestação prévia	25% de recorrência de PE
Hidropsia fetal (não imune)	RR: 10
Gestação molar	RR: 10
SAAF	Aumenta o risco
Evidência média ou fraca	
IMC \geq 25,8	RR: 2,3-2,7
Idade materna > 40 anos	RR: 3-4
Uso de método anticoncepcional de barreira	Aumento do risco
Maior duração da atividade sexual	Diminuição do risco
Aborto prévio < 10 semanas com o mesmo pai	Diminuição do risco
Ganho excessivo de peso	Aumento do risco
Inseminação artificial	Aumento do risco
Gestante que nasceu com baixo peso	Aumento do risco
Sangramento no 1º trimestre	Aumento do risco

Fonte: FEBRASGO, 2017

O AAS em baixas doses tem demonstrado consistentemente uma redução significativa no risco de pré-eclâmpsia (MEHER et al., 2017) e é o único tratamento medicamentoso preventivo para PE que é apoiado por fortes evidências (CHAPPELL, 2021). Uma revisão sistemática publicada na Cochrane avaliou a capacidade dos antiagregantes plaquetários, como a aspirina, prevenirem a pré-eclâmpsia na gestação e trazerem benefícios para a saúde das mães e seus bebês. O estudo mostrou que o AAS em baixas doses reduz o risco de desenvolver pré-eclâmpsia em cerca de 18% (RR 0,82; 95 % IC 0,77–0,82) (DULEY et al., 2019). No entanto, não há consenso sobre a dose de aspirina para prevenir a PE, sem estudos randomizados comparando diferentes doses de aspirina.

Outro tratamento preventivo alvo de muitos estudos é a suplementação de cálcio. Essa é uma intervenção preventiva de baixo risco e custo, adequada para implementação difundida em ambientes comunitários e de cuidados primários, e têm o potencial de efeitos substanciais na saúde materna e neonatal (OMOTAYO et al., 2016). Segundo Omotayo et al., (2016) e Organização Mundial de Saúde (OMS) (2011), a prática prudente implicaria a administração diária de carbonato de cálcio, em uma dosagem de 1,0 a 1,5g, devendo ser administrado rotineiramente a grávidas desde o primeiro contato na gravidez até o parto. Na revisão sistemática de Hofmeyr, Atallah & Duley (2010) que incluíram 12 estudos e um total de 15.206 gestantes, a suplementação de cálcio reduziu o risco de PE (RR: 0,7) e de hipertensão (RR: 0,48). Esse efeito é maior entre gestantes de alto risco para PE e naquelas com dieta pobre em cálcio.

Com relação à terapia antioxidante, essa tem sido avaliada como uma alternativa promissora para prevenção e/ou tratamento da pré-eclâmpsia. Estudos em modelo animal foram mais eficazes em demonstrar a eficácia de vários antioxidantes, como resveratrol (ZOU et al., 2014), vitaminas antioxidantes (CHANG et al., 2005) quercetina e glutathione (TANIR et al., 2005). No entanto, ensaios clínicos com antioxidantes inespecíficos, como vitamina C e vitamina E, não demonstraram eficácia na prevenção da pré-eclâmpsia (POSTON et al., 2006; ROBERTS et al., 2010) . Portanto, o interesse está aumentando em caracterizar a fonte de estresse oxidativo na pré-eclâmpsia para definir melhor o alvo terapêutico. Os antioxidantes mais comumente estudados para a prevenção da PE são as

vitaminas C e E, selênio, L-arginina, licopeno e coenzima Q10 (TENÓRIO et al., 2018).

Existem outros agentes que podem prevenir a pré-eclâmpsia, mas ainda requerem avaliação adicional. A metformina tem ações biológicas, o que significa que pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia (BROWNFOOT et al., 2016), mas meta-análises (ALQUDAH et al., 2018) e resultados de ensaios deram resultados conflitantes (CHISWICK et al., 2015; DODD et al., 2019). Nenhum dos ensaios de metformina em populações grávidas estudou a pré-eclâmpsia como desfecho primário. A pravastatina, antilipídêmico inibidor competitivo da redutase 3-hidroxi3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA), mostrou-se promissora em pequenos ensaios (COSTANTINE et al., 2016; LEFKOU et al., 2016) e há grandes ensaios randomizados em andamento (EudraCT 2016–005206–19; NCT01717586). Já com relação a vitamina D, alguns estudos de coorte relataram uma associação entre baixos níveis séricos maternos de vitamina D e aumento do risco de PE (TABESH et al., 2013). No entanto, uma revisão sistemática de ensaios clínicos não apoiou o benefício da suplementação com vitamina D na prevenção da pré-eclâmpsia (PURSWANI et al., 2017).

Estudos de corte e meta-análises estabeleceram que a pré-eclâmpsia confere um risco aumentado de doenças crônicas, incluindo muitas complicações cardiovasculares (MCDONALD et al., 2008; STUART et al., 2018; WU et al., 2017). Uma revisão sistemática de 2017, incluindo mais de 6,4 milhões de mulheres, observou que aquelas com história de pré-eclâmpsia têm um risco 4 vezes maior de insuficiência cardíaca, um risco 2,5 vezes maior de doença cardíaca coronária, um risco 1,8 vezes maior de acidente vascular cerebral e um risco geral 2,2 vezes maior de morte por doença cardiovascular do que mulheres sem história de PE (WU et al., 2017).

A American Heart Association (AHA) já listou a pré-eclâmpsia como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (MOSCA et al., 2011). Para mulheres que tiveram pré-eclâmpsia, intervenções de estilo de vida saudável, verificações frequentes de pressão arterial e, possivelmente, triagem de diabetes devem ser instituídas por toda a vida e iniciado logo após a gravidez afetada (BEHRENS et al., 2017); ainda são necessárias evidências de alta qualidade de intervenções eficazes para reduzir a doença cardiovascular subsequente nessas mulheres.

2.4 Recomendações na profilaxia da pré-eclâmpsia

Nos últimos 30 anos, são estudadas estratégias para prevenir a pré-eclâmpsia. A fisiopatologia complexa e ainda não bem definida da pré-eclâmpsia dificulta o alcance de uma terapia efetiva na profilaxia e que possa ser utilizada na prática clínica (FEBRASGO, 2018). Até o momento, nenhuma intervenção medicamentosa foi comprovada definitivamente eficaz na redução do risco de pré-eclâmpsia (ACOG, 2019).

Na prática clínica, o único tratamento definitivo para a pré-eclâmpsia é o parto, mas há intervenções recomendadas que podem resultar na redução do risco de desenvolver pré-eclâmpsia: ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses diárias (50-150mg) e suplementação de cálcio 1000-2000 mg/dia) (FEBRASGO, 2017; HENDERSON et al., 2014 e HOFMEYR et al., 2014). Ambos são as únicas alternativas que mostraram algum grau de efetividade, em ensaios clínicos randomizados, com mulheres de alto risco.

A aspirina diária é recomendada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (ACOG, 2018), International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (BROWN et al., 2018) e OMS (2016) para mulheres de alto risco após 12 semanas de gestação para reduzir o risco de pré-eclâmpsia. A aspirina é proposta para reduzir o risco de pré-eclâmpsia por meio da inibição da ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), que contribuem para a biossíntese de prostaglandinas e subsequente disfunção endotelial (ACOG, 2018; LEFEVRE, 2014).

É aconselhável que as mulheres grávidas com alto risco e risco moderado para pré-eclâmpsia (nuliparidade, idade 40 anos ou mais, índice de massa corporal (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$, história familiar de PE ou gravidez multifetal), tomem 75-150 mg de aspirina diariamente das 12 semanas até o nascimento do bebê (NICE, 2019). No Brasil, normalmente tem-se administrado doses de 100mg a partir das 12 semanas e utiliza-se até às 37 semanas, quando será avaliado a via de parto (FIOCRUZ, 2018).

Além da aspirina, a suplementação de cálcio também é recomendada para reduzir o risco de desenvolver PE (OMS, 2014). O carbonato de cálcio é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e possui baixo custo, poucos eventos adversos e fácil administração (FIOCRUZ, 2022). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a suplementação de 1,5-2,0g de cálcio por dia a partir das

20 semanas, preferencialmente com a ingestão de algum alimento antes de dormir ou pela manhã, em países com baixa ingestão de cálcio, como é o caso do Brasil (< 900 mg/dia) (OMS, 2016; FIOCRUZ, 2022).

Pesquisas recentes apontam não haver razões para orientar restrição de sal na dieta, repouso, uso de antioxidantes (vitaminas C e E), vitamina D, ômega 3, óleo de peixe, ácido fólico ou de enoxaparina visando à prevenção da pré-eclâmpsia (BROWN et al., 2018; PERAÇOLI et al., 2018; WEN et al., 2018 & ZHOU et al., 2012). 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.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Avaliar as evidências científicas acerca das alternativas terapêuticas para prevenção da pré-eclâmpsia.

3.2 Objetivo específico

- Identificar as alternativas terapêuticas existentes para a prevenção da pré-eclâmpsia;
- Descrever os tratamentos preventivos para a prevenção de pré-eclâmpsia identificados no ecossistema científico;
- Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos dos tratamentos para prevenção de pré-eclâmpsia mais pesquisados.

4 MÉTODOS

Esta pesquisa foi estruturada em duas fases, a primeira uma revisão de escopo com o objetivo de mapear na literatura científica pesquisas que apresentassem alternativas terapêuticas para a prevenção da pré-eclâmpsia. A segunda, uma revisão sistemática dos tratamentos mais frequentemente pesquisados para a prevenção da PE.

4.1. Revisão de Escopo

Foi realizada uma revisão de escopo de ensaios clínicos randomizados (ECRs), esta revisão foi orientada pelas seguintes etapas, adaptadas de Arksey H, O'Malley L., 2005 e Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK., 2010.: 1) identificação da questão e objetivo de pesquisa; 2) identificação de estudos relevantes, que viabilizassem a amplitude e abrangência dos propósitos da revisão; 3) seleção de estudo, conforme os critérios predefinidos; 4) mapeamento de dados; 5) sumarização dos resultados, por meio de uma análise temática qualitativa em relação ao objetivo e pergunta; 6) apresentação dos resultados, identificando as implicações para política, prática ou pesquisa.

Inicialmente, foi definida a seguinte pergunta de investigação: quais os tratamentos para PE estão sendo investigados na atualidade? Na sequência, após a elaboração da pergunta, foram identificadas as palavras-chave que conseguissem captar os artigos referentes à temática desta pesquisa, a saber: “Preeclampsia AND Prevention AND ClinicalTrial”.

Para a identificação dos estudos relevantes, foram consultados nas bases de dados Pubmed, Scopus, LILACS, Embase e Bireme, sem restrição de ano. Essas bases de dados foram selecionadas por serem abrangentes, tendo ampla cobertura das publicações na área da saúde. O algoritmo de busca foi realizado usando a estratégia do PICO (paciente, intervenções, controle e desfecho).

A captura dos documentos restringiu-se ao seguinte critério de inclusão: artigos publicados em periódicos indexados na área da saúde. Sem restrição de ano inicial de publicação, coleta (e atualização) dos estudos ocorreu até maio de 2022.

Para a etapa de sumarização dos elementos essenciais de cada estudo, utilizou-se uma estrutura analítica descritiva para examinar o texto de cada artigo. Para tanto, realizou-se uma análise qualitativa de todos os conteúdos, o que

possibilitou a criação de categorias que emergiram da análise mais aprofundada das publicações, as quais foram capazes de ilustrar de tópicos de interesse, nesta fase foram seguidas as recomendações de protocolo PRISMA - ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis extension for Scoping Reviews).

Na etapa final, realizaram-se a compilação e a comunicação dos resultados, com a intenção de apresentar a visão geral de todo o material, por meio de uma construção temática, organizada de acordo com os elementos que influenciam na resposta da questão desta investigação.

4.2. Revisão Sistemática

Foi realizada uma revisão sistemática, seguindo as recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), a fim de avaliar a qualidade das evidências científicas das intervenções mais frequentes.

Os critérios de inclusão dos estudos foram:

- a) artigos originais dos ensaios clínicos randomizados com cegamento que compararam a efetividade do tratamento, em gestantes, para a prevenção da pré-eclâmpsia;
- b) ensaios clínicos randomizados que possuem pré-eclâmpsia como desfecho primário.

Em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos os artigos que:

- a) estudos em que a gestante era menor de idade;
- b) protocolos de ensaios clínicos;
- c) ensaios clínicos duplicados.

A qualidade dos ensaios clínicos foi avaliada através da ferramenta Risk of Bias 2.0 (RoB 2) descrita na Cochrane para estudos randomizados. A ferramenta RoB 2 está estruturada em um conjunto fixo de cinco domínios de viés, focando em diferentes aspectos do desenho, condução e relatórios do estudo (Quadro 2). Uma proposta de julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é gerada por um algoritmo, baseado nas respostas às questões de sinalização. O julgamento pode ser 'Baixo' ou 'Alto' risco de viés, ou pode expressar 'Algumas preocupações'.

Quadro 2. Domínios de viés do instrumento RoB 2.0

Domínios	Julgamento
1. Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	<p>Baixo risco - adequado (qualquer processo verdadeiramente aleatório, por exemplo, tabela de números aleatórios; gerador de números aleatórios por computadores);</p> <p>Alto risco - inadequado (qualquer processo não aleatório, por exemplo, data de nascimento ímpar ou par; número de registro ou clínico);</p> <p>Algumas preocupações - nenhuma informação fornecida ou pouca informação pouco clara.</p>
2. Ocultação e desvio de intervenções (viés de seleção)	<p>Baixo risco - adequado (por exemplo, randomização por telefone ou central; envelopes numerados, selados, opacos; sem desvios da intervenção);</p> <p>Alto risco - inadequado (alocação aleatória aberta; envelopes não lacrados ou não opacos; com desvios da intervenção);</p> <p>Algumas preocupações - nenhuma informação fornecida ou informação pouco clara.</p>
3. Dados de resultados incompletos (viés de atrito)	<p>Baixo risco - adequado (nenhuma ou quase nenhuma perda de dados dos resultados);</p> <p>Alto risco - inadequado (muitos dados ausentes ou enviesados);</p> <p>Algumas preocupações - nenhuma informação fornecida ou informação pouco clara.</p>
4. Viés na medição do resultado (viés de detecção)	<p>Baixo risco - adequado (método da coleta de dados adequado; limites de medição, usados em pontos de tempo comparáveis; avaliador não tinha conhecimento da intervenção);</p> <p>Alto risco - inadequado (método de coleta de dados inadequada; ponto de tempo inadequado; ou, avaliador com conhecimento da intervenção);</p> <p>Algumas preocupações - nenhuma informação fornecida ou informação pouco clara.</p>
5. Resultado seletivo (viés de relato)	<p>Baixo risco - adequado (onde ficou claro que todos os resultados pré-especificados do estudo e todos os resultados esperados de interesse para a revisão foram relatados);</p> <p>Alto risco - inadequado (nem todos os resultados pré-especificados foram relatadas; um ou mais resultados primários não pré-especificados; resultados de interesse</p>

	incompleto); Algumas preocupações - nenhuma informação fornecida ou informação pouco clara.
--	---

Fonte: Autora (2022)

A variável dependente analisada foi a taxa de incidência de pré-eclâmpsia. As demais variáveis foram: tratamentos utilizados e suas dosagens, tempo de estudo e perfil clínico das gestantes. Variáveis bibliométricas como autor, país, ano, intervenção, controle também foram analisadas.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o aplicativo de computador Review Manager 5.2 (REVMAN, 2012), produzido pela Colaboração Cochrane. Adotou-se o valor de $p \leq 0,05$.

Para avaliação da heterogeneidade estatística, foi realizado teste de heterogeneidade. Foi considerada a análise de sensibilidade e da homogeneidade dos estudos incluídos que está indicada quando alguma dúvida surge em relação à consistência dos resultados. Foi planejada a comparação entre os resultados dos estudos com baixo risco de viés e os de alto risco de viés.

Foi elaborado um gráfico de funil com o intuito de avaliar o viés de publicação e outros vieses de informação quando 10 ou mais estudos foram incluídos em uma meta-análise.

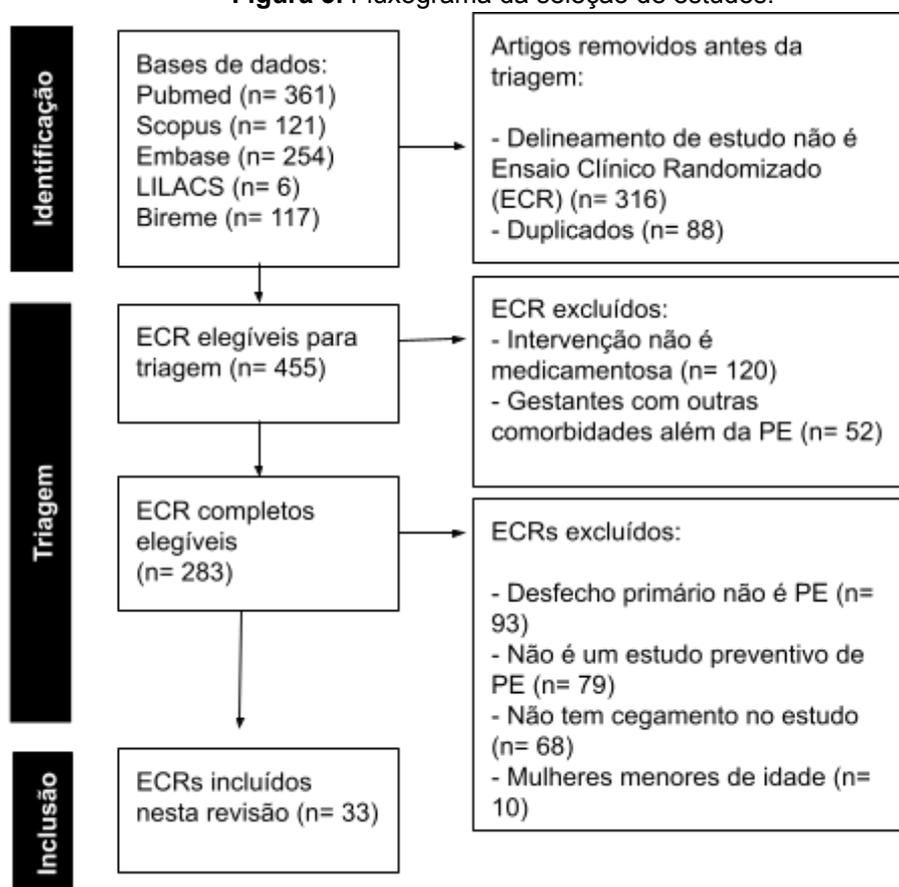
Para avaliar o impacto da exclusão de estudos com baixa qualidade metodológica, os não publicados, ou os com muitos participantes excluídos, foi realizada uma análise de sensibilidade.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Revisão de escopo

No total, 859 estudos foram encontrados nas bases de dados. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, 404 artigos foram excluídos por não serem ensaios clínicos randomizados ou por serem duplicados. Outros 422 artigos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão estabelecidos. Os 33 estudos restantes foram analisados e inclusos na pesquisa (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma da seleção de estudos.



Fonte: Autora (2022)

Os 33 estudos incluídos, envolvendo 42.948 mulheres (Tabela 2), foram publicados no período de 1993 a 2020. Os anos que tiveram mais estudos publicados foram 1998 (n= 4) e 2009 (n= 4). Nesta revisão, evidenciou-se que 93,9% dos estudos (n= 31) aconteceram em solo internacional. Os países que mais publicaram estudos foram Estados Unidos (n= 5), Índia (n=5), África do Sul (n= 4) e Reino Unido (n= 3).

Tabela 2. Perfil dos Ensaio Clínicos com intervenção para a prevenção da PE em gestantes de baixo risco publicados: análise bibliométrica.

Ano	Base de dados	Autor(s)	Amostra (N)	País	Intervenção	Controle	Tempo de acompanhamento	Conclusão do estudo
Aspirina								
1993	Pubmed	Hauth, J. C, et al	600	Estados Unidos	Aspirina 60mg	Placebo	Recrutamento de gestantes com até 22 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
1993	Pubmed	Sibai BM, et al	3135	Estados Unidos	Aspirina 60mg	Placebo	Recrutamento de 13-25 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
1997	Pubmed	Steyn DW, et al	138	África do Sul	Cetanserina 40mg + Aspirina 75mg	Placebo + Aspirina	12-20 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
2003	Pubmed	Subtil D, et al	3294	França e Bélgica	Aspirina 100mg	Placebo	Recrutamento de 14-20 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

Cálcio								
1999	Embase	Crowther CA et al	456	Austrália	Cálcio 1,8g	Placebo	Gestantes recrutadas a partir de 20 semanas acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2006	Pubmed	Villar J, et al	8325	Argentina, Índia, África do Sul, Egito e Peru	Cálcio 1,5g	Placebo	Recrutamento antes das 20 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2008	Pubmed	Hofmeyr GJ, et al	708	África do Sul	Cálcio 1,5g	Placebo	Recrutamento 20 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2009	Pubmed	Kumar A, et al	552	Índia	Cálcio 2g	Placebo	Recrutamento de 12-22 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Vitamina C+ E								
2006	Pubmed	Rumbold AR, et al	1877	Austrália e Nova Zelândia	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400UI	Placebo	Recrutamento de 14-22 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

Licopeno									
2009	Pubmed	Banerjee S, et al	159	Índia	Licopeno 2mg	Placebo	Recrutamento de 12-20 semanas e foram acompanhadas até o parto		Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
Vitamina C									
2014	Pubmed	Kiondo P, et al	932	Uganda	Vitamina C 1000mg	Placebo	Recrutamento de 12-22 semanas e foram acompanhadas até o parto		Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

Fonte: Autora (2022)

Tabela 3. Perfil dos Ensaio Clínicos com intervenção para a prevenção da PE em gestantes de alto risco publicados: análise bibliométrica.

Ano	Base de dados	Autor(s)	Amostr a (N)	País	Intervenção	Controle	Tempo de acompanhamento	Conclusão do estudo	
Aspirina									
1998	Pubmed	Byaruhanga RN, et al	230	Zimbábue	Aspirina 75mg	Placebo	Recrutamento de 20-28 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia	

2013	Pubmed	Villa PM, et al	152	Finlândia	Aspirina 100mg	Placebo	Recrutamento de 12-14 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2014	Pubmed	Souza EV, et al	49	Brasil	Aspirina 100mg + Cálcio 2g	Placebo	Recrutamento de 20-27 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2015	Pubmed	Odibo AO, et al	53	Estados Unidos	Aspirina 81mg/dia	Placebo	Recrutamento de gestantes de 11-14 semanas e foram acompanhadas até 37 semanas ou até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2017	Pubmed	Rolnik DL et al	1620	Reino Unido, Espanha, Itália, Bélgica, Grécia e Israel	Aspirina 150mg	Placebo	Recrutamento de 11-14 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
2019	Embase	Ponmozhi G. et al	100	Índia	Isossorbida 20mg + Aspirina 75mg	Placebo	Recrutamento de 12-16 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

2020	Pubmed	GuW, et al	1105	China	Aspirina 25mg, 50mg e 75mg	Placebo	Recrutamento a partir das 12 semanas e foram acompanhadas até o parto.	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Cálcio								
1998	Pubmed	Herrera JA, et al	86	Colômbia	Ácido Linoleico 450mg + Cálcio 600mg	Placebo	Recrutamento de 25-36 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
2001	Pubmed	Niromanesh S, et al	30	Irã	Cálcio 2g	Placebo	Recrutamento de 28-32 semanas e foram acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Vitamina C + Vitamina E								
2005	Pubmed	Beazley D, et al	100	Estados Unidos	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400UI	Placebo	Recrutamento de 14-20 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2006	Pubmed	Poston L, et al	2410	Reino Unido	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400UI	Placebo	Recrutamento de 14-21 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

2007	Pubmed	Spinnato JA et al	707	Brasil	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400UI	Placebo	Recrutamento de 12-19 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
2009	Pubmed	Villar, et al	1365	Índia, Peru, África do Sul e Vietnã	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400 UI	Placebo	Recrutamento de 14-22 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
L- arginina								
2011	Pubmed	Vadillo-Ortega F, et al	672	México	L-arginina 6,6g + antioxidantes	Placebo	Recrutamento de gestantes de 14-32 semanas e foram acompanhadas até o parto.	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
2016	Pubmed	Camarena-Pulido EE, et al	100	México	L-arginina 3g	Placebo	Recrutamento de 19-20 semanas e acompanhadas até o parto	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Outros								
1998	Embbase	Lees C et al	40	Reino Unido	Trinitrato de glicerila 5mg	Placebo	Recrutamento de gestantes de 24-26s e foram acompanhadas por 10s ou até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

2009	Pubmed	Rei E, et al	116	Canadá	Dalteparina (4.000 UI/dia em mulheres com peso < 60 kg, 5.000 UI/ dia naquelas entre 60-90 kg e 6.000 UI para >90kg)	Placebo	Recrutamento de gestantes com até 17semanas e foram acompanhadas até 36 semana ou até o parto.	Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
2010	Pubmed	Tara F, et al	166	Irã	Selênio 100µg	Placebo	Recrutamento de 12 semanas e foram acompanhadas até o parto	Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

Fonte: Autora (2022)

Tabela 4. Perfil dos Ensaio Clínicos com intervenção para a prevenção da PE em gestantes sem risco ou sem risco identificado publicados: análise bibliométrica.

Ano	Base de dados	Autor(s)	Amostr a (N)	País	Intervenção	Control e	Tempo acompanhamento	de	Conclusão do estudo
Sem informação se são gestantes de alto ou baixo risco									
1997	Pubmed	Levine RJ, et al	4589	Estados Unidos	Cálcio 2g	Placebo	Recrutamento de 13-21 semanas e foram acompanhadas até o parto		Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
1998	Pubmed	Golding J.	6275	Jamaica	Aspirina 60mg	Placebo	Recrutamento de 12-32 semanas e foram acompanhadas até o parto		Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia
Gestantes sem riscos de desenvolver pré-eclâmpsia									
2020	Pubmed	Lorzadeh N, et al	160	Irã	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400UI	Ferro	Recrutamento de 20-24 semanas e acompanha- das até o parto		Reduziu a incidência de pré-eclâmpsia
Gestantes de alto e baixo risco									
2010	Pubmed	Xu H, et al	2647	Canadá e México	Vitamina C 1000mg + Vitamina E 400 UI	Placebo	Recrutamento de 12-18 semanas e foram acompanhadas até o parto		Não teve redução significativa de pré-eclâmpsia

Fonte: Autora (2022)

Ensaio clínico envolvendo gestantes de alto risco foram os mais prevalentes (n= 18). De acordo com a diretriz do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019) mulheres de alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia são aquelas com qualquer uma das seguintes comorbidades: doença hipertensiva durante uma gravidez anterior, doença renal crônica, doença autoimune, como lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome antifosfolípideo, diabetes tipo 1 ou tipo 2 ou hipertensão crônica.

Nesta revisão de escopo foi possível perceber a evolução do diagnóstico de pré-eclâmpsia com o decorrer dos anos. Ensaio clínico mais antigos como o de Hauth et al. (1993) e Sibai et al. (1993), por exemplo, evidenciaram que a pré-eclâmpsia continha necessariamente a presença de proteinúria. Na contemporaneidade, sabe-se que a PE pode ou não apresentar proteinúria e que outros fatores estão associados a ela, sendo o aumento de pressão um dos principais fatores, o qual classifica a pré-eclâmpsia no ranking das síndromes hipertensivas gestacionais mais abundantes da atualidade (ABALOS, 2013; RAMOS, 2017).

Diversos estudos são realizados com o intuito de avaliar a efetividade de estratégias terapêuticas para a profilaxia da pré-eclâmpsia. No entanto, a prevenção ainda é controversa (OMS, 2014). Os ensaios clínicos randomizados publicados e inclusos nesta revisão apresentam, em sua maioria, uma heterogeneidade com relação ao tamanho amostral, dose da intervenção e tempo de acompanhamento dessas gestantes com a intervenção. Esses fatores reduzem a confiabilidade desses estudos.

O cálculo de tamanho amostral é fundamental para atestar a qualidade de um estudo e assim, generalizar os resultados (FARIAS, CÉSAR & SOARES, 2003). Estudos com amostras pequenas (BANERJEE et al., 2009; BEAZLEY et al., 2005; CAMARENA et al., 2016; HERRERA et al., 1998; LEES et al., 1998; LORZADEH et al., 2020; NIROMANESH et al., 2001; ODIBO et al., 2015; PONMOZHI et al., 2019; REI et al., 2009; SOUZA et al., 2014; STEYN et al., 1997; TARA et al., 2010; VILLA et al., 2012) possuem algumas limitações, principalmente no tocante ao efeito real da intervenção estudada. Estudos com uma amostra maior tendem a apresentar medida de efeito mais próxima ao efeito real, ao passo que estudos menores apresentam resultados variáveis (GRADE, 2014).

A análise entre a intervenção e a incidência da pré-eclâmpsia mostrou dois conjuntos de resultados (1- redução da incidência de PE; 2- sem redução significativa da incidência de PE), no entanto, diversos tipos de intervenções. Na revisão, as intervenções encontradas foram: aspirina (n= 9), cálcio (n= 6), L-arginina (n= 2), trinitrato de glicerila (n= 1); dalteparina (n= 1), licopeno (n= 1), selênio (n= 1) e vitamina C (n= 1); e algumas associações de fármacos e/ou suplementos: cetanserina e aspirina (n= 1), vitamina C e E (n= 7), ácido linoleico e cálcio (n= 1) e, aspirina e cálcio (n= 1).

A diversidade de intervenções e doses (Tabelas 2, 3 e 4), deixa claro que ainda não há uma terapêutica ideal para a profilaxia de PE (SOUZA et al., 2006). Essa dessemelhança implica em diferentes conclusões, ao indicar ou não determinada intervenção. Quando observadas essas inconsistências nos resultados, segundo o sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (2014).

Nos estudos com a aspirina, pode-se notar uma heterogeneidade na dosagem do fármaco, tamanho amostral e tempo de acompanhamento. Três dos nove estudos com aspirina (33,3%) utilizaram a dosagem 60mg (GOLDING, 1998; HAUTH et al., 1993; SIBAI et al., 1993), e desses, 66,6% apresentou uma redução significativa da PE. Dos outros estudos com aspirina, 1 (BYARUHANGA et al., 1998) utilizou a dosagem de 75mg; 2 (SUBTIL et al., 2003; VILLA et al., 2012) utilizaram 100mg; e, 2 ECRs avaliaram o efeito da aspirina de 81mg e 150mg, respectivamente. Um único estudo (GU et al., 2020) avaliou três diferentes doses de aspirina 25, 50 e 75mg e este, concluiu que a aspirina pode reduzir a incidência de pré-eclâmpsia, no entanto, sua prevenção é dose-dependente.

Quanto aos ensaios clínicos com cálcio, no total 14.660 gestantes foram incluídas, sendo em um único estudo 8.325 gestantes (VILLAR et al., 2006). Os estudos avaliaram dosagens de 1,5 a 2g de cálcio, portanto houve heterogeneidade de doses. O tempo de acompanhamento da gestante com a intervenção teve uma grande variação. Apenas 1 ECR (VILLAR et al., 2006) avaliou os efeitos do cálcio antes das 20 semanas de gestação, no entanto, não obteve redução estatisticamente significativa da incidência de pré-eclâmpsia (4,1% vs 4,5%) que foi evidente por 35 semanas de gestação (1,2% vs 2,8%; P = 0,04).

Ensaio clínico que avaliaram o efeito preventivo da associação de vitamina C e E foram a 3ª intervenção mais investigada. É possível observar neste tipo de

intervenção, uma homogeneidade quanto à dosagem investigada em todos os estudos 1000mg e 400UI para vitamina C e E, respectivamente. Outro ponto homogêneo é o tempo de acompanhamento da gestante com a intervenção, na maioria dos estudos (5/7), o recrutamento da gestante aconteceu na idade gestacional entre 12-22 semanas, em média, apresentando, assim, coerência com a patogênese da doença. Apesar disso, apenas 1 estudo (LORZADEH et al., 2020) de tamanho amostral pequeno apresentou redução estatisticamente significativa da pré-eclâmpsia (incidência de 17,5% no grupo controle e 5% no grupo intervenção).

Dois estudos (CAMARENA-PULIDO et al., 2016; VADILLO-ORTEGA et al., 2011) investigaram a eficácia da L-arginina na prevenção da pré-eclâmpsia e, ambos, obtiveram redução significativa. O ECR de Vadillo-Ortega (2011) consistia numa barra de cereal contendo L-arginina 6,6g e outros antioxidantes não especificados no estudo administradas por gestantes com alto risco de desenvolver PE. Em contrapartida, no estudo de Camarena-Pulido (2016), a L-arginina 3g/dia foi administrada em cápsulas contendo 600mg/cada. Este estudo é um estudo de tamanho amostral reduzido, apenas 100 gestantes, o que compromete a qualidade da evidência e o efeito real produzido.

Os demais estudos (9/35) com ou sem associações terapêuticas apresentam apenas 1 artigo de cada intervenção. Oito dos nove ECRs apresentam uma amostra pequena (<200 pacientes) (BANERJEE et al., 2009; HERRERA et al., 1998; LEES et al., 1998; PONMOZHI et al., 2019; REI et al., 2009; SOUZA et al., 2014 STEYN et al., 1997; TARA et al., 2010). Com relação à efetividade das terapias preventivas, 3/9 artigos (HERRERA et al., 1998; REI et al., 2009; STEYN et al., 1997) obtiveram resultados positivos quanto à prevenção da pré-eclâmpsia.

No tocante à adesão à medicação, esta é um ponto primordial para a avaliação da intervenção nos ensaios clínicos e é geralmente definida como a medida em que o comportamento de uma pessoa sobre o medicamento corresponde às recomendações de um profissional de saúde (SABATÉ, 2003). Os métodos para medir a adesão à medicação incluem questionários, contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico e monitoramento dos níveis de drogas no sangue ou na urina (ANDRADE et al., 2006; EL ALILI et al., 2016). No entanto, não há consenso sobre o melhor método. Um total de 26/35 artigos avaliaram a adesão terapêutica às intervenções. Destes 26 ECRs, 15 utilizaram o método de contagem de comprimidos a cada consulta realizada periodicamente.

5.2 Revisão sistemática

Com a finalidade de avaliar o risco de viés dos estudos, foi realizada a análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos, o que permitiu conhecer o nível de evidência das pesquisas publicadas até a data deste trabalho. Para comparar o efeito das intervenções mais frequentes e conseguir apontar o direcionamento das evidências, foram realizadas 3 meta-análises, uma para cada intervenção: aspirina, cálcio e vitamina C e E.

5.2.1 Aspirina

No total, 9 artigos foram inclusos nessa análise. Todos os artigos avaliaram a aspirina versus placebo. Apenas o artigo de Gu et al (2020) avaliou a aspirina em 3 doses diferentes: 25, 50 e 75mg.

No geral, a qualidade metodológica desses estudos não foi boa, apresentando alto risco de viés (Figura 4). Apenas um estudo apresenta alto risco de viés no processo de randomização, em contrapartida, 6/9 ensaios clínicos apresentam alto risco de viés na medição dos resultados (Figura 5), devido à grande variação no tempo de recrutamento da gestante. Golding (1998), por exemplo, recrutou gestantes com até 32 semanas de gestação, o que não é adequado, visto que se trata de um estudo experimental com o objetivo de prevenir a pré-eclâmpsia, por tanto, metodologicamente, o ideal é recrutar gestantes com até 20 semanas.

Dos cinco grandes ensaios (> 1000 mulheres) (GOLDING, 1998; GU et al., 2020; ROLNIK et al., 2017; SIBAI et al., 1993; SUBTIL et al., 2003), 3 apresentam alto risco de viés, 1 algumas preocupações e, apenas 1, com baixo risco de viés, ou seja, alta qualidade metodológica (Figura 5).

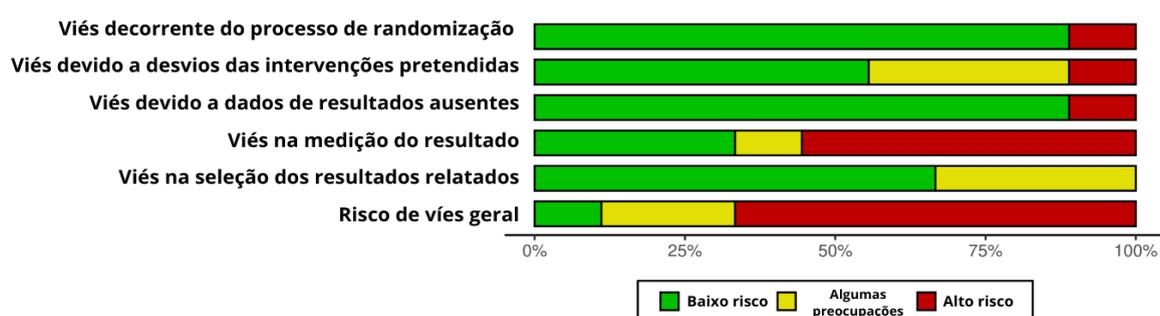


Figura 4. Gráfico geral em porcentagem da avaliação metodológica dos ensaios clínicos de aspirina. **Fonte:** Autora, 2022, desenvolvido no Robvis da Cochrane.

Odibo et al. (2015) apresentou alto risco de viés em 2 domínios diferentes: desvio de intervenções pretendidas e dados de resultados ausentes (Figura 5). Entretanto, foi um estudo encerrado prematuramente, devido ao recrutamento lento. Com relação ao desvio de intervenções pretendidas, não houve uma análise adequada para estimar o efeito das análises e isso repercutiu em um impacto substancial em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados. No tocante aos dados ausentes, das 53 mulheres que foram randomizadas, obteve-se os dados apenas de 30 mulheres, reduzindo ainda mais, o poder para mostrar a eficácia da aspirina.

	Domínios de risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Hauth et al., 1993	+	+	+	X	+	X
Sibai et al., 1993	+	-	+	X	+	X
Golding, 1998	X	-	+	X	-	X
Byaruhanga et al., 1998	+	-	+	X	-	X
Subtil et al., 2003	+	+	+	X	+	X
Villa PM et al., 2012	+	+	+	+	-	-
Odibo et al., 2015	+	X	X	+	+	X
Rolnik et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Gu W et al., 2020	+	+	+	-	+	-

Estudos

Domínios:
D1: Viés decorrente do processo de randomização
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Viés devido a dados de resultados ausentes
D4: Viés na medição do resultado
D5: Viés na seleção dos resultados relatados

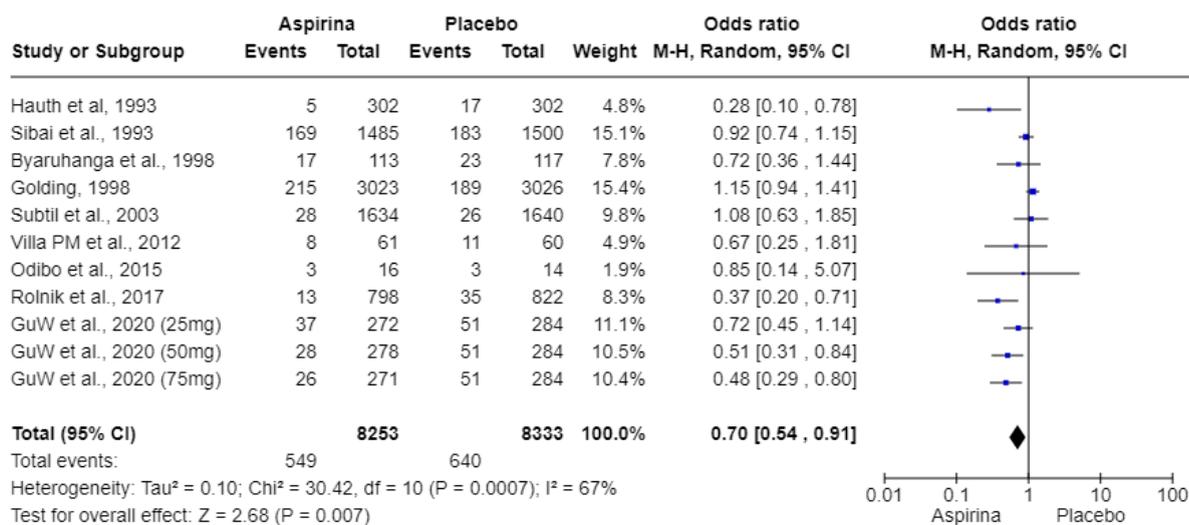
 Alto risco de viés
 Algumas preocupações
 Baixo risco de viés

Figura 5. Tabela em semáforos da avaliação do risco de viés de cada ensaio clínico de aspirina. **Fonte:** Autor, (2022), desenvolvido na ferramenta Robvis da Cochrane.

Comparações diretas com aspirina versus placebo na pré-eclâmpsia ocorreram em 9 ECRs. Mesmo com o uso da aspirina, a incidência de PE pode ser observada em 8.253 de um total de 16.018 gestantes incluídas nos nove estudos. Esses efeitos combinados correspondentes obtiveram OR = 0,70 (IC 95%: 0,54 - 0,91). No forest plot (Gráfico 1), é possível observar que quanto maior o intervalo de confiança (IC), menor o efeito desse estudo sobre a intervenção e menor a força da evidência científica. Seis ECRs (BYARUHANGA et al., 1998; GOLDING, 1998; ODIBO et al., 2015; SIBAI et al., 1993; SUBTIL et al., 2003; VILLA PM et al., 2012) concluíram que o uso de aspirina não reduziu a incidência de PE.

Os ECRs de Golding (1998), Rolnik et al. (2017), Sibai et al. (1993) e Subtil et al. (2003) apresentam o maior tamanho amostral, juntos somam uma amostra de 15.033 pacientes. Esses efeitos correspondentes foram a OR= 1,15 (IC 95%: 0,94, 1,41), OR = 0,37 (IC 95%: 0,20, 0,71), OR = 0,92 (IC 95%: 0,74, 1,15) e OR = 1,08 (IC 95%: 0,63, 1,85), respectivamente (Gráfico 1).

Gráfico 1. Forest Plot, meta-análise de ECR de aspirina para prevenção da pré-eclâmpsia, 2022.



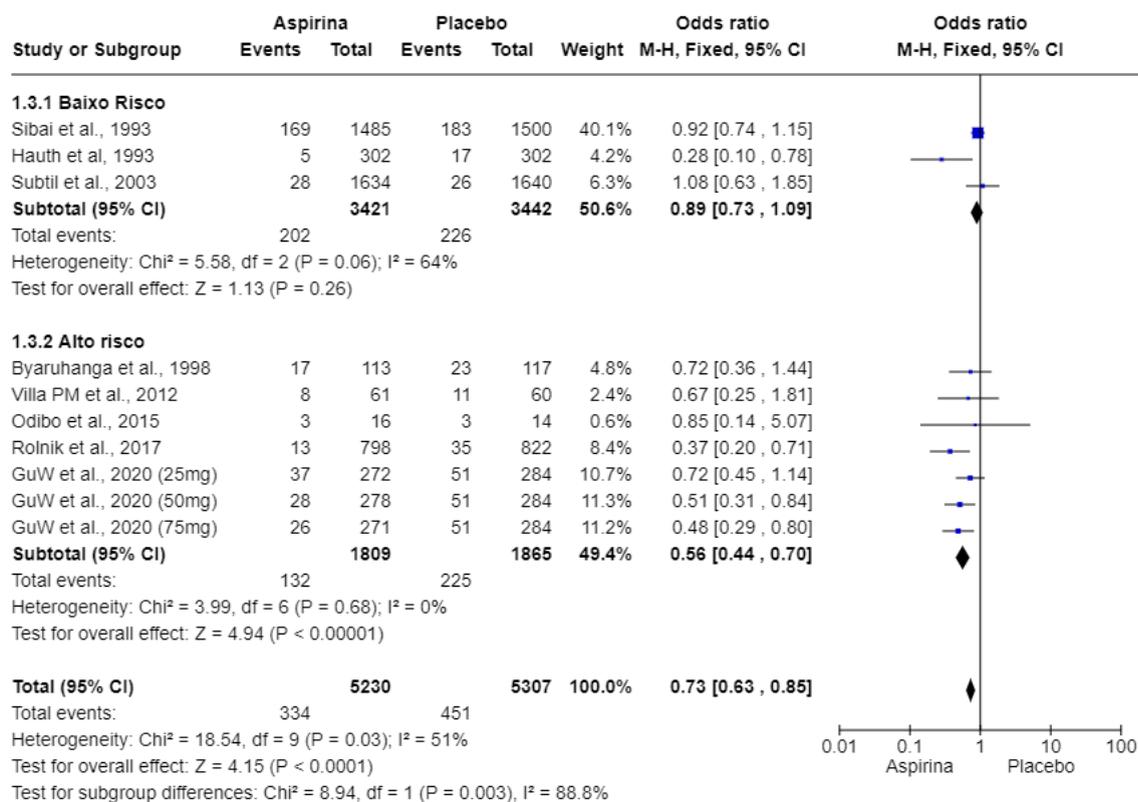
Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

O ECR de Gu et al. (2020) apresentou resultados melhores com o aumento progressivo da dose: 25mg OR = 0,72 (IC 95%: 0,45, 1,14), 50mg OR = 0,51 (IC 95%: 0,31, 0,84) e OR = 75mg (IC 95%: 0,29, 0,80), ou seja, a eficácia da aspirina mostrou-se dose-dependente.

Com o objetivo de analisar o impacto do ácido acetilsalicílico nas gestantes de alto e baixo risco, foi realizada uma análise de subgrupo (Gráfico 2). O efeito protetor da aspirina foi maior em gestações de alto risco do que em gestações de baixo risco com um odds ratio combinado de 0,56 (IC 95%: 0,44, 0,70) e 0,89 (IC 95%: 0,73, 1,09), respectivamente.

O efeito da aspirina também foi mensurado com relação ao recrutamento e início da terapia preventiva (Gráfico 3). Em mulheres grávidas cujo início da terapia medicamentosa foi iniciada até às 20 semanas obtiveram um efeito melhor da aspirina OR = 0,61 (IC 95%: 0,49, 0,76), do que das mulheres que receberam a suplementação acima de 20 semanas OR = 1,02 (IC 95%: 0,89, 1,19).

Gráfico 2. Forest plot, análise de subgrupo da aspirina em gestantes de alto e baixo risco de desenvolver PE.

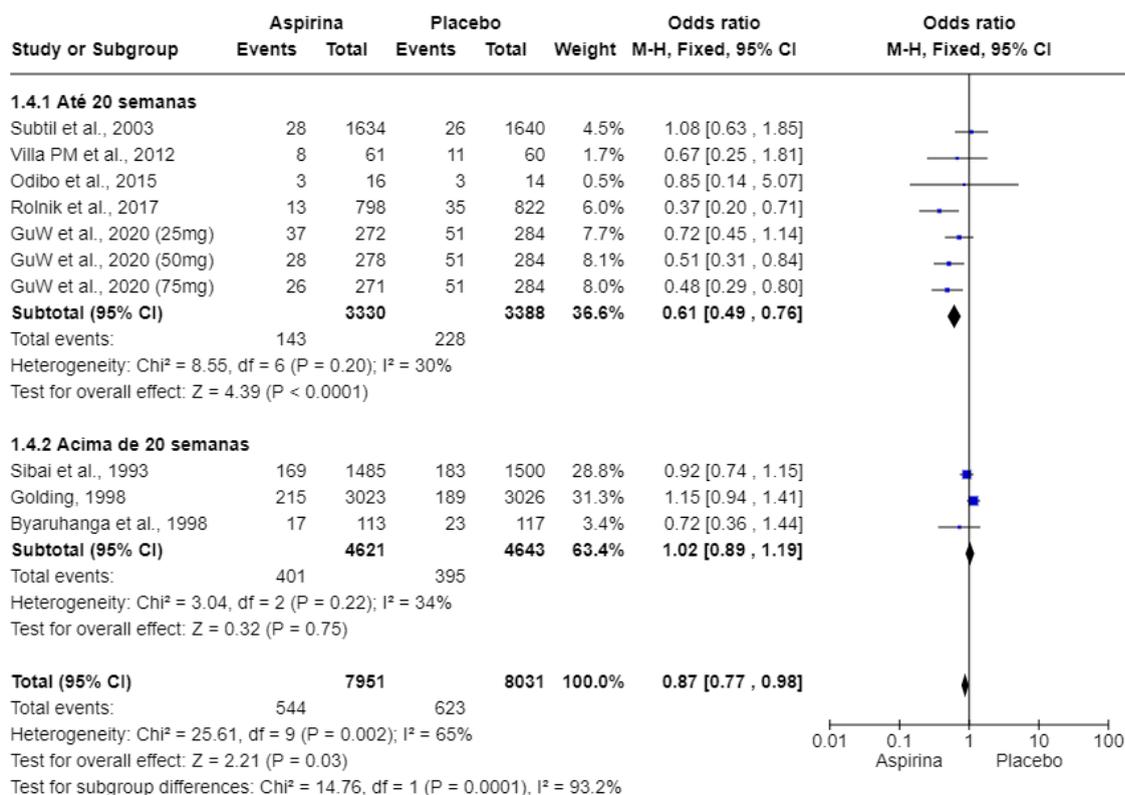


Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

Tendo em vista que a pré-eclâmpsia é uma desordem hipertensiva que se manifesta a partir da 20ª semana de gestação, torna-se evidente a importância de uma terapia profilática antes das 20 semanas (FIOCRUZ, 2018), em mulheres de alto risco.

O gráfico de funil (Gráfico 4), investiga a qualidade das pesquisas científicas da área e o tamanho do efeito da intervenção investigada. Neste gráfico, é possível observar que os estudos, apesar da heterogeneidade das doses aplicadas, há um grau de homogeneidade quanto a qualidade média das publicações. As publicações possuem uma qualidade baixa e viés de publicação, o que pode ser justificado pela grande heterogeneidade na medição de variáveis como: tempo de acompanhamento da gestante com a intervenção, dosagem da aspirina e no tamanho amostral dos ensaios clínicos, além de vieses na análise de medição de resultados e no cegamento de alguns estudos.

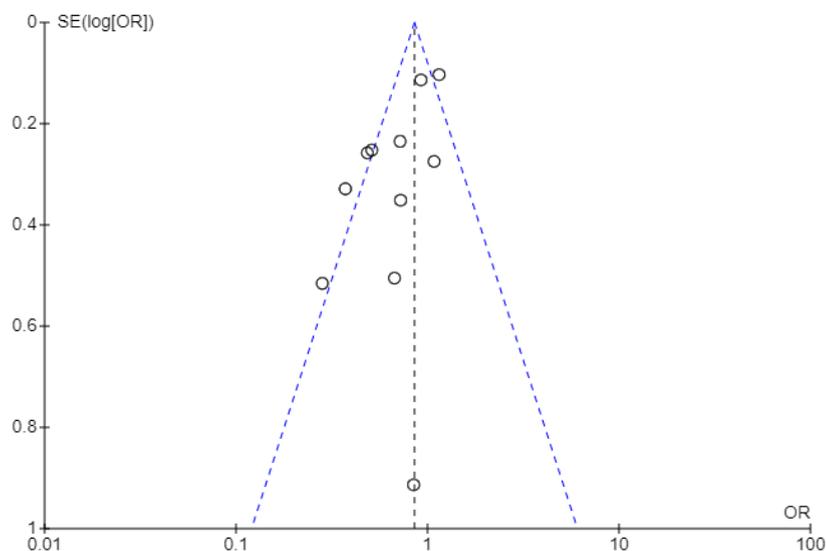
Gráfico 3. Forest plot da aspirina, análise de subgrupo de mulheres que receberam suplementação < 20 semanas e > 20 semanas.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

No geral os ECR com aspirina, a despeito dos problemas metodológicos, apontam para um efeito protetivo modesto da aspirina para prevenção da PE, sendo este efeito melhor visualizado em gestantes de alto risco e que iniciam seus tratamentos antes da 20^a semana.

Gráfico 4. Gráfico de funil da meta-análise de aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

5.2.2 Cálcio

Seis artigos foram inclusos nessa análise, os quais avaliaram cálcio em doses que variam de 1,5 a 2g versus placebo. No geral, apenas o ensaio clínico de Villar J et al. (2006) apresentou uma boa qualidade metodológica (Figura 6), sendo 3/6 artigos classificados com alto risco de viés devido à medição inadequada dos resultados (Figura 7). O grande vilão nessa classificação é a heterogeneidade no tempo início da profilaxia adotada para a pré-eclâmpsia.

Dos grandes ensaios clínicos (> 1000 mulheres) (LEVINE et al., 1996; VILLAR J et al., 2006), nenhum apresentou redução estatisticamente significativa da incidência de pré-eclâmpsia OR = 0,94 (IC 95% 0,75, 1,17) e OR = 0,91 (IC 95% 0,71, 1,15), respectivamente (Gráfico 5).

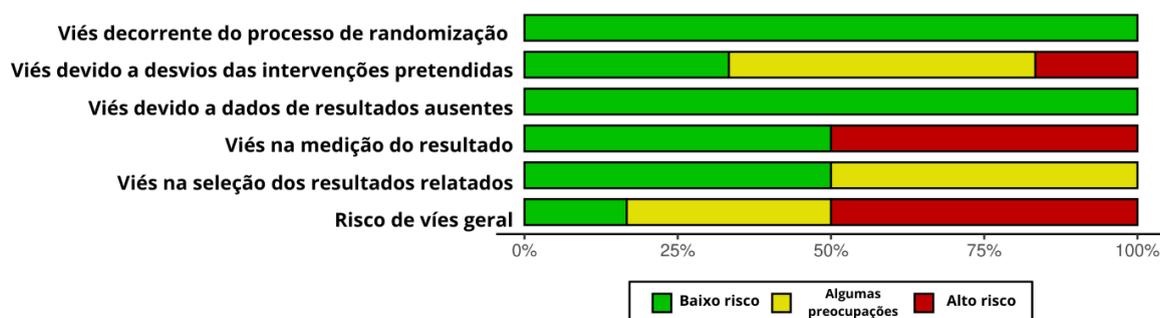


Figura 6. Gráfico geral em porcentagem da avaliação metodológica dos ensaios clínicos sobre cálcio.
Fonte: Autora, 2022, desenvolvido no Robvis da Cochrane.

Estudos	Domínios de risco de viés					Geral
	D1	D2	D3	D4	D5	
Levine et al., 1997	+	-	+	+	+	-
Crowther et al., 1999	+	+	+	X	+	X
Niromanesh et al., 2001	+	X	+	X	-	X
Villar J et al., 2006	+	+	+	+	+	+
Hofmeyr et al., 2008	+	-	+	+	-	-
Kumar et al., 2009	+	-	+	X	-	X

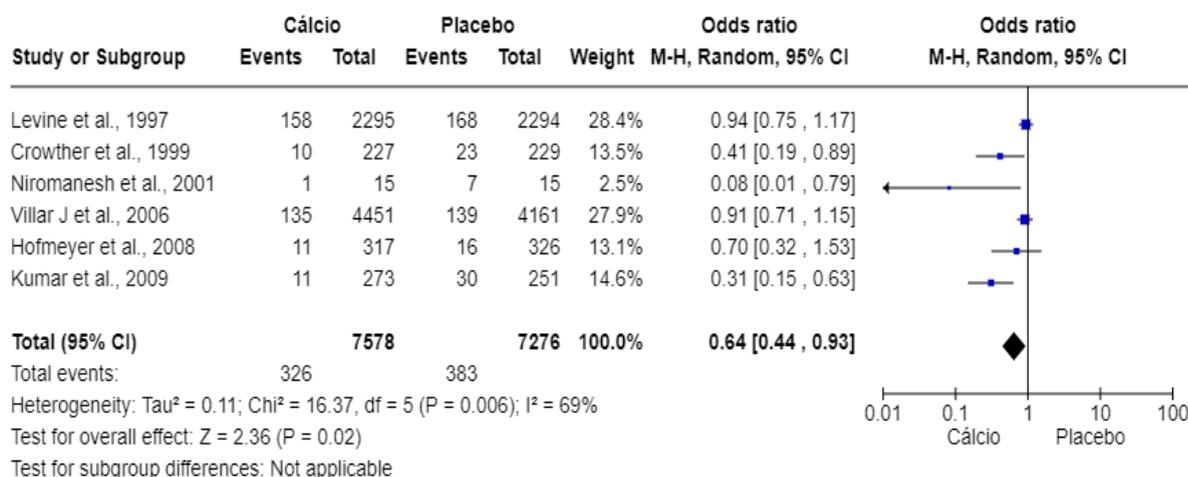
Domínios:
D1: Viés decorrente do processo de randomização
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Viés devido a dados de resultados ausentes
D4: Viés na medição do resultado
D5: Viés na seleção dos resultados relatados

X Alto risco de viés
- Algumas preocupações
+ Baixo risco de viés

Figura 7. Tabela em semáforos da avaliação do risco de viés de cada ensaio clínico sobre cálcio.
Fonte: Autora, (2022), desenvolvido na ferramenta Robvis da Cochrane.

Niromanesh et al. (2001) apresentou alto risco de viés em 2 domínios diferentes: desvio de intervenções pretendidas e viés na medição dos resultados (Figura 7). Esse ECR é um estudo pequeno, com apenas 30 mulheres grávidas, portanto, mesmo com seu resultado positivo, ainda que modesto, na redução da PE, possui um tamanho amostral inadequado para avaliar a eficácia de um medicamento, influenciando diretamente no tamanho intervalo de confiança do estudo OR = 0,08 (IC 95%: 0,01, 0,79) (Gráfico 5). Além disso, o tempo de recrutamento para início da administração de cálcio nas gestantes também contribuiu para o viés na medição de resultado, que foi de 28 a 32 semanas.

Gráfico 5. Forest Plot, meta-análise de ECR de cálcio para prevenção da pré-eclâmpsia, 2022.

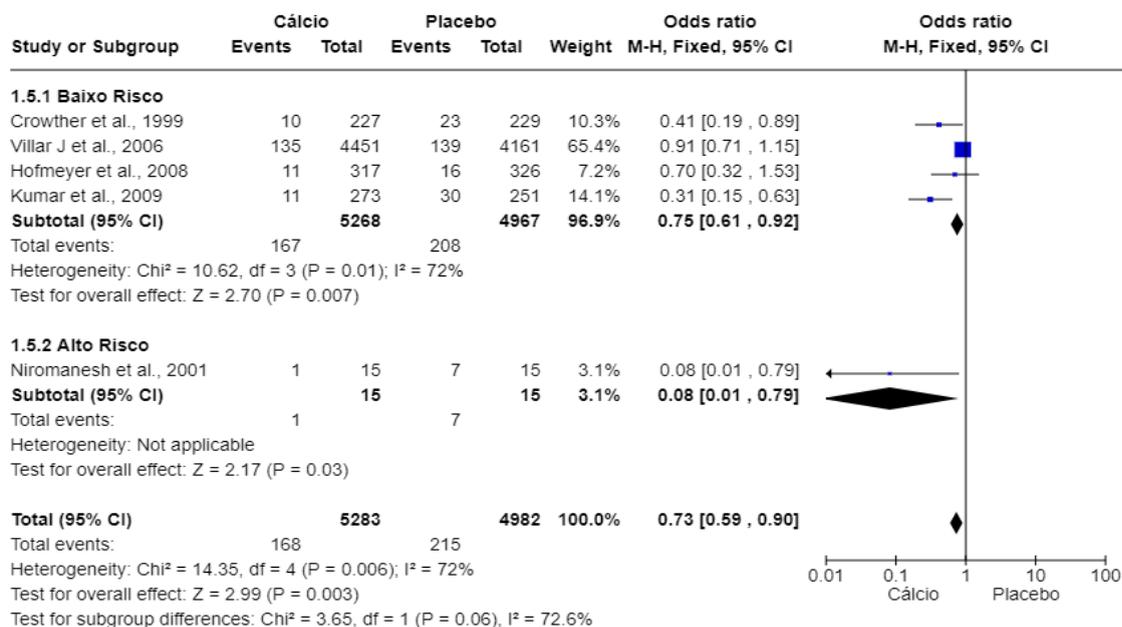


Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

Para uma melhor análise sobre a eficácia do cálcio nas gestantes de alto e baixo risco, a análise de subgrupo foi necessária (Gráfico 6). No entanto, nenhum dos grupos apresentou um resultado com a estatística significativa que confirme o cálcio como terapia profilática da pré-eclâmpsia.

Em uma análise de subgrupo com relação ao tempo de recrutamento e início da intervenção com cálcio (Gráfico 7), os estudos de Crowther et al. (1999) e Kumar et al. (2009) apresentaram resultados modestos, mas estatisticamente significativos, de que o cálcio pode reduzir a incidência de pré-eclâmpsia. Entretanto, devido ao pequeno número de participantes, seriam necessários estudos maiores para comprovar a hipótese.

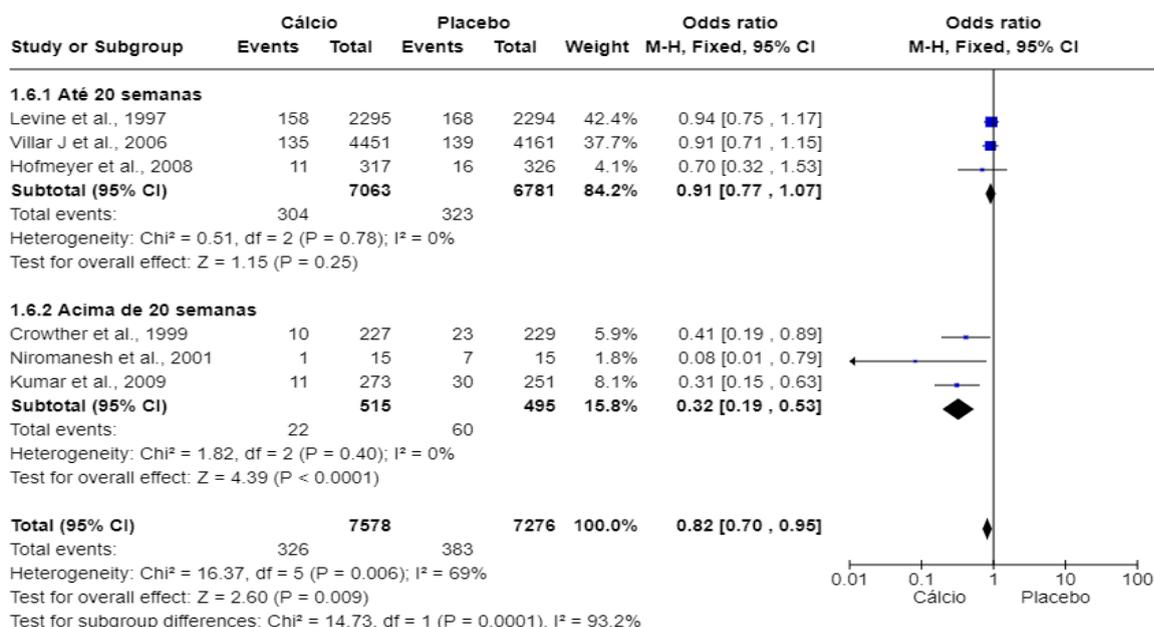
Gráfico 6. Forest plot de cálcio, análise de subgrupo em gestantes de alto e baixo risco de desenvolver PE.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

As evidências encontradas encontram suporte na revisão sistemática publicada na Cochrane de Villar J et al. (2006), a qual afirma que cálcio pode reduzir a incidência de PE. No entanto, os resultados são inconclusivos em outros desfechos maternos e para o bebê. As evidências atuais não apoiam e nem refutam o uso rotineiro de suplementação de cálcio no início da gravidez (HOFMEYR et al., 2019).

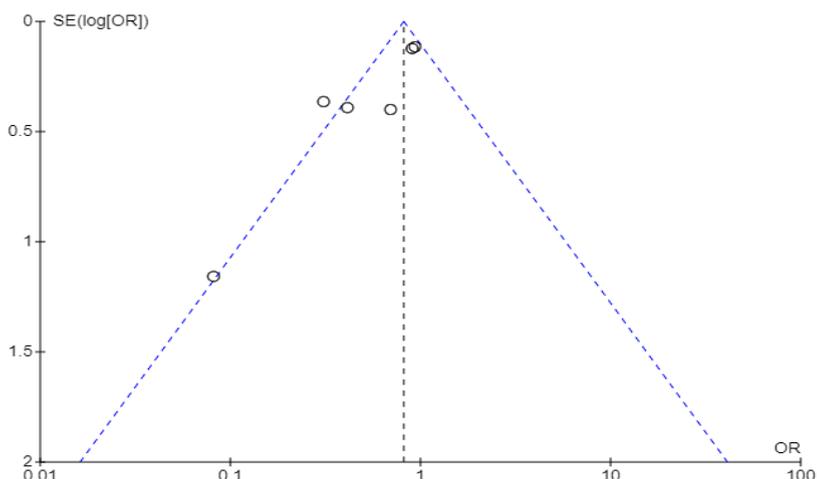
Gráfico 7. Forest plot de cálcio, análise de subgrupo de mulheres que receberam suplementação < 20 semanas e > 20 semanas.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

No gráfico de funil (Gráfico 8), pode ser observado que os estudos há um grau de heterogeneidade quanto a qualidade média das publicações, o que pode ser justificado pela grande heterogeneidade na medição de variáveis como: tempo de acompanhamento da gestante com a intervenção, tamanho amostral dos ensaios clínicos, além de vieses na análise de medição de resultados e no cegamento de alguns estudos.

Gráfico 8. Gráfico de funil da meta-análise de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

5.2.3 Vitamina C e E

Nesta meta-análise foram incluídos 7 artigos. Todos os artigos avaliaram a vitamina C e E na dosagem 1000mg e 400UI, respectivamente, versus placebo. No geral, 3 ensaios clínicos (RUMBOLD et al., 2006; SPINNATO et al., 2007; VILLAR et al., 2009) apresentaram boa qualidade metodológica (Figura 8 e 9), sendo 2/7 artigos classificados com alto risco de viés devido à medição inadequada dos resultados (Figura 9), o que pode ser explicada à grande variação no tempo de recrutamento da gestante. Lorzadeh et al. (2020), Rumbold et al. (2006) e Villar et al. (2009) recrutaram gestantes com mais de 20 semanas de gestação.



Figura 8. Gráfico geral em porcentagem da avaliação metodológica dos ensaios clínicos sobre vitaminas C e E. **Fonte:** Autora, 2022, desenvolvido no Robvis da Cochrane.

Dos quatro grandes ensaios (> 1000 mulheres) (POSTON et al., 2006; RUMBOLD et al., 2006; VILLAR et al., 2009; XU et al., 2010), 1 apresenta alto risco de viés, 1 algumas preocupações e, 2 baixo risco de viés, ou seja, alta qualidade metodológica (Figura 9).

Os sete ensaios clínicos somam 8.957 pacientes, e 1.172 mulheres apresentaram PE, sendo que destas 581 estavam em uso de Vitamina C e E. Esses efeitos combinados corresponderam a OR = 0,98 (IC95%: 0,85, 1,13).

Apenas o ECR de Lorzadeh et al. (2020) indicou que as vitaminas C e E reduziram significativamente a PE. No entanto, este estudo possui um tamanho amostral pequeno (n= 160) e possui um intervalo de confiança grande OR = 0,25 (IC 95%: 0,08, 0,79), o que reduz o poder da evidência (GRADE, 2014). Além disso, esse ECR avalia a incidência de pré-eclâmpsia em gestantes sem risco de desenvolver a comorbidade, e isto reduz a probabilidade da gestante de realmente vir a ter a PE. Lorzadeh et al. (2020) também apresenta problemas metodológicos, com alto risco de viés decorrente do processo de randomização e na medição dos resultados.

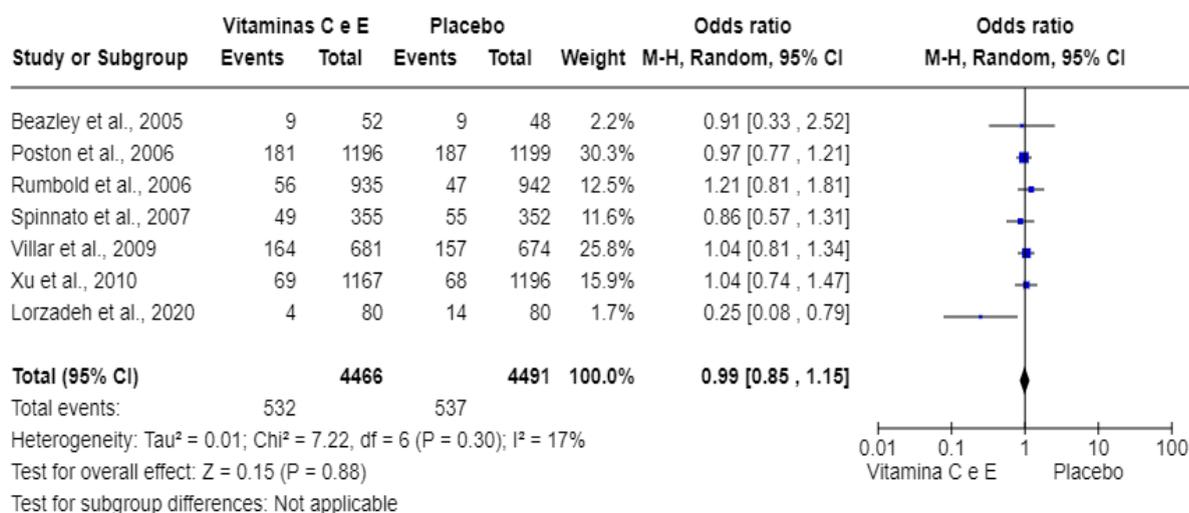
		Domínios de risco de viés					
		D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudos	Beazley et al., 2005	-	-	+	+	-	-
	Rumbold et al., 2006	+	+	+	+	+	+
	Poston et al., 2006	+	+	+	X	+	X
	Spinnato et al., 2007	+	+	+	+	+	+
	Villa PM et al., 2009	+	+	+	+	+	+
	Xu et al., 2010	+	+	+	+	-	-
	Lorzadeh et al., 2018	X	-	+	X	-	X

Domínios:
D1: Viés decorrente do processo de randomização
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Viés devido a dados de resultados ausentes
D4: Viés na medição do resultado
D5: Viés na seleção dos resultados relatados

 Alto risco de viés
 Algumas preocupações
 Baixo risco de viés

Figura 9. Tabela em semáforos da avaliação do risco de viés de cada ensaio clínico. **Fonte:** Autor, (2022), desenvolvido na ferramenta Robvis da Cochrane.

Os outros seis ECRs (BEAZLEY et al., 2005; POSTON et al., 2006; RUMBOLD et al., 2006; SPINNATO et al., 2007; VILLAR et al., 2009; XU et al., 2010) não observaram efeito protetivo das vitaminas C e E na prevenção da PE (Gráfico 9).

Gráfico 9. Forest Plot, meta-análise de ECR de vitaminas C e E para prevenção da pré-eclâmpsia.

Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

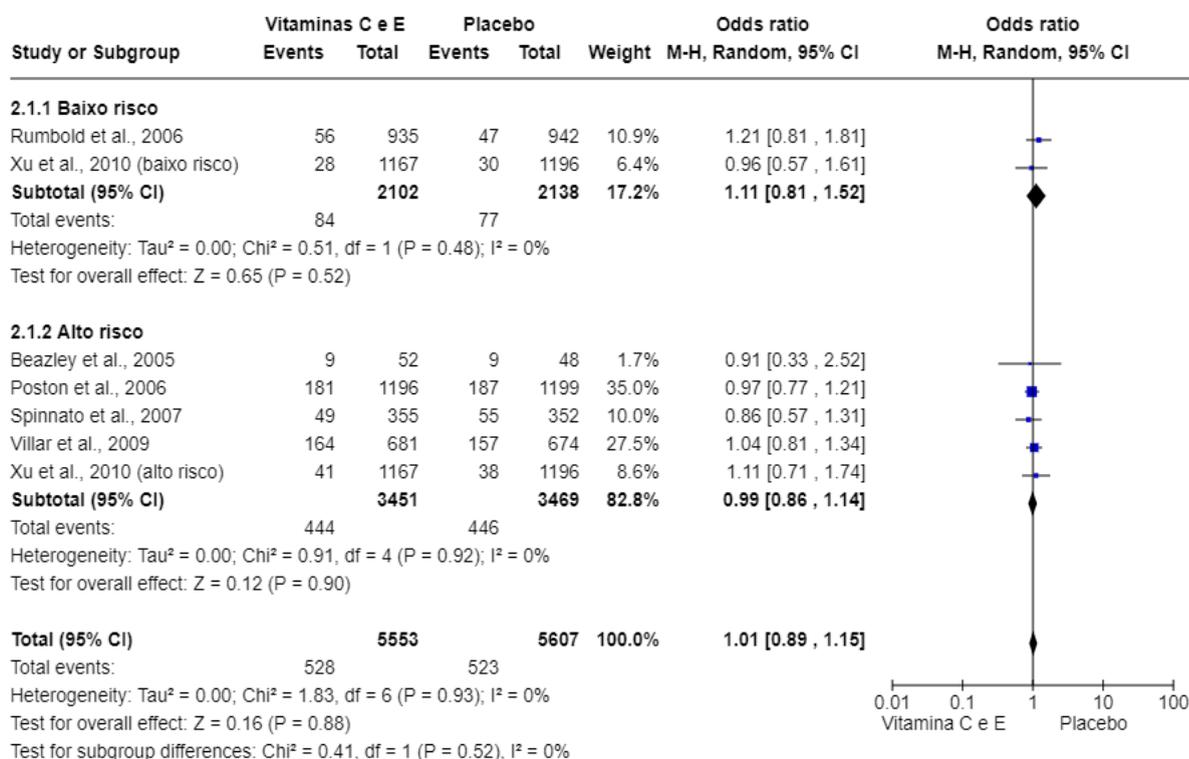
O ECR de Xu et al. (2020) apresentou algumas preocupações na qualidade metodológica no domínio 5, quanto a seleção dos resultados relatados, ao não especificar se existia um plano de análise pré-determinado antes dos resultados estarem disponíveis para análise (Figura 9). Este estudo, apesar de ser um ECR com bom tamanho amostral ($n = 2.363$) e um bom tempo de recrutamento das gestantes (< 20 semanas), não apresentou redução na incidência da PE. Entretanto, gestantes com alto e baixo risco de desenvolver pré-eclâmpsia foram recrutadas nesse estudo.

Para a análise do impacto dos antioxidantes vitamina C e E nas gestantes de alto e baixo risco, foi realizada uma análise de subgrupo (Gráfico 10). O efeito protetor da vitamina C e E não apresentou diferenças entre os subgrupos de baixo risco OR = 1.11 (IC 95%: 0,81, 1,52) e alto risco OR = 0.99 (IC 95%: 0,86, 1,14).

Na análise de subgrupo quanto ao recrutamento e início da terapia preventiva (Gráfico 11) também não houve diferença estatisticamente significativa quanto a adoção da intervenção antes ou depois das 20 semanas de gestação OR = 0.99 (IC 95%: 0,87, 1,13).

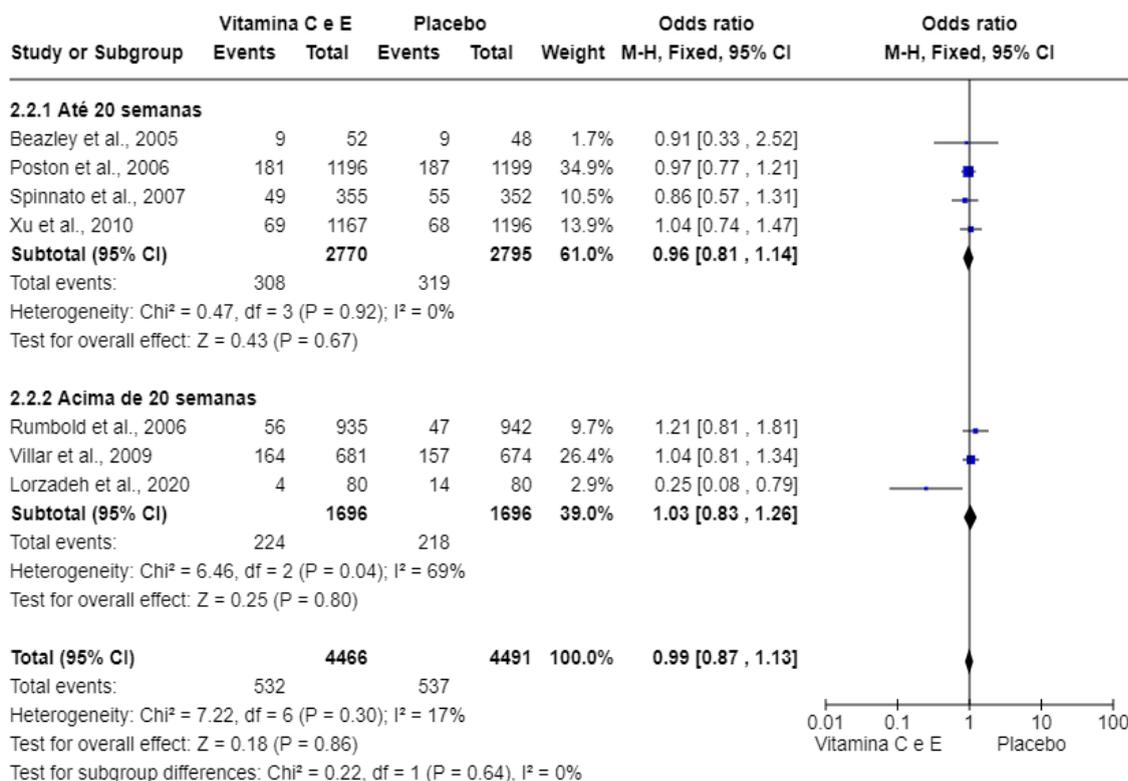
Os resultados encontrados nesta revisão coincidem com a revisão sistemática de Rumbold et al., 2008, publicada na Cochrane, de que a suplementação de vitamina C e E não encontra suporte para uma suplementação rotineira durante a gravidez, visto que não foram encontradas evidências de que estes antioxidantes reduzem a incidência de pré-eclâmpsia.

Gráfico 10. Forest plot da vitamina C e E, análise de subgrupo em gestantes de alto e baixo risco de desenvolver PE.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

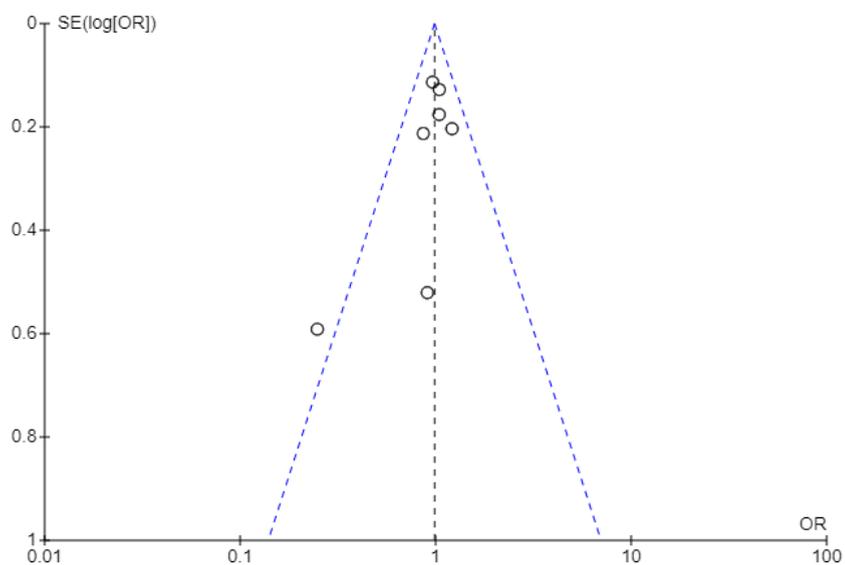
Gráfico 11. Forest plot de vitamina C e E, análise de subgrupo de mulheres que receberam suplementação < 20 semanas e > 20 semanas.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

No gráfico de funil (Gráfico 12) é possível observar que há um grau de homogeneidade quanto a qualidade média das publicações. As publicações possuem uma qualidade regular.

Gráfico 12. Gráfico de funil da meta-análise de vitamina C e E na prevenção da pré-eclâmpsia.



Fonte: Autora (2022), desenvolvido no software RevMan da Cochrane.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível concluir que nenhuma das alternativas terapêuticas atuais apresenta evidências científicas de alta qualidade na prevenção da pré-eclâmpsia. A aspirina apresenta evidência modesta, sendo seu efeito protetivo melhor evidenciado em gestantes de alto risco e iniciado antes na 20ª semana de gestação, no entanto, ainda há grande heterogeneidade nos métodos, um estudo com maior poder amostral e que acompanhe gestantes desde o início da gestação se faz necessário.

Quanto a suplementação com cálcio, o conjunto das evidências não aponta para efeito protetivo em relação a PE, no entanto, estudos menores com resultados mais modestos sugerem que o cálcio pode ser eficaz na prevenção da PE, porém mais estudos são necessários, com grande tamanho amostral, para confirmar se a suplementação de cálcio no início da gravidez está associada a uma redução incidência da PE, bem como para determinar o intervalo de semanas e qual a melhor dose de cálcio para prevenir significativamente. Em contrapartida, a suplementação com antioxidantes não encontra suporte para a recomendação rotineira de vitamina C e E.

REFERÊNCIAS

ABALOS, Edgardo; CUESTA, Cristina; GROSSO, Ana L.; et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 1–7, 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211513001966>>. Acesso em: 20 mai. 2022.

ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 132, n. 1, p. e44, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/07000/ACOG_Committee_Opinion_No__743__Low_Dose_Aspirin.57.aspx>. Acesso em: 30 jun. 2022.

ACOG. **Obstetrics & Gynecology**, v. 133, n. 1, p. 1, 2019. Disponível em: <<https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/01000/ACOG.49.aspx>>. Acesso em: 15 jul. 2022.

ALICE, Rumbold; LELIA, Duley; CAROLINE, Crowther; *et al.* Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *In*: THE COCHRANE COLLABORATION (Org.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003, p. CD004227. Disponível em: <<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004227>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

ALQUDAH, A.; MCKINLEY, M. C.; MCNALLY, R.; et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 2, p. 160–172, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.13523>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

AMARAL, Lorena M.; WALLACE, Kedra; OWENS, Michelle; et al. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 8, p. 61, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11906-017-0757-7>>. Acesso em: 20 mai. 2022.

ANDRADE, Susan E.; KAHLER, Kristijan H.; FRECH, Feride; et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 15, n. 8, p. 565–574, 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.1230>>. Acesso em: 30 ago. 2022.

ARCK, Petra C; HECHER, Kurt. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. **Nature Medicine**, v. 19, n. 5, p. 548–556, 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nm.3160>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

ARKSEY, Hilary; O'MALLEY, Lisa. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>>. Acesso em: 30 set. 2022.

ARMALY, Zaher; JADAON, Jimmy E.; JABBOUR, Adel; et al. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 973, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00973/full>>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BACKES, Carl H.; MARKHAM, Kara; MOOREHEAD, Pamela; et al. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. **Journal of Pregnancy**, v. 2011, p. 1–7, 2011. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jp/2011/214365/>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

BANERJEE, Sutopa; JEYASEELAN, Shanti; GULERIA, Raka. Trial of lycopene to prevent pre-eclampsia in healthy primigravidas: results show some adverse effects. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 35, n. 3, p. 477–482, 2009. Acesso em: 6 mai. 2022.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba; RODRIGUES, Cibele Isaac Saad; BORTOLOTTI, Luiz Aparecido; et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021. Disponível em: <<https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>>. Acesso em: 5 mai. 2022.

BEAZLEY, Dorothy; AHOKAS, Robert; LIVINGSTON, Jeffrey; et al. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 192, n. 2, p. 520–521, 2005. Acesso em: 6 mai. 2022.

BEHRENS, Ida; BASIT, Saima; MELBYE, Mads; et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. **BMJ**, p. j3078, 2017. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j3078>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

BERG, C; ATRASH, H; KOONIN, L; et al. Pregnancy-related mortality in the united states, 1987–1990. **Obstetrics & Gynecology**, v. 88, n. 2, p. 161–167, 1996. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784496001354>>. Acesso em: 25 set. 2022.

BROWN, Mark; MAGEE, Laura; KENNY, Louise; et al. 187. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. **Pregnancy Hypertension**, v. 13, p. S6–S7, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778918302125>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

BROWNFOOT, Fiona C.; HASTIE, Roxanne; HANNAN, Natalie J.; et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 3, p. 356.e1–356.e15, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815025405>>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BURTON, G.J.; WOODS, A.W.; JAUNIAUX, E.; et al. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. **Placenta**, v. 30, n. 6, p. 473–482, 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400409000666>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

BURTON, Graham J; REDMAN, Christopher W; ROBERTS, James M; et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. **BMJ**, p. l2381, 2019. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l2381>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

BYARUHANGA, R. N.; CHIPATO, T.; RUSAKANIKO, S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 60, n. 2, p. 129–135, 1998. Acesso em: 6 mai. 2022.

CAMARENA PULIDO, E. E.; GARCÍA BENAVIDES, L.; PANDURO BARÓN, J. G.; et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. **Hypertension in Pregnancy**, v. 35, n. 2, p. 217–225, 2016. Acesso em: 6 mai. 2022.

CHANG, Chia-Yu; CHEN, Jen-Yin; KE, Dershin; et al. Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients: correlation to inflammation markers and neurological deficits. **Nutrition**, v. 21, n. 10, p. 987–993, 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900705001966>>. Acesso em: 10 jul. 2022.

CHAPPELL, Lucy C; CLUVER, Catherine A; KINGDOM, John; et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 398, n. 10297, p. 341–354, 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620323357>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

CHISWICK, Carolyn; REYNOLDS, Rebecca M; DENISON, Fiona; et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 10, p. 778–786, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858715002193>>. Acesso em: 25 set. 2022.

COSTANTINE, Maged M.; CLEARY, Kirsten; HEBERT, Mary F.; et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 6, p. 720.e1-720.e17, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815025867>>. Acesso em: 20 set. 2022.

CROWTHER, Caroline A.; HILLER, Janet E.; PRIDMORE, Brian; et al. Calcium Supplementation In Nulliparous Women For The Prevention Of Pregnancy-Induced Hypertension, Preeclampsia And Preterm Birth: An Australian Randomized Trial. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 39, n. 1, p. 12–18, 1999. Acesso em: 6 mai. 2022.

DODD, Jodie M; LOUISE, Jennie; DEUSSEN, Andrea R; et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 1, p. 15–24, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858718303103>>. Acesso em: 25 set. 2022.

DUCKITT, Kirsten; HARRINGTON, Deborah. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. **BMJ**, v. 330, n. 7491, p. 565, 2005. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38380.674340.E0>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

DULEY, Lelia; MEHER, Shireen; HUNTER, Kylie E; et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 10, 2019. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004659.pub3>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

EL ALILI, Mohamed; VRIJENS, Bernard; DEMONCEAU, Jenny; et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence: Scoping review of methods measuring medication adherence. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 1, p. 268–279, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12942>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

FARIAS, Alfredo; CÉSAR, Cibele; SOARES, José. Introdução à Estatística. Rio de Janeiro: LTC; 2003. Acesso em: 25 set. 2022.

FEBRASGO. Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**, 2017. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECL_AyMPSIA.pdf> Acesso em: 20 de jun. 2022.

Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. **Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente**. Postagens: Principais Questões sobre Evidências em Suplementação de Cálcio e Prevenção da Pré-eclâmpsia. Rio de Janeiro, 11 jul. 2022. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-evidencias-sobre-suplementacao-de-calcio-e-prevencao-da-pre-eclampsia/>>. Acesso em 11 ago. 2022.

Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. **Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente**. Postagens: Principais Questões sobre Profilaxia da Pré-eclâmpsia no pré-natal. Rio de Janeiro, 17 dez. 2018. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-evidencias-sobre-suplementacao-de-calcio-e-prevencao-da-pre-eclampsia/>>. Acesso em 25 jul. 2022.

GHULMIYYAH, Labib; SIBAI, Baha. Maternal Mortality From Preeclampsia/

Eclampsia. **Seminars in Perinatology**, v. 36, n. 1, p. 56–59, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000511001571>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

GILBERT, Jeffrey S.; RYAN, Michael J.; LAMARCA, Babbette B.; et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 294, n. 2, p. H541–H550, 2008. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.01113.2007>>. Acesso em: 5 abr. 2022.

GOLDENBERG, Robert L.; MCCLURE, Elizabeth M.; MACGUIRE, Emily R.; et al. Lessons for low-income regions following the reduction in hypertension-related maternal mortality in high-income countries. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 113, n. 2, p. 91–95, 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2011.01.002>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

GOLDING, J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 105, n. 3, p. 293–299, 1998. Acesso em: 6 mai. 2022.

GU, Wei; LIN, Jing; HOU, Yan-Yan; et al. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 248, p. 156–163, 2020. Acesso em: 6 mai. 2022.

HAUTH, J. C.; GOLDENBERG, R. L.; PARKER, C. R.; et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 168, n. 4, p. 1083–1091; discussion 1091–1093, 1993. Acesso em: 6 mai. 2022.

HENDERSON, Jillian T.; WHITLOCK, Evelyn P.; O’CONNOR, Elizabeth; 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. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 10, p. 695, 2014. Disponível em: <<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M13-2844>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

HERRERA, J. A.; AREVALO-HERRERA, M.; HERRERA, S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. **Obstetrics and Gynecology**, v. 91, n. 4, p. 585–590, 1998. Acesso em: 6 mai. 2022.

HOFMEYR, G Justus; LAWRIE, Theresa A; ATALLAH, Álvaro N; et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014. Disponível em: <<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001059.pub4>>. Acesso em: 25 set. 2022.

HOFMEYR, G. J.; MLOKOTI, Z.; NIKODEM, V. C.; et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with

changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. **Hypertension in Pregnancy**, v. 27, n. 3, p. 299–304, 2008. Acesso em: 6 mai. 2022.

KASSEBAUM, Nicholas J; BERTOZZI-VILLA, Amelia; COGGESHALL, Megan S; et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9947, p. 980–1004, 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614606966>>. Acesso em: 5 ago. 2022.

KHEDAGI, Apurva M.; BELLO, Natalie A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Cardiology Clinics**, v. 39, n. 1, p. 77–90, 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865120300825>>. Acesso em: 20 mai. 2022.

KIONDO, Paul; WAMUYU-MAINA, Gakenia; WANDABWA, Julius; et al. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 14, p. 283, 2014. Acesso em: 6 mai. 2022.

KUMAR, Ashok; DEVI, Salam Gyaneshwori; BATRA, Swaraj; et al. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 104, n. 1, p. 32–36, 2009. Acesso em: 6 mai. 2022.

LAMARCA, Babbette. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. **Minerva ginecologica**, v. 62, n. 2, p. 105–120, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740963/>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

LEES, C.; VALENSISE, H.; BLACK, R.; et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial: Glyceryl trinitrate and pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 12, n. 5, p. 334–338, 1998. Acesso em: 6 mai. 2022.

LEFEVRE, Michael L. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, n. 11, p. 819, 2014. Disponível em: <<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-1884>>. Acesso em: 30 set. 2022.

LEFKOU, Eleftheria; MAMOPOULOS, Apostolos; DAGKLIS, Themistoklis; et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. **Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 8, p. 2933–2940, 2016. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/86957>>. Acesso em: 20 set. 2022.

LEVAC, Danielle; COLQUHOUN, Heather; O'BRIEN, Kelly K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 1, p. 69, 2010. Disponível em: <<http://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-5-69>>. Acesso em: 30 set. 2022.

LEVINE, R. J.; HAUTH, J. C.; CURET, L. B.; et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 2, p. 69–76, 1997. Acesso em: 6 mai. 2022.

LORZADEH, Nahid; KAZEMIRAD, Yasaman; KAZEMIRAD, Nastran. Investigating the preventive effect of vitamins C and E on preeclampsia in nulliparous pregnant women. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 48, n. 6, p. 625–629, 2020. Acesso em: 6 mai. 2022.

MCDONALD, Sarah D.; MALINOWSKI, Ann; ZHOU, Qi; et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. **American Heart Journal**, v. 156, n. 5, p. 918–930, 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870308006248>>. Acesso em: 20 set. 2022.

MCGUINNESS, Luke A.; HIGGINS, Julian P. T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, v. 12, n. 1, p. 55–61, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1411>>. Acesso em: 22 out. 2022.

MEEKINS, J. W.; PIJNENBORG, R.; HANSSENS, M.; et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 101, n. 8, p. 669–674, 1994. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x>>. Acesso em: 30 ago. 2022.

MEHER, Shireen; DULEY, Lelia; HUNTER, Kylie; et al. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, n. 2, p. 121-128.e2, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816309115>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília, 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Gestação de Alto Risco**. Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MOL, Ben W J; ROBERTS, Claire T; THANGARATINAM, Shakila; et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 999–1011, 2016. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615000707>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

MONTINARI, Maria Rosa; MINELLI, Sergio; DE CATERINA, Raffaele. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. **Vascular Pharmacology**, v. 113, p. 1–8, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1537189118303549>>. Acesso em: 25 set. 2022.

MOSCA, Lori; BENJAMIN, Emelia J.; BERRA, Kathy; et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 11, p. 1243–1262, 2011. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

MURPHY, Deirdre J.; STIRRAT, Gordon M. MORTALITY AND MORBIDITY ASSOCIATED WITH EARLY-ONSET PREECLAMPSIA. **Hypertension in Pregnancy**, v. 19, n. 2, p. 221–231, 2000. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/PRG-100100138>>. Acesso em: 5 abr. 2022.

NESS, Roberta B.; SIBAI, Baha M. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 195, n. 1, p. 40–49, 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937805011336>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

NIROMANESH, S.; LAGHAI, S.; MOSAVI-JARRAHI, A. Supplementary calcium in prevention of pre-eclampsia. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 74, n. 1, p. 17–21, 2001. Acesso em: 6 mai. 2022.

NORIS, Marina; PERICO, Norberto; REMUZZI, Giuseppe. Mechanisms of Disease: pre-eclampsia. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v. 1, n. 2, p. 98–114, 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ncpneph0035>>. Acesso em: 5 abr. 2022.

ODIBO, A. O.; GOETZINGER, K. R.; ODIBO, L.; et al. Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 46, n. 4, p. 414–418, 2015. Acesso em: 6 mai. 2022.

OMOTAYO, Moshood O; DICKIN, Katherine L; O'BRIEN, Kimberly O; et al. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 2, p. 275–278, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/advances/article/7/2/275/4558095>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

Organização Mundial de Saúde (OMS). **Recomendações da OMS para a Prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia**, 2014. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789248548338_por.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

Organização Mundial de Saúde. **Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez**, 2016. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250800/WHO-RHR-16.12-por.pdf;jsessionid=7DED047EFD06B11857D27BF9A7C9325A?sequence=2>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

PERAÇOLI, José Carlos; BORGES, Vera Therezinha Medeiros; RAMOS, José Geraldo Lopes; et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 41, n. 05, p. 318–332, 2019. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1687859>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

PONMOZHI, G.; KEEPANASSERIL, Anish; MATHAIYAN, Jayanthi; et al. Nitric Oxide in the Prevention of Pre-eclampsia (NOPE): A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy of Isosorbide Mononitrate in the Prevention of Pre-eclampsia in High-Risk Women. **The Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 69, n. S2, p. 103–110, 2019. Acesso em: 6 mai. 2022.

POSTON, L; BRILEY, Al; SEED, Pt; et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 367, n. 9517, p. 1145–1154, 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360668433X>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

PURSWANI, Juhi M.; GALA, Pooja; DWARKANATH, Pratibha; et al. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 1, p. 231, 2017. Disponível em: <<http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-017-1408-3>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

RAMOS, José; SASS, Nelson; COSTA, Sérgio. Pré-eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 09, pág. 496–512, 2017. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1604471>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

RANA, Sarosh; LEMOINE, Elizabeth; GRANGER, Joey P.; et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. **Circulation Research**, v. 124, n. 7, p. 1094–1112, 2019. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

Recommendations | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE, 2019. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/recommendations#chronic-hypertension>>. Acesso em: 22 jul. 2022.

REDMAN, Christopher W. G.; SARGENT, Ian L. Immunology of Pre-Eclampsia: immunology of pre-eclampsia. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 63, n. 6, p. 534–543, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/>>

doi/10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x>. Acesso em: 5 abr. 2022.

REY, E.; GARNEAU, P.; DAVID, M.; et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 7, n. 1, p. 58–64, 2009. Acesso em: 6 mai. 2022.

Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Disponível em:

<<https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>>. Acesso em: 11 ago. 2022.

ROBERGE, Stéphanie; NICOLAIDES, Kypros; DEMERS, Suzanne; et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, n. 2, p. 110-120.e6, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816307839>>. Acesso em: 5 jun. 2022.

ROBERTS, J.M.; HUBEL, C.A. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. **Placenta**, v. 30, p. 32–37, 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400408003846>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

ROBERTS, James M.; GAMMILL, Hilary S. Preeclampsia: Recent Insights.

Hypertension, v. 46, n. 6, p. 1243–1249, 2005. Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000188408.49896.c5>>. Acesso em: 5 mai. 2022.

ROBERTS, James M.; MYATT, Leslie; SPONG, Catherine Y.; et al. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 14, p. 1282–1291, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039216/>>. Acesso em: 17 jun. 2022.

ROLNIK, Daniel L.; NICOLAIDES, Kypros H.; POON, Liona C. Prevention of preeclampsia with aspirin. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2, p. S1108–S1119, 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820308735>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

ROLNIK, Daniel L.; WRIGHT, David; POON, Liona C.; et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 613–622, 2017. Acesso em: 6 mai. 2022.

RUMBOLD, Alice R.; CROWTHER, Caroline A.; HASLAM, Ross R.; et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1796–1806, 2006. Acesso em: 6 mai. 2022.

SABATÉ, Eduardo. Organização Mundial de Saúde. **Adherence To Long-Term Therapies: Evidence For Action**, 2003. Acesso em: 20 abr. 2022.

SANKARALINGAM, Sowndramalingam; ARENAS, Ivan A.; LALU, Manoj M.; et al. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 8, n. 3, p. 1–20, 2006. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1462399406010465/type/journal_article>. Acesso em: 5 abr. 2022.

SIBAI, B. M.; CARITIS, S. N.; THOM, E.; et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 17, p. 1213–1218, 1993. Acesso em: 6 mai. 2022.

SILASI, Michelle; COHEN, Bruce; KARUMANCHI, S. Ananth; et al. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 239–253, 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854510000173>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

SOUZA, Alex Sandro Rolland de; NORONHA NETO, Carlos; COUTINHO, Isabela Cristina; et al. Pré-eclâmpsia. **Femina**, p. 499–507, 2006. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-438977>>. Acesso em: 30 jul. 2022.

SOUZA, E. V.; TORLONI, M. R.; ATALLAH, A. N.; et al. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 47, n. 5, p. 419–425, 2014. Acesso em: 6 mai. 2022.

SPINNATO, Joseph A.; FREIRE, Salvio; PINTO E SILVA, Joao Luiz; et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. **Obstetrics and Gynecology**, v. 110, n. 6, p. 1311–1318, 2007. Acesso em: 6 mai. 2022.

STEEGERS, Eric AP; VON DADELSZEN, Peter; DUVEKOT, Johannes J; et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 376, n. 9741, p. 631–644, 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610602796>>. Acesso em: 25 set. 2022.

STEVENS, Warren; SHIH, Tiffany; INCERTI, Devin; et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 217, n. 3, p. 237-248.e16, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817305616>>. Acesso em: 30 set. 2022.

STEYN, D. W.; ODENDAAL, H. J. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. **Lancet (London, England)**, v. 350, n. 9087, p. 1267–1271, 1997. Acesso em: 6 mai. 2022.

STUART, Jennifer J.; TANZ, Lauren J.; MISSMER, Stacey A.; et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor

Development: An Observational Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 4, p. 224, 2018. Disponível em: <<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-2740>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

SUBTIL, Damien; GOEUSSE, Patrice; PUECH, Francis; et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 110, n. 5, p. 475–484, 2003. Acesso em: 6 mai. 2022.

TABESH, Marjan; SALEHI-ABARGOUEI, Amin; TABESH, Maryam; et al. Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 8, p. 3165–3173, 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-1257>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

TANIR, H.Mete; SENER, Turgay; INAL, Mine; et al. Effect of quercetine and glutathione on the level of superoxide dismutase, catalase, malonyldialdehyde, blood pressure and neonatal outcome in a rat model of pre-eclampsia induced by NG-nitro-l-arginine-methyl ester. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 118, n. 2, p. 190–195, 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211504002702>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

TARA, Fatemeh; MAAMOURI, Gholamali; RAYMAN, Margaret P.; et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 49, n. 2, p. 181–187, 2010. Acesso em: 6 mai. 2022.

TENÓRIO, M.B.; FERREIRA, R.C.; MOURA, F.A.; et al. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 9, p. 865–876, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093947531830190X>>. Acesso em: 25 set. 2022.

TÓTH, L.; MUSZBEK, L.; KOMÁROMI, I. Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 40, p. 99–109, 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109332631300003X>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

VADILLO-ORTEGA, F.; PERICHART-PERERA, O.; ESPINO, S.; 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, n. may19 1, p. d2901–d2901, 2011. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d2901>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

VANE, J.R; BOTTING, R.M. The mechanism of action of aspirin. **Thrombosis Research**, v. 110, n. 5–6, p. 255–258, 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384803003797>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

VIKSE, Bjørn Egil; IRGENS, Lorentz M.; LEIVESTAD, Torbjørn; et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 8, p. 800–809, 2008. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0706790>>. Acesso em: 25 set. 2022.

VILLA, P. M.; KAJANTIE, E.; RÄIKKÖNEN, K.; et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 120, n. 1, p. 64–74, 2013. Acesso em: 6 mai. 2022.

VILLAR, J.; PURWAR, M.; MERALDI, M.; et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 116, n. 6, p. 780–788, 2009. Acesso em: 6 mai. 2022.

VILLAR, José; ABDEL-ALEEM, Hany; MERALDI, Mario; et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 194, n. 3, p. 639–649, 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937806001426>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

VON DADELSZEN, Peter; MAGEE, Laura A. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 36, p. 83–102, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693416300311>>. Acesso em: 20 mai. 2022.

WEN, Shi Wu; WHITE, Ruth Rennicks; RYBAK, Natalie; et al. Effect of High Dose Folic Acid Supplementation in Pregnancy on Pre-eclampsia (FACT): Double Blind, Phase III, Randomised Controlled, International, Multicentre Trial. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 74, n. 2, p. 68–70, 2019. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00006254-201902000-00005>>. Acesso em: 20 set. 2022.

WU, Pensée; HATHHOTUWA, Randula; KWOK, Chun Shing; et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 10, n. 2, p. e003497, 2017. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

XU, Hairong; PEREZ-CUEVAS, Ricardo; XIONG, Xu; et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 202, n. 3, p. 239.e1-239.e10, 2010. Acesso em: 6 mai. 2022.

YANG, Xiuhua; YANG, Yahui; YUAN, Yiru; et al. The Roles of Uterine Natural Killer (NK) Cells and KIR/HLA-C Combination in the Development of Preeclampsia: A Systematic Review. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–10, 2020. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/4808072/>>. Acesso em: 25 jun. 2022.

YOUNG, Brett C.; LEVINE, Richard J.; KARUMANCHI, S. Ananth. Pathogenesis of Preeclampsia. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 5, n. 1, p. 173–192, 2010. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-121808-102149>>. Acesso em: 18 ago. 2022.

ZHOU, Shao J; YELLAND, Lisa; MCPHEE, Andy J; et al. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 6, p. 1378–1384, 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/95/6/1378/4568384>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

ZOU, Yanfen; ZUO, Qing; HUANG, Shiyun; et al. Resveratrol Inhibits Trophoblast Apoptosis through Oxidative Stress in Preeclampsia-Model Rats. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20570–20579, 2014. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/19/12/20570>>. Acesso em: 20 set. 2022.