



**UNIVERSIDADE
TIRADENTES
CURSO DE FARMÁCIA**

**ANA BEATRIZ COSTA SANTOS
YANNE SANTOS**

**TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا
EM MULHERES GESTANTES: UMA REVISÃO**

**Aracaju - SE
2020/2**

ANA BEATRIZ COSTA SANTOS
YANNE SANTOS

TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا EM
MULHERES GESTANTES: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Farmácia, como pré-requisito para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

**Orientadora: Prof^a Msc. Aline
Santana Goes.**

Aracaju-SE,
2020/2

ANA BEATRIZ COSTA SANTOS
YANNE SANTOS

**TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA
EM MULHERES GESTANTES: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Farmácia, como pré-requisito para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

**Orientadora: Prof^a Msc. Aline
Santana Goes.**

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora Prof^a Msc. Aline Santana Goes

TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA EM MULHERES GESTANTES: UMA REVISÃO

RESUMO

A gestação é um momento importante na vida da mulher, porém, provoca modificações complexas e devido a isso pode acometer no surgimento de diversos problemas, dentre eles a pré-eclâmpsia, que é uma doença exclusiva da gestação e se caracteriza pelo aparecimento de hipertensão e proteinúria após a vigésima semana de gestação. Está presente em 2% a 8% das gestações, em virtude de ser a terceira morte no mundo e primeira no Brasil é de grande relevância realizar medidas preventivas contra seu surgimento. O presente estudo realizou uma revisão integrativa da literatura sobre prevenção da pré-eclâmpsia, objetivando identificar os principais tratamentos medicamentosos para sua prevenção em pacientes ambulatoriais. Para tanto, o estudo foi realizado utilizando as bases de dados Web of Science e Pubmed nos quais foram selecionados 349 artigos e ao final escolhidos 2, em inglês e português, entre os anos de 2015 a 2020. Apesar do único tratamento definitivo para pré-eclâmpsia ser o parto, cada vez mais estão buscando alternativas de tratamento para sua prevenção, como a utilização de micronutrientes, em particular, a vitamina D e Cálcio, no qual através desse trabalho foi observado que o uso dos mesmos reduzem o risco de pré-eclâmpsia em grávidas com deficiência desses micronutrientes

PALAVRAS-CHAVE

Prevenção; gestante; pré-eclâmpsia e tratamento.

ABSTRACT

Pregnancy is a very important moment in a woman's life, however, it induces complex modifications in its course due to an increase in many health problems, such as preeclampsia. This illness usually occurs in women during their pregnancy time and it concentrates on the surge of hypertension and loses of most of the proteins right after the 20th week of the pregnancy. It happens between 2% and 8% for pregnant. Due to being the third cause of death in the world and the first in Brazil, it requires a lot of importance to take measures and studies in advance of it surges. This study has taken a brief interactive review of the prevention of this disease and the main purpose of it is to identify the most suitable treatments and remedies in an attempt to prevent and to ensure the wellbeing of its patients. In this case, this study has been done based on data of the Web of Science and the Pub Med in which 349 articles were selected and at the end chosen 2, in English and Portuguese, have been selected since 2010 until now, as well as classical references. Although the only precise option for éclampsie is birth itself, more and more people are searching for alternative treatments and prevention, for example, the use of micronutrients, like vitamin D and Calcium. Throughout this work has been seen that the use of its ingredients has been reducing the risk of pré-éclampsie in women with the lack of those micronutrients.

KEYWORDS

Prevention, pregnant, preeclampsia and treatmet.

1 INTRODUÇÃO

A gravidez é um evento único e significativo na vida da mulher, provocando alterações psicológicas, hormonais e físicas que preparam o organismo materno para desenvolver um embrião (PICCININI et.al., 2008).

São modificações complexas e individuais, que variam entre as mulheres, porém em cerca de 10 a 20% das mulheres, a gestação pode ocasionar problemas se enquadrando nas gestações de alto risco, sendo os diagnósticos de diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos as causas mais frequentes (BRASIL, 2010). Internacionalmente as síndromes hipertensivas na gravidez representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade maternas e perinatais complicando aproximadamente cerca de 5 a 10% de todas a gravidezes (MAAGE et.al, 2008; HEUDE et.al, 2012).

São responsáveis por 16% das mortes maternas nos países desenvolvidos, 25% na América Latina e 9% na África e Ásia (BERHAN & ENDESHAW, 2015). As complicações da hipertensão na gravidez são a terceira causa de morte materna, superada apenas por hemorragia e tromboembolismo (ALEXANDER, 2013). No Brasil, a hipertensão na gravidez representa 24% das causas de óbitos maternos (BRASIL, 2014).

Dentre os distúrbios hipertensivos apresentados na gestação, a pré-eclâmpsia é mais recorrente e merece destaque estando presente em 2% a 8% das gestantes (AMORIM, 2017). É caracterizada pela má perfusão placentária e por um processo de doenças sistêmicas que pode envolver múltiplos órgãos podendo ocasionar insuficiência renal, insuficiência cardíaca, edema cerebral e dispneia (JENNIFER et.al., 2011).

A pré- eclampsia é definida como nova hipertensão (pressão arterial sistólica superior a 140 mm Hg e pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg) e substancial proteinúria (> 300 mg em 24 horas) em/ou após 20 semanas de gestação (MAGEE et.al., 2008). Em caso de ausência de proteinúria, deve-se buscar por sintomas, como: cefaleia, turvação visual, dor abdominal, lesão hepática, edema pulmonar e exames laboratoriais alterados, como plaquetopenia (KAHHALE et.al., 2018).

Alguns fatores de risco podem ser determinantes para pré-eclâmpsia que incluem história familiar, predisposição genética, duração da coabitação sexual, tabagismo materno, nuliparidade, idade materna, uso de fertilização in vitro, hipertensão pré-existente, diabetes, doença renal crônica e obesidade (PHIPPS et.al., 2019).

No Brasil, observa-se a incidência de 1,5% para pré-eclâmpsia e 0,6 % para eclâmpsia, nas áreas mais desenvolvidas a prevalência de eclâmpsia foi estimada em 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto que em regiões menos favorecidas esta prevalência se eleva para 8,1% com razão de morte materna correspondente a 22,0% (GIORDANO et.al, 2014).

O único tratamento definitivo para a pré-eclâmpsia é o parto, embora algumas mulheres com pré-eclâmpsia também apresentem um agravamento transitório da doença no período pós-parto. A gestão de mulheres com pré-eclâmpsia almeja minimizar ainda mais as complicações relacionadas a gravidez, evitando a prematuridade desnecessária e maximizando a sobrevida materna e infantil (STEEGERS et.al, 2010). Por isso, cada vez mais a busca por estratégias para prevenção da hipertensão na gestação deve ser buscada (HOFMEYR et.al, 2006).

A prevenção primária da pré-eclâmpsia apesar de controversa tem sido objeto de pesquisa ativa, especialmente com respeito ao uso de agentes anti-inflamatórios e micronutrientes, incluindo suplementos de cálcio, vitamina D e vitaminas antioxidantes, as quais devem ser incluídas nos cuidados pré-natais (KHAING, 2017).

Diante disso, o objetivo do presente artigo é identificar os principais tratamentos medicamentosos para prevenção de pré-eclâmpsia em pacientes ambulatoriais.

2 METODOLOGIA

Com vistas aos objetivos deste estudo, adotou-se a metodologia de revisão sistemática integrativa da literatura, que consiste em realizar uma análise ampla, reunindo estudos já realizados que possam contribuir para discussões sobre a temática estabelecida, possibilitando reflexões do problema estudado. Dessa forma, o presente estudo foi elaborado seguindo as seis etapas recomendadas para a elaboração de uma revisão integrativa de qualidade (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008):

1. Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa;
2. Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão;
3. Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados;
4. Avaliação dos estudos incluídos;
5. Interpretação dos resultados;
6. Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada por dois pesquisadores independentes, de modo a garantir o rigor científico. Para a seleção dos artigos que integrariam a amostra, foi utilizada a bases de dados: Web Of Science e Pubmed.

A seleção dos descritores a serem empregados na busca foi feita considerando a variedade de termos empregados como sinônimos no contexto brasileiro. Dessa forma, foram utilizados como descritores os termos: “prevenção”, “gestante”, “pré-eclâmpsia” e “tratamento” ou em inglês “prevention” and “pregnant” and “preeclampsia” and “treatment” no título.

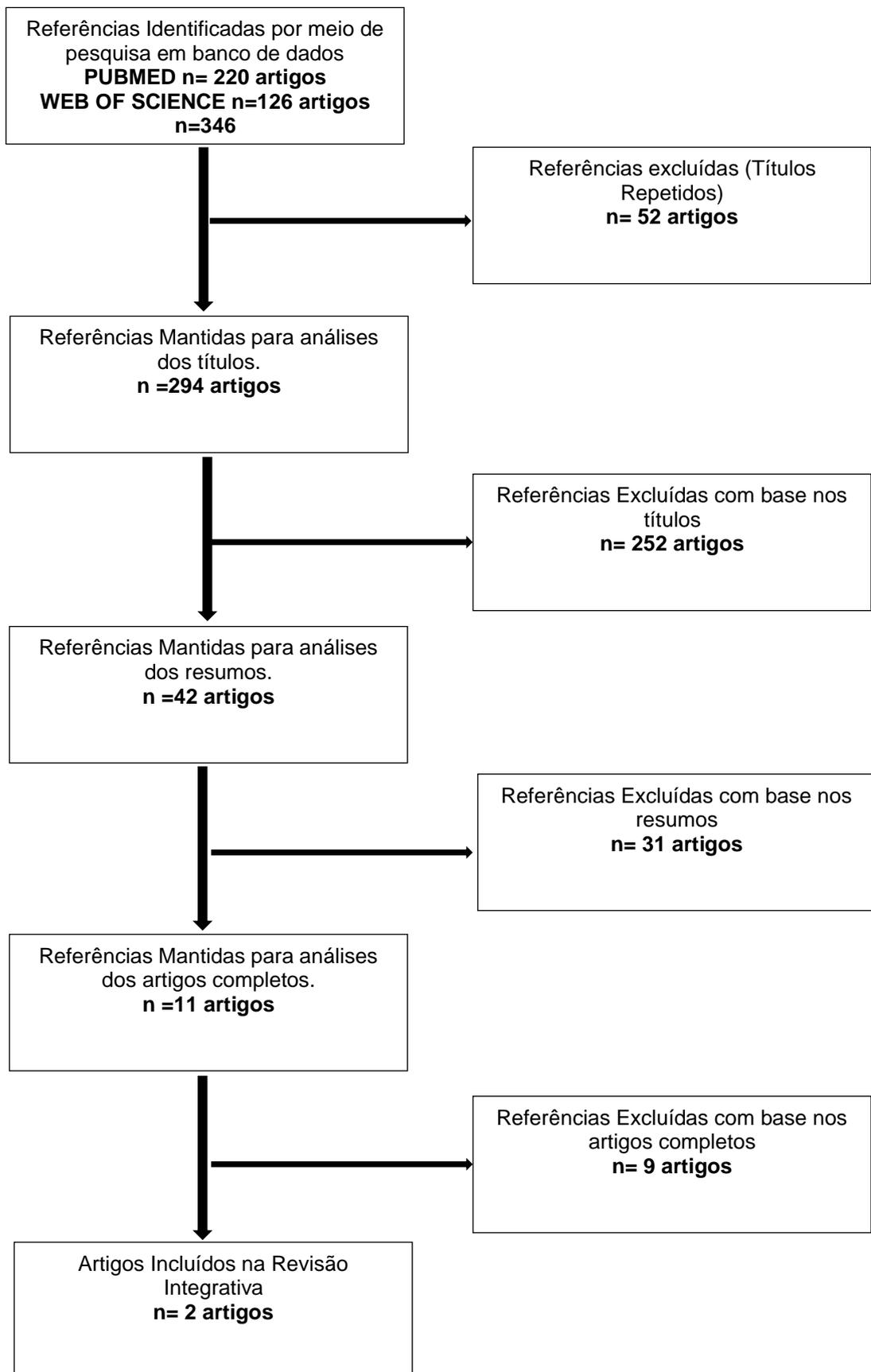
Os critérios de inclusão adotados foram: artigos científicos publicados em língua inglesa ou portuguesa, na íntegra e disponibilizados online; artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020, e que constasse os termos: “prevenção”, “gestante”, “pré-eclâmpsia” e “tratamento” ou em inglês “prevention” and “pregnant” and “preeclampsia” and “treatment” no título.

Os critérios de exclusão adotados foram: artigos científicos não publicados em língua inglesa ou portuguesa, artigos não disponibilizados na íntegra, foram excluídos revisões sistemáticas, metanálises, relato de caso, editoriais, resumos.

Para a etapa de seleção e categorização dos estudos, foi elaborada uma

matriz de catalogação na qual foram organizados os dados referentes a cada estudo. Para a análise, foi feita a leitura na íntegra dos artigos e assim, foi elaborada uma matriz de síntese para apreciação qualitativa das informações contendo: ano de publicação, autores, título do estudo, local de estudo, objetivo, tratamento e os principais resultados encontrados em cada artigo selecionado. Os resultados e a discussão são apresentados de forma descritiva, por meio da exposição dos dados relativos às publicações e da análise de conteúdo desses materiais. O Fluxograma a seguir (FIGURA 1) representa como foram distribuídas as etapas de seleção e filtragem dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de busca e seleção dos artigos.



3 RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 346 artigos potencialmente relevantes. A amostra incluiu 52 registros duplicados, que foram removidos. Após análise dos títulos e dos resumos, 11 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. No total, dois estudos foram incluídos nesta revisão integrativa.

Os estudos presentes nesta revisão integrativa foram realizados em unidades ambulatoriais. Quanto ao ano de publicação, foram recuperados: 1 artigo referente ao ano de 2015 (50%), 1 artigo referente ao ano de 2019 (50%). Os principais achados referentes a cada um dos dois artigos selecionados, conforme descritos na figura 1, encontram-se no quadro 1.

Quadro 1: Artigos selecionados.

ANO	TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES	LOCAL DE ESTUDO	OBJETIVO	TRATAMENTO	PRINCIPAIS RESULTADOS
2015	Calcium supplementation in pregnancy and prevention of hypertensive disorders in elderly women	Azar Aghamohammadi Mandana Zafari	Pacientes ambulatoriais da clínica obstétrica de Imam Hospital Khomeini	O objetivo é avaliar o efeito da suplementação de cálcio durante a gravidez na pré-eclâmpsia em mulheres com mais de 35 anos.	Dentro o grupo de cálcio, as mulheres receberam 1000 mg / dia de cálcio elementar e no grupo placebo elas receberam a mesma forma e cor da droga sem qualquer cálcio elementar.	No estudo, 20 mulheres desenvolveram pré-eclâmpsia. A incidência de pré-eclâmpsia nos 40 indivíduos tratados com suplemento de cálcio foi de 6 (15%), menor do que no grupo placebo: 14 (35%). A incidência de parto prematuro, baixo peso ao nascer, UTIN admissão no grupo placebo foi significativamente maior do que no grupo cálcio. Nenhuma participante de qualquer um dos grupos desenvolveu eclâmpsia.
2019	Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia e Randomized controlled trial	Aisha Mansoor Ali, Abdulaziz Alobaid, Tasnim Nidal Malhis, Ahmad Fawzi Khattab	Clínica pré-natal King Fahad Medical City	Determinar o efeito da suplementação pré-natal de vitamina D3 sobre o risco de pré-eclâmpsia e para explorar o efeito da dose em atingir a vitamina D3 normal.	Suplementação com Vitamina D3	Foi feito um estudo com um grupo utilizando 400UI de vitamina D e o outro utilizando 4000UI e a dose de 4000 UI tiveram significativamente a menor incidência de pré-eclâmpsia e RCIU em comparação com a dose mais baixa que representa a rotina suplementação. Encontramos uma maior incidência de pré-eclâmpsia no grupo de dose de rotina. Eles sugeriram que a suplementação com altas doses a vitamina D3 pode ser um remédio lógico, seguro e confiável.

4 DISCUSSÃO

Na presente revisão integrativa foram selecionados dois artigos que abordavam os tratamentos medicamentosos para prevenção da pré-eclâmpsia, os estudos foram desenvolvidos em unidades ambulatoriais de pré-natal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a sugerir, que gestantes com risco elevado para pré-eclâmpsia e aquelas em áreas com baixa ingestão de cálcio, aderissem a suplementação de 1,5g a 2,0g de cálcio elementar diariamente ainda no pré-natal, da vigésima semana gestacional até o nascimento do bebê (OMS, 2015).

Dentro dos resultados encontrados nos artigos selecionados as idades das pacientes que participaram dos estudos nos chama atenção, no estudo de Aghamohammadi e Zafari, 2015 as pacientes envolvidas tinham idade igual ou acima de 35 anos, alguns estudos demonstram que a idade materna avançada apresenta uma associação com resultados perinatais adversos, bem como risco de certas complicações na gravidez como diabetes gestacional, placenta prévia (GOLDMAN, 2005; JOLLY et.al, 2000), pré-eclâmpsia (JACOBSSON, 2004; OLZAP et.al, 2003), aborto espontâneo (GOLDMAN, 2005), hipertensão induzida pela gravidez (JACOBSSON, 2004) e necessidade de partos cesáreos (HSIEH et.al, 2010).

Essas pacientes em idade materna avançada também têm maior probabilidade de terem sido diagnosticadas com doenças crônicas, como distúrbios hipertensivos e diabetes mellitus, complicando ainda mais a gravidez (JACOBSSON, 2004; GOLDAMAN, 2005; OLZAP et.al, 2003; JOSEPH et.al, 2005; BELL, 2001).

De acordo com o estudo realizado por Aghamohammadi e Zafari, 2015 a incidência de pré-eclâmpsia no grupo placebo foi de 14 (35%) e no grupo que realizou a suplementação com cálcio foi de 6 (15%), o que são significativamente diferentes. Evidências recentes apontam que os micronutrientes podem modificar o sistema imunológico e metabólico durante períodos do desenvolvimento fetal e pós-natal (AMARASEKERA et.al, 2013).

Assim, o baixo nível desses metabólitos poderia aumentar o risco de desregulação dos sistemas citados, além, de estarem associados a incidência de uma ampla variedade de doenças. Entre eles destaca-se a Vitamina D e o Cálcio,

cujos efeitos sobre a gestação e a regulação dos genes poderiam explicar por que eles têm sido relacionados a tantos benefícios para a saúde ao longo da vida (AMARASEKERA et.al, 2013; ARASH et.al, 2012)

Uma meta-análise realizada por Khaing et.al, 2017 indicou que o cálcio reduziu significativamente o risco de pré-eclâmpsia em 51% quando utilizado como profilaxia comparando com o placebo.

Hofmeyer et. al, 2006 demonstraram que a baixa ingestão de cálcio está associada ao maior risco de pré-eclâmpsia. O cálcio atua no controle da liberação do hormônio da paratireóide, consequentemente na liberação da renina, e na concentração dos níveis de cálcio intracelular no músculo liso vascular. Assim, a baixa ingestão desse suplemento causa PTH- paratormônio e renina aumentadas, gerando vasoconstrição e hipertensão (AGHAMOHAMMADI & ZAFARI, 2015).

No estudo realizado por Ali et.al., 2018 as pacientes que receberam a dose de 4000 UI teve a menor incidência de pré-eclâmpsia em comparação com a dose mais baixa de 400UI dia. Os níveis séricos maternos para vitamina D também tem sido associado ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia (MULLIGAN et.al, 2010). A vitamina D estimula a reação imunológica na decídua basal, ajudando na função placentária saudável (TAMBLYN et.al, 2015). Uma redução nos níveis de vitamina D aumenta a atividade de citocinas do tipo Th-1, o que pode favorecer o surgimento desse distúrbio hipertensivo (SAMIMI et.al, 2015).

A deficiência de vitamina D é apontada como um problema de saúde pública em muitos países, e as gestantes têm sido identificadas como um grupo de alto risco, em quem a prevalência de vitamina D oscila entre 20-40% (MULLIGAN et.al, 2010). Essa deficiência também está relacionada com alterações no metabolismo do cálcio, à nível materno e fetal, onde destacam-se a hipocalcemia neonatal, tetania neo-natal, podendo ainda afetar o crescimento fetal através do efeito na homeostase do cálcio como também causar osteomalácia materna (BURRIS et al., 2012).

Existem estudos que relatam outros medicamentos utilizados na prevenção da pré-eclampsia, alguns deles são vitamina C e E (ROBERTS & COOPER, 2001), diuréticos (GIFFORD et.al, 2000) e aspirina (DULEY et.al, 2007). Segundo estudo realizado por Duley et.al, 2007 a aspirina não apresenta resultados conclusivos em pacientes com baixo risco de pré-eclampsia, mas em pacientes com alto risco pode trazer benefícios ao tratamento. CHURCHILL et.al, 2007 relatam que antioxidantes e diúreticos, não possuem evidências suficientes para fornecer conclusões confiáveis sobre seus efeitos na prevenção da pré-eclampsia.

5. CONCLUSÃO

Por meio da nossa revisão integrativa foi possível observar que o uso de vitamina D e cálcio reduzem o risco de pré-eclâmpsia em gestantes com deficiência desses micronutrientes, além de ser uma intervenção econômica e segura. Para tanto, é importante a realização de políticas públicas voltadas para os cuidados durante a gestação e investimentos na realização do acompanhamento pré-natal, o qual traz benefícios para saúde materna e neonatal, favorecendo também a redução de custos ao governo.

Diante do tema abordado sugere-se que outros estudos sobre o mesmo sejam desenvolvidos, devido a escassez de artigos encontrados e pouca divulgação sobre prevenção da pré-eclâmpsia.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, J ; WILSON, K. Hypertensive Emergencies of Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2013;40(1):89-101. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466139/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

ALI, A. M; ALOBAID,A; MALHIS, T.N.; KHALTAB,A.F. Efeito da suplementação de vitamina D3 na gravidez sobre o risco de pré-eclampsia - ensaio clínico randomizado. *Pub Med.gov*. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550150/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

AMARASEKERA, M; PRESCOTT , SL; PALMER, SL. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31:175 (82). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/256927642_Nutrition_in_early_life_immune-programming_and_allergies_The_role_of_Epigenetics. Acesso em: 18 Out.. 2020.

AGHAMOHAMMADI , Azar ; ZAFARI, Mandana. Calcium supplementation in pregnancy and prevention of hypertensive disorders in elderly women. *ScienceAsia*. 2015. Disponível em: http://www.scienceasia.org/2015.41.n4/scias41_259.pdf. Acesso em: 18 Out.. 2020.

AMARASEKERA, M; PRESCOTT, SL; PALMER, SL. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;13:175 (82). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053699/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

AMORIM, Fernanda Cláudia Miranda ; NEVES, Ana Caroline do Nascimento ; MOREIRA, Fabrisio de Sousa ; OLIVEIRA, Adélia Dalva da Silva; NERY, Inez Sampaio. Perfil de gestantes com pré-eclampsia. 2017. *Revol- Rev Enferm UFPE Online, Recife*, 11(4):1574-83, abr., 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/josue/Downloads/15225-38014-1-PB.pdf>. Acesso em: 18 Out. 2020.

ARASH, Hossein-nezhad; MICHAEL, F. Holick. Otimizar a ingestão alimentar de vitamina D: uma perspectiva epigenética. *Pub Med. Gov*. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075936/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

BELL, JS. Can obstetric complications explain the high levels of obstetric interventions and maternity service use among older women? A retrospective analysis of routinely collected data. *BJOG*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11563459/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

BERHAN, Endeshaw G. Maternal mortality predictors in women with hypertensive disorders of pregnancy: A retrospective cohort study. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 2015;25(1):89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4337086/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Humanização do parto e do nascimento / Ministério da Saúde. Universidade Estadual do Ceará. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 465 p.: il. – (Cadernos HumanizaSUS; v. 4). 467 p. Disponível em: http://www.redehumanizasus.net/sites/default/files/caderno_humanizasus_v4_humanizacao_parto.pdf. Acesso em: 18 Out. 2020.

BRASIL. Gestação de alto risco. Ministério da Saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010. 304 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 18 Out. 2020.

BURRIS, H.H.; RIFAS-SHIMAN, S.L.; KLEINMAN, K.; LITONJUA, A.A.; HUH, S.Y.; RICH-EDWARDS, J.W.; GILLMAN, M.W. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.*, v. 207, n. 3, p. 18220 (12). Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717271/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

CHURCHILL, G. D. G; BEEVERS, S; MEHER S. ; RHODES, C. Diuretics for preventing pre-eclampsia,. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253507/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

CLEARY-GOLDMAN, J. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005, 105(5):983–990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863534/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

DULEY, L; HENDERSON-SMART, DJ; MEHER, S; KING, JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(02):CD004659 . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443552/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

GIFFORD, RW ; AUGUST, PA , CUNNINGHAM, G et al. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 183, no. 1, pp. S1–S22, 2000. Disponível em: <http://www.vidya.com/pdfs/1026preg.pdf>. Acesso em: 22. Nov .2020.

GIORDANO, JC; PARPINELLI, MA; CECATTI, JG; HADDAD, SM; COSTA, ML; SURITA, FG; PINTO E SILVA, JL; SOUSA, MH. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One*. 2014; 9(5):e97401. Disponível em: <https://translate.google.com/translate?hl=pt-PT&sl=en&u=https://journals.plos.org/plosone/article/figure%3Fid%3D10.1371/journal.pone.0097401.t001&prev=search&pto=aue>. Acesso em: 18 Out. 2020.

GOMES, Caroline de Barros ; MALTA, Máira Barreto; CORRENTE, José Eduardo ; , BENÍCIO, Maria Helena; , CARVALHES, Maria Antonieta de Barros Leite. Alta prevalência de inadequação da ingestão dietética de cálcio e vitamina D em duas coortes de gestantes. *Caderno de Saúde Pública* 32. Scielo. Disponível em: <https://scielosp.org/article/csp/2016.v32n12/e00127815/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

HEUDE, B; THIÉBAUGEORGES, O; GOUA, V; FORHAN, A; KAMINSKI, M; FOLIGUET, B. Pre-Pregnancy Body Mass Index and Weight Gain During Pregnancy: Relations with Gestational Diabetes and Hypertension, and Birth Outcomes. *Maternal and Child Health Journal*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258962/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

HOFMEYR, G. J.; ATALLAH, A. N.; DULEY, L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Ver.*, v. 19, n. 3, 2006. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/02/CD001059.pdf>. Acesso em: 18 Out. 2020.

HOFMEYR, GJ ; ATALLAH , AN; DULEY, L. Suplementação de cálcio durante a gravidez para prevenir distúrbios hipertensivos e problemas relacionados. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001059.pub5/epdf/standandem> . Acesso em: 18 Out. 2020.

HOLLIS BW, JOHNSON D, HULSEY TC, EBELING M, WAGNER CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res : the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011;26(10):2341e57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21706518/>. Acesso em: 18 Out.. 2020.

HSIEH, TT; LIOU, JD; HSU , JJ; LO, LM; CHEN, SF; HUNG TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010, 148:21(26). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773110/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

JACOBSSON, B. Advanced Maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004. 104(4):727–733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458893/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

JENNIFER, U.; CARBONNEL, M; PICONNE, O.; ASMAR, R.; AYOUBI, J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management*. 2011. Disponível em: <file:///C:/Users/josue/Downloads/jennifer%202011%20referencia.pdf>. Acesso em: 18 Out. 2020.

JOLLY, M; SEBIRE, N; HARRIS, J; ROBINSON S, REGAN L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reproduction*. 2000,(15) :2433–2437. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11056148/>. Acesso em : 18 Out. 2020.

JOSEPH, KS; ALLEN, AC; DODDS, L; TURNER, LA; SCOTT, H; LISTON, R. The Perinatal effects of delayed childbearing. *Obstet Gynecol*. 2005. 105(6):1410–1418. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15932837/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

KAHHALE1, S.; PULCINELI, R. V. ; ZUGAIB, M. Pré-eclampsia. Rev Med. 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/josue/Downloads/kahhale.pdf>. Acesso em: 18 Out. 2020.

KHAING, W.; SAKDA, A. V.; VISASIRI, T.; ORAWIN, V.; RATTANASIRI, S.; MCEVOY, M.; JOHN ATTIA, J. ; THAKKINSTIAN, A. . Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Nutrients. 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/josue/Downloads/khaing2017%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/josue/Downloads/khaing2017%20(1).pdf). Acesso em: 18 Out. 2020.

MAGEE, L. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology. Canada, v. 30, n. 3, p. S1-S2, 2008. Disponível em: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30588-0/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30588-0/fulltext). Acesso em: 18 Out. 2020.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto e contexto: enfermagem, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008.

MULLIGAN, M.L.; FELTON, S.K. ; AMYE RIEK; BERNAL-MIZRACHI, C. Implicações da deficiência de vitamina D na gravidez e lactação. Pubmed.gov .2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846050/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

OZALP, S; TANIR, HM; SENER, T; YAZA, S; KESKIN, AE. Health risks for early childbearing. Arch Gynecol Obstet. 2003, 268(3):172–174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942245/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

PICCININI, Cesar Augusto; LOPES, Rita Sobreira; GOMES, Aline Grill; DE NARDI, Tatiana. Gestação e a constituição da maternidade. Psicol. estud. [online]. 2008, vol.13, n.1, pp.63-72. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-73722008000100008&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 18 Out. 2020.

PHIPPS, E. A. ; THADHANI, R.; BENZING, T.; KARUMANCHI., S. A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nature Reviews. 2019. Disponível em: <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgxwKjdtDSwkHNMHTgqMmjPBTrCJJ?projector=1&messagePartId=0.4>. Acesso em: 18 Out. 2019.

QIAN, LEI; WANG, HONGYOU; WU, FENGHUI; LI, MING; CHEN, WEI; LIANZHENG, LV. A vitamina D3 altera a sinalização do receptor Toll-like 4 em monócitos de mulheres grávidas com risco de pré-eclâmpsia. Int J Clin Exp Med 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770399/>. Acesso em: 18 Out. 2020.

ROBERTS, JM; COOPER, D. W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. The Lancet, vol. 357, no. 9249, pp. 53–56, 2001. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)03577-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)03577-7/fulltext). Acesso em: 18 Out. 2020.

SAMIMI, M.; KASHI, M.; FOROOZANFARD, F.; KARAMALI, M.; BAHMANI, F. Os efeitos da vitamina D mais suplementação de cálcio nos perfis metabólicos, biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo e resultados da gravidez em mulheres grávidas com risco de pré-eclâmpsia. 2015. Pub Med .gov. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467311/>. Acesso: 18 Out.. 2020.

STEEGERS, EA; VON, DADELSZEN P; DUVEKOT, JJ; PIJNENBORG, R. Pre-eclampsia. Lancet, 2010, 21;376 (9741):631–44. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032014001000461. Acesso em: 18 Out. 2020.

TAMBLYN , JA; HEWISON , M; WAGNER, CL; BULMER, JN; KILBY, MD. Papel imunológico da vitamina D na interface materno-fetal. 2015.PubMed.gov. Disponível em: <https://translate.google.com/translate?hl=pt-PT&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663707/&prev=search&pto=aue>. Acesso em: 18 Out.. 2020.

WORLD Health Organization. Guideline: calcium supplementation in pregnant women. Disponível em: [http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1). Acesso em: 18 Out. 2020.