



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE-ESCOLA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM
SAÚDE PERINATAL



MARIANA DESERBELLES CARDONA

**NUTRIENTES ENVOLVIDOS NA PREVENÇÃO E CONTROLE DAS
SÍNDROMES HIPERTENSIVAS DA GRAVIDEZ: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

RIO DE JANEIRO

2014

MARIANA DESERBELLES CARDONA

Nutrientes envolvidos na prevenção e controle das síndromes hipertensivas da gravidez: uma revisão da literatura

Monografia de conclusão ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Perinatal da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Residente Multiprofissional com ênfase em Nutrição na Saúde Perinatal.

RIO DE JANEIRO

2014

Cardona, Mariana Deserbelles.

Nutrientes envolvidos na prevenção e controle das síndromes hipertensivas da gravidez: uma revisão da literatura / Mariana Deserbelles Cardona – Registro: 2014. 41f.

Orientadoras: Ana Paula Vieira dos Santos Esteves e Neuza dos Anjos Sampaio

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Multiprofissional em Saúde Perinatal) – Maternidade Escola – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.

1. Síndromes Hipertensivas da Gestação. 2. Nutrição. I. Cardona, Mariana. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. III. Nutrientes envolvidos na prevenção e controle das síndromes hipertensivas da gravidez: uma revisão da literatura



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE-ESCOLA



Nutrientes envolvidos na prevenção e controle das síndromes hipertensivas da gravidez: uma revisão da literatura

Mariana Deserbelles Cardona

Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

Neuza dos Anjos Sampaio

Monografia apresentada ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Perinatal da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Residente Multiprofissional com ênfase em Nutrição na Saúde Perinatal.

Aprovada por:

Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

Neuza dos Anjos Sampaio

Cláudia Saunders

AGRADECIMENTO

À Vida por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro e Maternidade Escola, seu corpo docente, direção e administração que proporcionaram a janela de onde hoje vislumbro um horizonte superior e infinito de oportunidades.

Às minhas orientadoras Ana Paula Vieira dos Santos e Neuza dos Anjos pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a Cláudia Saunders pelo suporte, pelas suas correções e incentivos.

Aos amigos, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação.

Ao meu querido Pai, que apesar de todas as dificuldades que passamos juntos, me fortaleceu e incentivou a sempre seguir em frente.

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

1. Introdução.....	8
1.1. Fisiopatologia das Síndromes Hipertensivas da gravidez.....	9
1.2. Consequências para gestantes e conceptos.....	11
1.3. O papel dos nutrientes nas Síndromes Hipertensivas da Gravidez	12
1.4. Abordagens dietéticas para o controle da hipertensão.....	15
1.5. Objetivo	16
1.6. Objetivos específicos.....	16
1.7. Justificativa	16
2. Material e Métodos	17
3. Resultados e Discussão	20
4. Conclusão	30
4.1. Cálcio	30
4.2. Ácido Alfa-linolênico	30
4.3. Antioxidantes	31
4.4.Plano alimentar para Gestantes com Síndromes Hipertensivas da Gravidez	32

RESUMO

Introdução: os distúrbios hipertensivos são uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatal e materna e o problema clínico mais comum encontrado durante a gestação. **Objetivo:** investigar na literatura científica disponível a eficácia da suplementação de Cálcio, ácido alfa-linolênico e vitaminas C e E na prevenção e controle de síndromes hipertensivas durante a gestação. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa onde os estudos foram selecionados nas bases de dados BVS (Medline, Lilacs e Bireme), Sciencedirect e Scielo, primeiramente pela combinação de palavras-chaves, pela leitura de títulos e resumos e finalmente pela leitura na íntegra dos artigos no publicados entre 2007 a 2013. Foram incluídos estudos de intervenção (ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte) e estudo de revisão sistemática de estudos de intervenção contendo dados originais de efeitos da suplementação de cálcio, ômega 3 e vitaminas C e E (isolados ou em conjunto). **Resultados:** o cálcio apresentou redução do risco para pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, porém seu efeito foi mais marcante em gestantes com ingestão habitual de cálcio baixa e de alto risco. O ácido graxo alfa-linolênico não possui efeito preventivo para síndromes hipertensivas porém atua como fator de proteção para prevenção da prematuridade e baixo peso ao nascer. As vitaminas C e E não possuem nenhuma evidência estatística significativa na prevenção e controle da pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional. **Conclusão:** o cálcio deve ser estimulado a ser consumindo no mínimo 1g/dia por todas as gestantes. Os outros nutrientes, até o momento, não apresentam evidências conclusivas na prevenção de síndromes hipertensivas. Todas as gestantes devem ser estimuladas a alcançar a ingestão diária dos nutrientes por um plano alimentar balanceado dentro das recomendações dietéticas específicas de cada nutriente, estando a suplementação indicada apenas nos casos de ingestão inferior ao recomendado.

Termos de indexação: síndromes hipertensivas da gravidez, pré-eclâmpsia, resultados obstétricos, resultados neonatais, intervenção nutricional, cálcio, ácido alfa-linolênico, ômega 3, antioxidantes, ácido ascórbico, alfa-tocoferol.

ABSTRACT

Introduction: hypertensive disorders are a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality and the most common clinical problem encountered during pregnancy. **Objective:** To investigate in the available scientific literature the efficacy of calcium supplementation, alpha-linolenic acid and vitamins C and E the prevention and control of hypertensive disorders during pregnancy. **Methods:** This is a narrative review where the studies were selected in the BVS databases (Medline, Lilacs and Bireme), ScienceDirect and Scielo, first by a combination of keywords, by reading titles and abstracts and finally by full reading of the articles published between 2007 to 2013 Intervention studies (randomized controlled trials and cohort studies) and systematic review of intervention studies containing original data of effects of calcium supplementation, omega 3 and vitamins C and E (individually or together) were included. **Results:** calcium decreased the risk for preeclampsia and gestational hypertension, but its effect was more marked in women with low calcium habitual intake and high risk. The alpha-linolenic fatty acid has no preventive effect for hypertensive disorders but acts as a protective factor for prevention of prematurity and low birth weight. Vitamins C and E have no significant statistical evidence in the prevention and control of preeclampsia and gestational hypertension. **Conclusion:** calcium should be encouraged to be consuming at least 1g/day for all pregnant women. The other nutrients have no conclusive evidence in preventing hypertensive disorders. All pregnant women should be encouraged to reach the daily intake of nutrients in a balanced eating plan within specific dietary recommendations for each nutrient, with indicated supplementation only in cases of intake below the recommended.

Index terms: gestational hypertension, preeclampsia, obstetric outcomes, neonatal outcomes, intervention, calcium, alpha linolenic acid, omega 3, antioxidants, ascorbic acid, alpha-tocopherol.

1. INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas da gravidez (SHG) são uma importante causa de mortalidade e morbidade perinatal e materna. Entre os distúrbios hipertensivos que complicam a gravidez, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia se destacam como as principais causas (WHO, 2011).

No Brasil, 22% das mortes maternas são ocasionadas por Hipertensão durante a gravidez (SVS/MS, 2013). Na África e na Ásia, quase 10% de todas as mortes maternas estão associadas com SHG, enquanto que 25% das mortes maternas na América Latina têm sido associadas com essas complicações (Stegers *et al.*, 2010). Nos Estados Unidos as taxas de ocorrência de pré-eclâmpsia tiveram aumento de 2,4% entre 1987 e 1988 para 2,9% entre 2003 e 2004 (Wallis *et al.*, 2008). As taxas de pré-eclâmpsia também estão sujeitas a variação sazonal e regional, por exemplo, na Finlândia, as mulheres nas regiões do Norte têm um risco duas vezes maior de pré-eclâmpsia em comparação com as mulheres em regiões do sul (Kaaaja *et al.*, 2005). Em um estudo realizado por Bezerra *et al.* (2005) sobre mortalidade materna em uma maternidade-escola de Fortaleza, no período de 1981 a 2003, se observou que 41,2% dos óbitos maternos foram em decorrência de complicações hipertensivas.

Gestantes com início precoce de pré-eclâmpsia (antes de 34 semanas) têm risco quatro vezes maior de natimortalidade na próxima gestação, enquanto que mulheres com início tardio de pré-eclâmpsia não têm risco elevado de morte fetal subsequente (Mbah *et al.*, 2010). As taxas de mortalidade materna são 24 vezes maiores quando o início de pré-eclâmpsia ocorre antes de 28 semanas, comparadas com as de início próximo do nascimento a termo e bebês pré-termos de mães com pré-eclâmpsia são significativamente menores quando comparados com pré-termos de gestações sem pré-eclâmpsia (Hutcheon *et al.*, 2011). Estudos de morfologia hemodinâmicos e placentários também sugerem que mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia precocemente (20-22 semanas) têm alta resistência vascular e baixo débito cardíaco, enquanto que as que desenvolvem pré-eclâmpsia após 34 semanas têm baixa resistência vascular entre a 20^a e 22^a semanas (Egbor *et al.*, 2006).

A maioria das mortes devido à pré-eclâmpsia e eclâmpsia são evitáveis através da prestação de cuidados eficazes em tempo útil para as mulheres que apresentam estas complicações e, dentro deste cenário, a intervenção nutricional tem ganho

destaque. Aperfeiçoar os cuidados de saúde para prevenir e tratar as mulheres com síndromes hipertensivas é um passo necessário para melhorar a saúde das gestantes, um dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, o qual se baseia em reduzir em 75% a taxa de mortalidade materna e alcançar, até 2015, o acesso universal à saúde reprodutiva (WHO, 2010).

1.1. Classificação das Síndromes Hipertensivas da gravidez

Em uma gestação onde há o desenvolvimento de SHG ocorrem alterações específicas no sistema de prostraglandinas (prostaciclina e tromboxano), que são formadas a partir do ácido araquidônico. Há predominância da síntese de tromboxano (TX₂), que é vasoconstrictor e redução da produção de prostaciclina (PC₂) que é vasodilatadora e antiagregante plaquetária, o que gera a perda da refratariedade vascular à angiotensina, vasoespasmo e diminuição do volume plasmático intravascular (Saunders, 2010, p. 173).

Definições e Classificações das SHG segundo o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (2012):

Definições:

Hipertensão Arterial (HÁ): definida pela presença de pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mm Hg baseada na média de pelo menos duas medidas. Deve ser mensurada com a gestante sentada, com o braço no mesmo nível do coração e com um manguito de tamanho apropriado.

Proteinúria: excreção de 0,3g de proteínas ou mais em urina de 24 horas, ou 1+ ou mais na fita em duas ocasiões, em uma determinação de amostra única sem evidência de infecção. Devido à discrepância entre a proteinúria de amostra única e a proteinúria de 24 horas na pré-eclâmpsia, o diagnóstico deve ser baseado em exame de urina de 24 horas.

Plaquetopenia: Menos de 100.000/mm³, com maior gravidade quando menor que 50.000/mm³.

Elevação de enzimas hepáticas: Aspartato aminotransferase (AST) ou Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) e Alanina aminotransferase (ALT) ou Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) >60U/L, e Desidrogenase láctica (DHL) >600U/L.

Classificações:

I. Hipertensão Crônica (HC): observada antes da gravidez, ou antes de 20 semanas de gestação, ou diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez e não se resolve até 12 semanas após o parto.

II. Pré-eclâmpsia (PE): hipertensão que ocorre após 20 semanas de gestação (ou antes, em casos de doença trofoblástica gestacional ou hidrúpsia fetal) acompanhada de proteinúria, com desaparecimento até 12 semanas pós-parto. Na ausência de proteinúria, a suspeita se fortalece quando o aumento da pressão aparece acompanhado por cefaleia, distúrbios visuais, dor abdominal, plaquetopenia e aumento de enzimas hepáticas.

II.a. PE leve: PA \geq 140 x 90 mm Hg e < 160 x 110 mmHg (2 aferições com intervalo de 4 horas) e proteinúria \geq 300 mg/24h.

II.b. PE grave (2ou mais dos seguintes critérios): PA diastólica \geq 110 mmHg, proteinúria \geq 2g em 24 horas ou 2+ em fita urinária, oligúria (< 500 ml/dia ou 25 ml/hora), níveis séricos de creatina > 1,2 mg/L, sinais de encefalopatia hipertensiva (cefaléia e distúrbios visuais), dor epigástrica ou no hipocôndrio direito, evidência clínica ou laboratorial de coagulopatia, plaquetopenia, aumento de enzimas hepáticas ou de bilirrubinas e presença de esquizócitos em esfregaço de sangue periférico.

Outros sinais que podem sugerir o diagnóstico são: acidente vascular cerebral, sinais de insuficiência cardíaca ou cianose, presença de RCIU (restrito crescimento intrauterino) e/ou oligodramnia.

II.c. PE superajuntada ou sobreposta à hipertensão crônica: desenvolvimento de pré-eclâmpsia em gestantes com hipertensão crônica ou doença renal. Nessas gestantes, essa condição agrava-se e a proteinúria surge ou piora após a 20^a semana de gravidez. Pode surgir trombocitopenia e ocorrer aumento nas enzimas hepáticas.

III. Hipertensão gestacional (HG) sem proteinúria: como a proteinúria pode aparecer tardiamente, o diagnóstico será retrospectivo, sendo necessário afastar pré-eclâmpsia.

(1) hipertensão transitória da gravidez: a pressão retorna ao normal até 12 semanas após o parto (diagnóstico retrospectivo) ou

(2) hipertensão crônica: a elevação da pressão arterial persiste além de 12 semanas após o parto.

IV. Hipertensão crônica (HC): PA > 140x 90 mm Hg antes da gestação ou diagnóstico feito até 20 semanas e persistente após 12 semanas pós-parto.

III. Eclâmpsia (E): convulsões tônico-clônicas generalizadas ou coma sem serem atribuídas a outras causas.

V. Síndrome HELLP: Forma grave de PE caracterizada por hemólise, elevação das enzimas hepáticas (apenas um ou dois presentes: DHL \geq 600 UI/l e/ou bilirrubina \geq 1,2mg/dl e/ou esquizócitos; TGO \geq 70 UI/l e plaquetas \leq 100000/mm³).

O edema ocorre com muita frequência em gestantes e por isso não deve ser usado como discriminador neste esquema de classificação.

Os mecanismos patogênicos ligados à PE ainda precisam ser elucidados, no entanto sabe-se que a má adaptação imunológica, desenvolvimento placentário e invasão trofoblástica inadequados, isquemia placentária, estresse oxidativo e trombose representam fatores-chave para o desenvolvimento da doença. Além disso, fatores genéticos podem estar envolvidos nestas alterações patogênicas que ocorrem nas síndromes hipertensivas da gravidez (Williams & Broughton, 2011).

A hipótese de má adaptação imunológica da PE prevê que o sistema imune materno não tolera o feto semialogênico (ou seja, possui metade do material genético igual ao materno e metade distinto - o de origem paterna). Durante a gravidez, o sistema imune materno está em contato direto com as células e tecidos do feto. Portanto, existem mecanismos específicos envolvidos na modulação do sistema imune materno para prevenir a rejeição do feto. As mulheres com gestações saudáveis apresentam um tipo de resposta imunitária chamada Th2 (linfócito T-helper tipo 2), enquanto que uma resposta do tipo Th1 (linfócito T-helper tipo 1) é incompatível com

uma gravidez bem sucedida e está relacionada com o desenvolvimento de PE (Vianna *et al.*, 2007). O antígeno leucocitário humano G (HLA-G) é predominantemente expresso na interface fetal e materna e desempenha um papel importante durante a implantação e aceitação materna do feto, e quando a transcrição desta proteína é alterada, conforme demonstrado em alguns estudos, há alteração da implantação da placenta e aborto (Hviid, 2006).

1.2. Consequências das SHG para gestantes e conceptos

Na gestante podem ocorrer alterações multisistêmicas, dentre estas: hematológicas (trombocitopenia), renais (edema e isquemia dos glomérulos, aumento da creatinina e ácido úrico séricos), hepáticas, cerebrais (edema, hiperemia, anemia focal, trombose), pulmonares (edema pulmonar, insuficiência cardiorrespiratória), oftalmológicas (diplopia, visão turva) e uteroplacentárias (ausência ou reduzida invasão trofoblástica). Como consequências para o feto se tem o restrito crescimento uterino (RCIU), sofrimento fetal, prematuridade, menor índice APGAR e ocorrência de parto cesárea (Saunders *et al.*, 2010, p. 175; Neme, 1998).

As causas que têm sido apontadas na patogênese da pré-eclâmpsia também são fortes fatores de risco para o desenvolvimento posterior de doenças cardiovasculares, incluindo resistência à insulina, diabetes melitus (DM), obesidade, hipertensão arterial crônica, inflamação sistêmica e doença renal. Assim, os fatores de risco comuns, em vez de uma relação causal poderiam explicar as associações aparentes entre pré-eclâmpsia e doenças cardiovasculares no futuro (Valdiviezo *et al.*, 2012).

Magnussen *et al.* (2009) realizou um estudo de coorte retrospectivo que forneceu evidências sugerindo que as mulheres que possuíam índice de massa corporal mais elevado, elevada pressão arterial (PA), perfil lipídico desfavorável e DM tinham maior risco para o desenvolvimento de de pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional, especialmente aquelas com doença recorrente. Uma meta-análise de estudos prospectivos (Wang *et al.*, 2013) avaliou o efeito da adiposidade materna sobre a pré-eclâmpsia e mostrou que o sobrepeso e obesidade pré-gestacional estão associados com aumento do risco de pré-eclâmpsia em nulíparas e múltiparas. Verificou-se também que e a adiposidade materna é um fator de risco independente para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Estes resultados sugerem que esta

população pode se beneficiar de intervenção precoce para prevenir doenças cardiovasculares.

1.3. O papel dos nutrientes nas Síndromes Hipertensivas da Gravidez

1.3.1. Cálcio

A suplementação de cálcio tem sido apontada como de efeito positivo na prevenção de SHG (Bakker *et al.*, 2011; Hofmeyr *et al.*, 2011; Kumar *et al.*, 2009). Acredita-se que o baixo consumo de cálcio pode ocasionar aumento da pressão por esta condição estimular uma maior liberação do hormônio paratireoidiano e/ou renina que aumentam a concentração intracelular de cálcio nas células da musculatura lisa, o que ocasiona maior vasoconstrição (Belizan *et al.*, 1988). Uma possível explicação ao modo de ação da suplementação de cálcio é a redução da liberação do hormônio paratireoidiano e conseqüentemente a diminuição das concentrações intracelulares de cálcio na musculatura lisa, reduzindo a vasoconstrição e promovendo vasodilatação. Desta forma a suplementação de cálcio também reduz a contratilidade da musculatura lisa uterina e previne o trabalho de parto prematuro e suas complicações.

De acordo com documento publicado recentemente sobre desordens hipertensivas da gestação (WHO, 2011) a suplementação de Cálcio durante a gestação (1,5 a 2 g de cálcio elementar / dia) é recomendada para a prevenção de pré-eclâmpsia em todas as mulheres.

1.3.2. Ácido graxo alfa-linolênico (ômega 3)

O uso de suplementos de óleo de peixe durante a 2^o metade da gestação tem sido proposto como uma possível estratégia para prevenir a pré – eclâmpsia, parto prematuro, aumentar o peso ao nascer, tratamento para depressão pós-parto e melhora do desenvolvimento visual e cognitivo infantil.

As hipóteses de que o óleo de peixe pode prevenir ou melhorar essas condições foram percebidas a partir de observações populacionais. Os altos pesos ao nascer e gravidez de longa duração foram inicialmente observados na comunidade das Ilhas Faroé (Dinamarca), onde o consumo de peixes é alto e levou a sugestão de que o

ácido graxo alfa-linolênico (AGAL) poderia prevenir o parto prematuro e assim, aumentar o peso ao nascer (Olsen *et. al*, 1986). O peso alto ao nascer para a idade gestacional observado nesta população levou à sugestão de que o AGAL também poderia aumentar o crescimento fetal.

Mecanismo de ação do AGAL: os óleos marinhos são uma rica fonte de ácidos graxos poli-insaturados da série 3, de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA). Estes ácidos graxos são precursores das prostaglandinas da série 3 e tem sido utilizados para modular os efeitos inflamatórios e vasculares. Sabe-se que a pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional estão associadas com vasoconstrição e dano endotelial, desta forma é plausível que estes ácidos graxos possam regular estas respostas através de concorrência direta com o precursor do tromboxano A₂, o ácido araquidônico. Este mecanismo também tem sido postulado para explicar as propriedades hipotensoras no tratamento com óleo de peixe em indivíduos normotensos e hipertensos. O AGAL pode prolongar o parto de 2 formas: retardando o início do trabalho de parto e o amadurecimento cervical pela inibição da produção de prostaglandinas da série 2 e relaxando o miométrio através do aumento da produção de prostaglandina da série 3 (Djousse *et al.*, 2006).

Oken *et al.* (2007) verificou associações durante o 1º trimestre gestacional entre a ingestão de cálcio, ácidos graxos linolênico (n-3) e linoléico (n-6), ácidos graxos trans, magnésio, ácido fólico e vitaminas C, D, e E, com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (PE) e hipertensão gestacional (HG). Foram feitos 3 grupos: gestante com pressão normal (90%), com hipertensão gestacional (7%) e com pré-eclâmpsia (3%) de um total de 1718 gestantes. As gestantes com maior consumo de cálcio e DHA + EPA foram as dos grupos com pressão normal e hipertensão gestacional (Cálcio: 1,3 e 1,32 g/dia; EPA+DHA: 184 e 185 mg/dia, respectivamente) enquanto que os menores valores foram encontrados no grupo com pré-eclâmpsia (Cálcio: 1,27 g/dia e DHA+EPA: 145 mg/dia).

Encontrou-se um risco menor de desenvolvimento da PE nas gestantes com maior ingestão dos ácidos graxos docosahexaenóico e eicosapentaenóico (odds ratio [OR] 0,84, intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,69-1,03 por 100 mg / dia) e peixe (OR 0,91, IC de 95% : 0,75-1,09 por porção/ dia), porém não foi observado menor risco de HG ou PE com uma maior ingestão de cálcio, vitamina C, D e E, magnésio e folato, ou com menor ingestão de n-6 e ácidos graxos trans.

1.3.3. Antioxidantes (ácido ascórbico e alfa-tocoferol)

O estresse oxidativo tem sido sugerido como mecanismo patogênico que leva às complicações das SHG. A suplementação de mulheres com risco de desenvolver pré-eclâmpsia com antioxidantes pode impedir a doença ou atenuar sua gravidade.

O estresse oxidativo e a peroxidação lipídica placentária acompanham complicações como a ocorrência da disfunção celular nos vasos sanguíneos em mulheres com síndromes hipertensivas da gestação. Antioxidantes podem ser importantes para a prevenção da peroxidação lipídica e hipoteticamente na prevenção da pré-eclâmpsia. Dados que suportam este conceito mostram que existem modificações oxidativas das proteínas, lipídios e DNA do sangue e tecidos de mulheres com pré-eclâmpsia e seus bebês assim como a observação das concentrações de ácido ascórbico, que se encontram reduzidas desde o início da gestação em mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia tardiamente (Chappel *et al.*, 2002). Porém os resultados de vários estudos ainda parecem inconclusivos ou sem evidência para formar uma recomendação.

1.4. Abordagens dietéticas para o controle da hipertensão

As experiências obtidas com pacientes hipertensos crônicos submetidos a um plano alimentar rico em frutas, verduras e legumes, grãos e laticínios, com baixas quantidades de lipídios, com o mínimo de carboidratos refinados e sódio (7-8 porções de cereais, 4 de vegetais, 5-6 de frutas, 3-4 de laticínios, 2 de carne, 4 de leguminosas, 2-3 de gordura e 1,5 – 2 de açúcar), conhecida como Abordagens dietéticas para evitar a Hipertensão (DASH) juntamente com outras mudanças de hábito, claramente possuem efeito significativo na redução da pressão arterial e o controle de peso (KARANJA *et al.*, 2004; NHLBI, 2006). Como resultado, a dieta é rica em cálcio, potássio, magnésio, fibras, ácidos graxos n-3, pobre em saturada e colesterol e possui em torno de 18% de proteína (hiperprotéica).

Antes da existência deste tipo de dieta as únicas formas utilizadas para controle da hipertensão era redução de sal, controle do peso e aumento da atividade física. Acreditava-se anteriormente que o consumo de sódio estava intimamente relacionado com a causa da PE e hipertensão. Para as gestantes com SHG, a restrição de sódio é associada ao aumento do edema e perda de peso, não sendo recomendada sua

restrição (ACCIOLY *et al.*, 2010) devendo a ingestão diária ser de 5 g de sal por dia (OMS, 2013), equivalente a 2g de Sódio. A OMS (2013) também recomenda a ingestão mínima de 3,5 g de Potássio diariamente.

Liu *et al.* (2002) verificou que todos estes nutrientes modulados dieteticamente juntos conseguiram reduzir mais a pressão do que se fossem consumidos separadamente (< 3 mmHg sistólica versus < 5 a 6 mmHg sistólica), evidenciando-se a importância de uma alimentação rica em todos esses micronutrientes.

O estudo de Zatollah *et al.* (2013) verificou os efeitos de um plano alimentar DASH (Diet Approaches to Stop Hypertension – Abordagens dietéticas para controle da Hipertensão) na resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo em gestantes com diabetes mellitus gestacional (DMG). Além da redução dos níveis de glicemia de jejum, os níveis séricos de insulina, a capacidade antioxidante do plasma e os níveis de glutathione total aumentaram. Este mesmo padrão pode ser benéfico em gestantes com SHG, já que também possuem elevado estresse oxidativo.

1.5. Objetivo

- Investigar na literatura científica disponível a eficácia do tratamento dietético com a suplementação de nutrientes na prevenção e controle de síndromes hipertensivas durante a gestação.

1.5.1. Objetivos específicos

- Propor protocolo dietético específico para gestantes com síndromes hipertensivas gestacionais para aplicação nos atendimentos nutricionais da instituição.

1.6. JUSTIFICATIVA

As síndromes hipertensivas constituem importante causa de mortalidade e morbidade materna e é de extrema importância que as consequências negativas sejam prevenidas e controladas durante a gravidez. O controle dietético tem ganho destaque no tratamento e na prevenção das formas mais graves. Na unidade de estudo, além do

tratamento farmacológico as gestantes recebem orientação dietoterápica, por meio de planos alimentares individualizados.

Porém observa-se frequente ocorrência de diagnósticos de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão arterial crônica assim é primordial o reconhecimento e delineamento desta população para que as condutas e o tratamento prestado pelo serviço de Nutrição e Dietética sejam cada vez mais aprimorados a este grupo de risco contribuindo para o controle das síndromes hipertensivas da gravidez bem como a prevenção de efeitos adversos nocivos para a mãe e para o bebê.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa sobre as atuais evidências a respeito dos micronutrientes envolvidos no controle e prevenção de síndromes hipertensivas da gestação através da suplementação alimentar.

2.1. Identificação de estudos

Para a identificação dos estudos primários sobre o assunto, foram consultados os bancos de dados do BVS (Medline, Lilacs e Bireme), Sciencedirect e Scielo.

Para realizar a busca, primeiramente foram identificadas as palavras-chaves no site dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs), chegando aos seguintes descritores: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, cálcio, ácido ascórbico, tocoferol, antioxidantes e ácido alfa – linolênico. A palavra chave ômega 3 também foi utilizada, porém não foi encontrada como descritor.

A busca dos artigos foi realizada pela combinação destas palavras - chave nos idiomas e sintaxe apropriados a cada banco de dados, a partir de 2007 (porém dependendo da quantidade de artigos para determinado assunto, admitiu-se anos anteriores), sem restrição de língua.

Os critérios de inclusão foram: estudos de intervenção (ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte) contendo dados originais de efeitos da suplementação destes nutrientes (isolados ou em conjunto) na prevenção e controle de síndromes hipertensivas tais como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia.

Os seguintes números de artigos foram achados com apenas 1 descritor (tabela 1) e com dois descritores combinados (tabela 2).

Quadro 1. Número de artigos científicos encontrados com 1 descritor.

Descritor	Biblioteca Virtual de Saúde		SciELO	Sciencedirect
	Lilacs	Medline		
Pré-eclâmpsia (PE)	15	729	166	462
Hipertensão gestacional (HG)	17	204	46	188
Cálcio	81	1227	2049	201
Ácido Ascórbico	18	205	99	1535
Tocoferol	2	70	73	691
Antioxidantes	588	34	590	4326
Ácido alfa-linolênico	1	21	19	263
Ômega 3	14	167	213	10514

Quadro 2. Número de artigos científicos encontrados com 2 descritores combinados.

Descritor	BVS		SciELO	Sciencedirect
	Lilacs	Medline		
PE + Cálcio	7	27	6	66
PE + Antioxidantes (ácido ascórbico e tocoferol)	0	37	0	18
PE + Ômega 3 / ácido linolênico	1	37	0	21
HG + Cálcio	1	21	0	70
HG + Antioxidantes (Ácido ascórbico e tocoferol)	0	19	0	39
HG + Ômega 3 / ácido linolênico	0	5	0	17

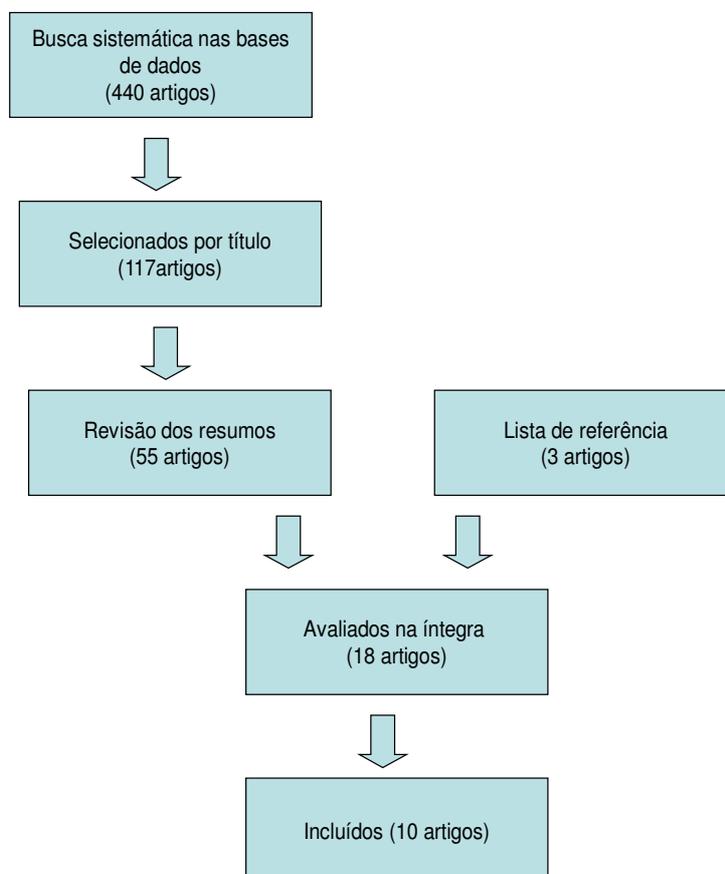
2.2. Seleção de estudos

Para os resultados de cada busca, a seleção inicial ocorreu pela simples leitura dos títulos encontrados, sendo descartados aqueles evidentemente não relacionados

ao tema, local ou período selecionados, bem como os que não continham dados originais. Para os potencialmente elegíveis, os resumos foram avaliados para uma segunda etapa de seleção quanto à elegibilidade.

Os artigos que aparentemente cumpriam com os critérios de inclusão foram obtidos e analisados na íntegra, sendo finalmente incluídos aqueles que contemplavam a proposta da presente revisão. Adicionalmente, as listas de suas referências bibliográficas foram examinadas para busca de outros artigos não rastreados pela busca eletrônica. Para os estudos identificados que cumpriram os critérios de inclusão, foi construída uma tabela com suas características, incluindo autor, ano e local do estudo, método utilizado, participantes e principais resultados.

A Figura 1 mostra o fluxograma da estratégia adotada para busca e inclusão dos artigos e as razões de exclusão de textos não inseridos. Dos 117 artigos inicialmente identificados com a estratégia de busca utilizada, 55 artigos tiveram que ser avaliados na íntegra, mas somente 10 cumpriam com os critérios de inclusão da revisão.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Cálcio

De acordo com os artigos de revisão publicados, as gestantes consideradas de **alto risco** para desenvolvimento de SHG foram: adolescentes, com histórico de pré-eclâmpsia prévia, elevada sensibilidade a angiotensina II, hipertensão arterial crônica prévia, baixa ingestão de cálcio habitual definido pelos autores ou se não, ingestão média < 900 mg/dia.

Todos os estudos de intervenção bem como as revisões compararam cálcio suplementado com placebo ou nenhum tipo de tratamento e as doses de cálcio suplementadas variaram de 0,5 – 2g/dia. Os seguintes estudos foram os que ofertaram menos de 2g/dia de Cálcio: Crowther *et al.*, 1999 (1,8 g/dia), Villar *et al.*, 1987 (1,5 g/dia), Villar *et al.*, 2006 (1,5g/dia) e Taherian *et al.*, 2006 (0,5g / dia).

Na revisão sistemática de Hofmeyr *et al.* (2011) foram analisados os resultados de 13 ensaios clínicos randomizados que comparavam o consumo de no mínimo 1g de Cálcio (que variou de 1,5 g a 2 g/dia) com um grupo placebo com o objetivo de verificar o efeito do consumo de Cálcio na prevenção de Pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional e intercorrências neonatais. Um fator importante é a característica dos grupos selecionados para os estudos: incluíam tanto gestantes saudáveis como gestantes com risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, hipertensas prévias, adolescentes e mulheres de populações onde a ingestão de cálcio é baixa.

Na metanálise de Imdad *et al.* (2011) incluiu-se dados de 15 ensaios clínicos randomizados controlados com oferta de cálcio (que variou de 0,5 g a 2 g/dia entre os estudos) para os grupos de intervenção comparando-os com placebo ou nenhuma suplementação (grupos controle). As gestantes dos estudos possuíam baixa ingestão de cálcio (definida pelos autores como < 900 mg/dia) e eram de países em desenvolvimento (países com rendimento nacional bruto abaixo de US\$11.905, de acordo com o Banco Mundial). O mesmo autor (Imdad *et al.*) em 2012 realizou nova revisão sistemática a fim de avaliar o efeito da suplementação de cálcio na prevenção de intercorrências maternas e neonatais.

No ensaio clínico de Kumar *et al.* (2008) 524 primíparas saudáveis da Índia foram alocadas de forma randomizada em dois grupos, o suplementado (273) e o placebo (251). O grupo suplementado recebeu 2 g/dia de Cálcio e foi acompanhado até

o parto. As gestantes de ambos os grupos possuíam baixa ingestão de cálcio (média de 313,8 mg/dia). Nesse estudo os autores não informam se as participantes possuíam algum histórico prévio a gestação que as classificassem como de alto risco.

Dos 24 estudos considerados (13 da revisão sistemática, 10 da metanálise e 1 ensaio clínico), 5 informaram a adesão a suplementação de cálcio que variou de 64 a 84%.

Os resultados com maior significância estatística, de todos os estudos selecionados, com relação a suplementação de no mínimo 1,5 - 2 g de Cálcio/dia foram consonantes nos seguintes aspectos:

1. Diminuição do risco de desenvolvimento de **hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia** em gestantes de alto risco e as com ingestão habitual de cálcio baixa.
2. Diminuição do risco de **parto prematuro, internação em UTI neonatal, desenvolvimento de proteinúria e ocorrência de parto cesárea** em gestantes de alto risco.

Obs.: A diminuição do risco de internação neonatal foi o resultado obstétrico que apresentou melhor significância estatística junto com a ocorrência de parto cesárea.

Em ambos grupos de gestantes suplementadas (baixa ou adequada ingestão de cálcio) houve redução do risco de desenvolvimento de PE e HG, porém esta redução foi mais marcante no grupo de mulheres suplementadas com baixa ingestão habitual de cálcio.

Tabela 1. Características dos estudos sobre a suplementação de Cálcio incluídos na análise.

Referência	Ano	Método e Participantes	RESULTADOS
1. HOFMEYR, G.; LAWRIE, T. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review). The Cochrane Library .	2011	<p><u>Revisão sistemática</u> Fontes: Registros do Grupo Cochrane - Gestação e Parto e do Cadastro Central de Ensaio controlados Cochrane. Critério de seleção: Ensaio clínico randomizado comparando pelo menos 1g de cálcio/dia durante a gravidez com placebo. 13 estudos de 1989 – 2009 Argentina, EUA, Austrália, Equador, Índia. N: 103 - 11959</p>	<p>Gestantes saudáveis, primíparas e feto único, 17 – 30 anos, < 140 x 90 mmHg, ingestão do suplemento antes de 13 – 32 semanas até o parto, doses suplementadas de 1 – 2 g/dia. Desfechos: HG, PE, morte perinatal, parto prematuro</p> <p>1 – Redução do risco de hipertensão gestacional em 35% e em 55% para PE 2 – Redução maior em gestantes de alto risco e baixa ingestão habitual de Cálcio. 3 – Sem efeito significativo na prevenção de parto prematuro, somente nas gestantes de alto risco.</p>
2. IMDAD, A.; JABEEN, A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. BMC Public Health , v. 11, p. 1-13.	2011	<p><u>Meta-análise</u> Fontes: PubMed, biblioteca Cochrane e base de dados regional da OMS. Critério de seleção: Ensaio clínico randomizado comparando pelo menos 0,5g de cálcio/dia durante a gravidez com placebo. 10 estudos de 1989 - 2009 Argentina, Equador, Índia, Turquia, Irã, Egito, Peru e África do sul (cidades desenvolvidas) N: 103 - 11959</p>	<p>Gestantes saudáveis, primíparas e feto único, 17 – 30 anos, < 140 x 90 mmHg, ingestão do suplemento de 20 – 32 semanas até o parto, doses suplementadas de 0,5 – 2,0 g/dia. Desfechos: mortalidade materna e neonatal, eclâmpsia, PE e PE severa, parto prematuro, pequeno para idade gestacional e baixo peso ao nascer.</p> <p>1 – Redução do risco de Hipertensão gestacional em 45% e 59% para PE. 2 – Redução em 12 % no risco para parto prematuro e significativa redução da mortalidade neonatal.</p>

<p>3. IMDAD, A.; BHUTTA, Z. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. Pediatric and Perinatal Epidemiology, v.26, p. 138 – 152.</p>	<p>2012</p>	<p><u>Revisão sistemática</u> Fontes: PubMed, WHOLIS, PAHO e Livraria Cochrane. <u>Critério de seleção:</u> Ensaio clínicos randomizados comparando pelo menos 0,5g de cálcio/dia durante a gravidez com placebo. 15 estudos de 1989 – 2009 Argentina, EUA, Austrália, Equador, Índia, Turquia, Irã, Egito, Peru e África do sul N: 56 - 8325</p>	<p>Gestantes saudáveis, primíparas e feto único, alto risco, 17 – 30 anos, < 140 x 90 mmHg, ingestão do suplemento de 12 – 32 semanas até o parto, doses suplementadas de 0,5 – 2,0 g/dia. Desfechos: mortalidade materna e neonatal, eclâmpsia, PE e PE severa, parto prematuro, pequeno para idade gestacional e baixo peso ao nascer.</p>	<p>1 – Redução do risco de PE severa em 24% e 52% para PE. 2 – Redução significativa do risco de mortalidade materna (RR 0,8) e parto prematuro (RR 0,76). 3 – Aumento no ganho de peso ao nascer nos grupos suplementados em 85 g. 4 – 11 estudos (baixa ingestão de cálcio) e 4 estudos (adequada ingestão de cálcio)</p>
---	-------------	--	--	--

<p>4. KUMAR, A.; DEVI, S. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. International Journal of Gynecology and Obstetrics, v. 104, p. 32–36.</p>	<p>2009</p>	<p><u>Ensaio clínico randomizado</u> 524 gestantes recrutadas no Hospital de Lok Nayak, New Delhi, Índia, de janeiro de 2005 a dezembro de 2007. <u>Critérios de inclusão:</u> Idade gestacional determinada usando a história menstrual e ultra-sonografia do 1º trimestre. <u>Critérios de exclusão:</u> Gestação múltipla, polidraminia, mal-formação fetal, diabetes, hipertensão crônica, doenças renais e cardiovasculares e pressão arterial $\geq 140/90$mmHg na 1ª consulta.</p>	<p>Gestantes saudáveis, primíparas, gestação única, com pressão arterial inferior a 140 / 90 mm Hg, 17-35 anos, escolhidas aleatoriamente entre a 12ª e 25ª semana para receber 2g de Cálcio elementar ou placebo (lactose) e acompanhadas até o parto. Desfechos: maternos (parto prematuro, PE, indução de trabalho de parto, cesárea, sofrimento fetal, mecônio no parto), neonatais (idade gestacional, peso ao nascer, pequeno para idade gestacional, natimorto)</p>	<p>1 - Redução do risco de PE em 66,8% 2 – Redução do risco de parto prematuro em 44,9%</p>
---	-------------	--	--	---

3.2. Ácido alfa - Linolênico (Ômega 3)

De acordo com os artigos analisados, os suplementos de óleo de peixe ingeridos durante a gravidez aumentam a duração da gestação por 2 a 3 dias, porém este aumento não é considerado significativo quando se compara os grupos suplementados dos não suplementados. Há um relativo aumento do peso ao nascer e ligeira redução de prematuros extremos (< 34 semanas de gestação). No entanto, esses efeitos não reduziram o risco da prematuridade ou do baixo peso ao nascer, nem do desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Para mulheres adultas e gestantes, a ingestão **mínima** ideal para o desenvolvimento saudável fetal e infantil é de 0,3 g/d de EPA + DHA, dos quais, pelo menos, 0,2 g/d deve ser de DHA (FAO, 2010). Com base nos estudos observacionais de ingestão média na Austrália e Nova Zelândia, especialistas fixaram o valor de referência para o valor máximo de ingestão de ácidos graxos

de cadeia longa poli-insaturados da classe n-3 (EPA + DHA + DPA - ácido docosapentaenóico) de 3g/d (Conselho Nacional de Pesquisa Médica e em Saúde - NHMRC, 2006), o mesmo sendo considerado pelo Comitê de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA – Food and Drugs Administration). Após cuidadosa consideração e amplo debate, e considerando a questão da sustentabilidade do fornecimento de peixe, os especialistas concordaram com o valor de 2 g/d como valor máximo de ingestão para EPA + DHA.

Ainda é necessário um grande número de gestantes que participem em ensaios clínicos randomizados e controlados para responder a pergunta se a suplementação é inofensiva e se, em amostras maiores, pode apresentar um efeito protetor no risco de desenvolver algum tipo de síndrome hipertensiva da gestação.

Tabela 2. Características dos estudos sobre a suplementação de Ácido alfa-linolênico incluídos na análise.

Referência	Ano	Método e Participantes	RESULTADOS
5 - ZHOU, S.; YELLAND, L. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. Am J Clin Nutr, v. 95, p. 1378-1384.	2012	<p><u>Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego</u> (DHA para otimizar desfechos perinatais (DOMInO). Recrutamento de outubro/2005 a janeiro/2008. Austrália e Nova Zelândia N: 2399</p>	<p>Gestantes, saudáveis, feto único, < 140 x 90 mmHg, com ingestão de 800 mg de óleo de peixe enriquecido com DHA ou cápsulas de óleo vegetal sem DHA com início <21 semanas até o parto. Presença de DMG ou pré-eclâmpsia avaliada através de coleta de dados (cega) dos registros médicos. Desfechos: PE, DMG, pequeno para idade gestacional e baixo peso ao nascer.</p> <p>1- Incidência de PE e DMG (5% / 7%) e risco relativo (0,85 / 0,97), respectivamente, porém sem diferença estatística significativa entre grupos suplementados. 2 – Os escores z de peso ao nascer, comprimento e perímetro cefálico também não diferiram entre os grupos.</p>

<p>6 - MAKRIDES, M.; DULEY, L. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006 (atualizado).</p>	<p>2012</p>	<p><u>Revisão sistemática</u></p>	<p>Fontes: Registros do Grupo</p>	<p>Cochrane - Gestação e Parto, Cadastro Central de Ensaios controlados Cochrane e Medline.</p>	<p>Gestantes primíparas e múltiplas (com históricos de RCIU, PE, BP), feto único, 14 – 44 anos, ingestão do suplemento entre < 12 a 32 semanas até 38 semanas, doses suplementadas de n3, EPA ou DHA de 0,52 g – 3 g/dia.</p>	<p>Desfechos: mortalidade materna e neonatal, eclâmpsia, PE e E, hemorragia, cesárea, gestação >42 s, parto prematuro, pequeno para idade gestacional e baixo peso ao nascer (<p10).</p>	<p>1 – Gestações com média de 2.6 dias mais longas, porém não significativo estatisticamente. 2 – Menor risco de parto prematuro < 34 semana (RR 0,69). 3 – Não houve diferença estatística significativa do risco relativo de ocorrência de pré-eclâmpsia entre os grupos.</p>
			<p>6 estudos de 1989 – 2009</p>	<p>Angola, Inglaterra, Dinamarca, Holanda,</p>			
			<p>N: 63 – 1477</p>				

3.3. Antioxidantes (ácido ascórbico e alfa-tocoferol)

A maioria dos ensaios clínicos compararam uma ou mais vitaminas, particularmente comparando vitamina C e E com placebos. Os resultados mostraram que os antioxidantes não tiveram diferenças estatísticas significantes na prevenção do desenvolvimento de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão gestacional bem como alguns desfechos avaliados (baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional, morte perinatal e neonatal, prematuridade).

Tabela 3. Características dos estudos sobre a suplementação de Antioxidantes incluídos na análise.

Referência	Ano	Método e Participantes	Resultados	
7 - VILLAR, J.; PURWAR, M. World Health Organization 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, v. 116, p. 780–788.	2009	<u>Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego</u> Recrutamento de outubro/2004 a dezembro/2006 Índia, Peru, África do Sul e Vietnã. N: 1365	Gestantes, saudáveis (histórico de PE – alto risco), feto único, com suplementação de 1000 mg de vitamina C e 400 UI de vitamina E (596 mg) ou placebo diariamente até o parto entre 14 – 22 semanas. Desfechos: morte perinatal, pré- eclâmpsia (> 20s e 72 h pós parto), baixo peso ao nascer e pequeno para idade gestacional.	1 – Não houve associação significativa entre a suplementação e redução da ocorrência de PE (RR 1.0), E (RR: 1.5) e Hipertensão gestacional (RR 1.2). 2 - Não houve associação significativa entre a suplementação e redução da ocorrência de, baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional e morte perinatal. 3 – Boa adesão ao tratamento (87%).
8 - ROBERTS, J.; MYATT, M. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension. N Engl J Med, v. 362, p. 1282–1291.	2010	<u>Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego</u> Recrutamento de julho/2003 a fevereiro/2008 EUA N= 10154	Gestantes saudáveis, primigestas, feto único, alto risco, < 140 x 90 mmHg, < 16 semanas, suplementadas até o parto com 1000 mg de vitamina C e 400 UI de vitamina E diariamente. Desfechos: hipertensão gestacional, PE leve e grave, Síndrome Hellp, prematuridade <32 semanas, morte fetal após 20 s ou morte neonatal.	1 - Não houve associação significativa entre a suplementação e redução da ocorrência dos desfechos avaliados (RR 1.07). 2- Não houve diferença significativa na ocorrência de pré-eclâmpsia entre os grupos suplementados e os placebos (7.2% e 6.7% respectivamente)
9 - RUMBOLD, A.; DULEY, L. Antioxidants for preventing pre-eclampsia (Review). The Cochrane Collaboration.	2008	<u>Revisão sistemática</u> Fontes: Registros do Grupo Cochrane - Gestação e Parto, Cadastro Central de Ensaio controlados Cochrane e Medline. Critério de seleção: Ensaio clínicos randomizados comparando um ou mais antioxidantes com placebo ou nenhum antioxidante durante a gravidez para a prevenção de PE, e ensaios comparando um ou mais antioxidantes com outro, ou com outras intervenções. 10 estudos selecionados, N= 6533.	Gestantes saudáveis, primíparas e feto único, alto risco, 18 – 35 anos, suplementadas < 20 semanas até o parto. Antioxidantes suplementados: vitaminas C e E (maioria), licopeno e selênio. Desfechos: PE, PE grave (>160x110 mmHg), pequeno para idade gestacional, prematuridade e morte neonatal.	1 - Não houve diferença significativa do risco relativo entre grupos de antioxidantes e controle para PE (RR 0,73) 2 - Ou qualquer outro desfecho primário: PE grave (RR 1,25), parto prematuro (antes de 37 semanas - RR 1.10) , pequeno para idade gestacional (RR 0,83) ou morte neonatal (RR 1.12).

<p>10 - MAGALHAES, A.; GALVAO, T. Antioxidants for Preventing Preeclampsia: A Systematic Review. The Scientific World Journal, v. 2012, p. 1-10.</p>	<p>2011</p>	<p><u>Revisão sistemática</u> Fontes: MEDLINE, Embase, Cochrane Registro Central de Ensaaios controlados (CENTRAL), meta Registro Central de Ensaaios controlados (mRCT), Centro de comentários e Difusão (CDR), Web of Science, Scopus, Centro Latino-Americano e do Caribe, LILACS e SciELO. Critério de seleção: 15 ensaios clínicos randomizados, N= 21012 China, Inglaterra, Índia, África do Sul, EUA, Holanda, Austrália, Indonésia, Brasil, Peru, Vietnã, Canadá, México,</p>	<p>Gestantes de baixo, moderado ou alto risco, em uso de antioxidantes em comparação com placebo ou nenhum antioxidante, suplementadas entre 8 – 26 semanas até o parto. Vitamina C (500 – 1000 mg), Vitamina E (200 – 400 UI), Outros: Licopeno (2 e 4 mg) e Selênio (0,1 mg). Desfechos: PE, PE grave (>160x110 mmHg), pequeno para idade gestacional, prematuridade e morte neonatal.</p>	<p>1 - Não houve diferença significativa do risco relativo entre grupos de antioxidantes e controle para PE (RR 0,92). 2 – Não houve diferença significativa do risco relativo para qualquer outro desfecho primário: PE grave (RR 1,03), parto prematuro (antes de 37 semanas - RR 1,03) , pequeno para idade gestacional (RR 0,92).</p>
--	-------------	--	--	--

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

4.1. Cálcio

Pode-se concluir que há redução do risco de elevação pressórica durante a gestação, particularmente em gestantes com alto risco para SHG e em comunidades com baixa ingestão habitual de Cálcio quando suplementado entre 1,5 g – 2 g. O Cálcio deveria ser suplementado em todas as gestantes de pré-natais em áreas onde a ingestão do mesmo é baixa (países em desenvolvimento).

De acordo com a diretriz da OMS (2011), considerou-se que em populações com adequada ingestão de cálcio a suplementação de Cálcio não previne os desfechos negativos relacionados com as SHG, e dessa forma não recomenda sua suplementação a este grupo de gestantes. Porém os estudos analisados nesta revisão mostraram redução do risco de desenvolvimento de SHG mesmo nestes grupos, que é o desencadeador de desfechos negativos neonatais e maternos durante a gestação.

A ingestão baixa de cálcio durante a gestação aparece como fator disparador do aumento do risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Desta forma é preponderante recomendar o consumo adequado de no mínimo 1 g de cálcio diário, que é a recomendação geral para todos os indivíduos, aparece como fator protetor para todas as gestantes. Aumentar a ingestão de cálcio pode parecer uma intervenção mais fácil do que a suplementação de cálcio, embora a disponibilidade de produtos lácteos em muitos países possa não ser suficiente para atender a necessidade. Uma alternativa pode ser a fortificação de alimentos, especialmente para as mulheres de alto risco, que muitas vezes não têm acesso aos suplementos e ao pré-natal.

4.2. Ácido Alfa - linolênico (ômega 3)

Não há evidência suficiente para apoiar a suplementação de ômega 3 ou outro precursor de prostaglandinas, durante a gravidez com o objetivo de reduzir o risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, baixo peso ao nascer ou bebês pequenos para idade gestacional.

A suplementação de DHA de 800 mg/d a 3 g/d após 20ª semana não reduziu o risco de pré-eclâmpsia (Makrides *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2012). Se a suplementação reduz o risco de morte perinatal e convulsões neonatais ainda é necessária investigação mais aprofundada.

Desta forma, até o presente momento, a única recomendação indicada é a ingestão do AGAL dentro da recomendação de ingestão diária para o macronutriente, de 1,4 g por dia (Departamento de Agricultura dos Estados Unidos - USDA, 2002/2005), e de 200 mg/dia de DHA e 300 mg/dia de DHA+EPA, com ingestão máxima de 1g/dia e 2,7 g/dia, respectivamente. Cabe ressaltar que o AGAL não possui RDA (ingestão dietética recomendada) e somente AI (ingestão adequada), utilizada na ausência de EAR (Requerimento médio estimado), a qual indica o valor de um nutriente a ser usado como meta de ingestão dietética para indivíduos saudáveis e a ingestão usual maior ou igual a este valor indica baixa probabilidade de inadequação.

Não há evidência de efeitos prejudiciais de altos níveis de DHA, EPA ou AA na alimentação. Estudos estão disponíveis para apoiar o consumo máximo de DHA de 1,0 g/d e de EPA + DHA de 2,7 g/d. Todos estes níveis são NOAEL - níveis de efeitos adversos não observáveis (FAO, 2010).

4.3. Antioxidantes (Vitaminas C e E)

Alguns estudos anteriores postularam que a suplementação com vitaminas C e E reduziria a atividade oxidativa materna e placentária e, assim, reduziriam o estresse oxidativo. Porém os estudos avaliados não demonstraram nenhuma redução na ocorrência de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional ou parto prematuro com o uso de suplementos antioxidantes.

De acordo com as evidências atuais as vitaminas C (1000 mg) e E (400 UI) acima das DRIs (USDA, 2005) preconizadas para gestantes não previnem a ocorrência de pré-eclâmpsia ou outras complicações da gravidez em mulheres de alto risco.

4.4. Plano alimentar para Síndromes Hipertensivas

4.4.1. Considerações dietéticas

As prescrições dietéticas para alimentação humana são baseadas nas DRIs (Ingestão dietética de referência) específicas para cada nutriente e para cada faixa etária. São valores de referência que representam a quantidade estimada de ingestão do nutriente a ser usada no planejamento e avaliação de dietas de grupos aparentemente saudáveis. Os valores diários de referência podem ser expressos segundo quatro conceitos: RDA (ingestão dietética recomendada), AI (ingestão adequada), UL (nível máximo de ingestão tolerável) e EAR (necessidade média estimada). Estes valores são estatisticamente calculados baseados em estudos que avaliaram os requerimentos de cada nutriente em populações de referência (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, FAO/OMS, 2005).

É possível atingir as recomendações de nutrientes propostas pelas DRIs por meio de um plano alimentar balanceado (Quadro 3), porém durante a gestação alguns alimentos-fonte encontram-se contraindicados e alguns cuidados na preparação, higienização e armazenamento devem ser tomados.

Conforme exposto neste trabalho, o AGAL apesar de não apresentar seus efeitos estendidos a prevenção de SHG, seu consumo dentro da AI é altamente indicado para prevenir parto prematuro e garantir ótimo desenvolvimento cognitivo e neurológico no bebê.

Porém, a dieta padrão brasileira dificilmente atinge a recomendação proposta (1,4g/dia de AGAL, mínimo de 200 mg/dia de EPA e 300 mg/dia de EPA+DHA) sem a utilização de alimentos-fonte, portanto, é importante a orientação do uso dos mesmos porém com algumas ressalvas. Os alimentos - fonte são os óleos de peixe marinhos (presentes nas carnes de peixes como sardinha, manjuba, lambari e salmão ou em cápsulas), semente de chia (Ayerza, 1999/2009) e a farinha de linhaça (porém é contra-indicado seu uso durante o primeiro trimestre a gestação devido a uma possível ação emenagoga – SES/RJ, 2002). Considerando estes fatores o plano alimentar proposto segue todas as recomendações.

4.5 . Proposta de Plano Alimentar

Quadro 3. Plano alimentar para gestantes com SHG

Plano Alimentar - 2200 kcal													
Refeições	Grupos Alimentares	g/ml	Ca (mg)	Ptn (g)	Lip (g)	Col (mg)	K (mg)	Mg (mg)	Na (mg)	Fibras (g)	SAGS (g)	AGw3 (g)	Cardápio
Desjejum	1) 1 porção de Laticínio desnatado	200	500	6,94	0,15	5	10,6	86,4	311,2	0	0,12	0	2 colheres de sopa de leite desnatado enriquecido com Cálcio
	2) 1 porção de Pão integral	50	66	4,7	1,85	0	81,5	30	253	3,45	0,35	0,04	2 fatias de pão integral
	3) 1 porção de gordura	6	0,3	0	4,09	0	3,9	0,1	0,05	0	0,745	0,087	2 colheres de chá de margarina ou 1 colher de sobremesa de azeite
	4) 1 porção de fruta	50	15	0	0	0	250	20	0	1	0	0	1/2 mamão papaia
	5) Açúcar	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 colher de chá
Colação	1) 1 porção de fruta	50	15	0	0	0	250	20	0	1	0	0	1 banana
	2) 1 porção de oleaginosa	10;5	11,68	1,16	5,08	0	52,08	29,2	0,08	0,632	1,53	0,123	2 castanhas-do-pará ou 8 amêndoas ou 8 castanhas de caju ou 4 nozes
Almoço	1) 1 porção de cereal	60	2,4	1,5	0,12	0	9	1,2	0,6	0,96	0	0	3 colheres de sopa de arroz branco
	2) 2 porções de Leguminosas	100	29	4,5	0,5	0	315	42	1	8,4	0	0	1 concha de feijão média
	3) 3 porções de proteína	90	167	21,1	2,7	61	312	29	60	0	1,7	0,015	1 filé de peixe (sardinha) médio grelhado
	4) Folhosos	200	80	0	0	0	800	5	10	4	0	0	Alface, couve, tomate e cebola à vontade
	5) 2 porções de Legumes	100	21,5	1,2	0,2	0	220,5	14	2	2,4	0	0	7 colheres de sopa de cenoura e abobrinha
	6) 2 porções de gordura mono	10	0	0	10	0	0	0	0	0	1,49	0,075	2 colheres de sobremesa de azeite
	7) 1 sachê de sal	1	0	0	0	0	204,7	0	234,3	0	0	0	1 sachê de sal

Lanche	1) 1 porção de Pão integral	50	66	4,7	1,85	0	81,5	30	253	3,45	0,35	0,04	4 bolachas cream cracker integrais
	1) 1 porção de Laticínio desnatado		160	6,94	0,15	5	10,6	86,4	311,2	0	0	0	2 fatias de queijo branco pequenas (30g)
	3) 1 porção de Gordura	5	0,3	0	4,09	0	3,9	0,1	0,05	0	0,745	0,087	1 colher de sopa de requeijão ou 1 colher de sobremesa de azeite
	4) 1 porção de fruta	50	15	0	0	0	250	20	0	1	0	0	1 maçã
	5) Açúcar	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 colher de chá
Jantar	1) 1 porção de cereal	60	2,4	1,5	0,12	0	9	1,2	0,6	0,96	0	0	3 colheres de sopa de batata corada
	2) 1 porção de Leguminosas	100	14,5	2,25	0,25	0	157,5	21	0,5	4,2	0	0	1 concha de lentilha
	3) 2 e 1/2 porções de proteína	75	4,5	23,63	2,4	66,75	173,3	10,5	27	0	0,825	0,015	1 filé de frango médio grelhado
	4) Folhosos	200	80	0	0	0	800	5	10	4	0	0	Acelga, Hortelã e pepino à vontade
	5) 2 porções de Legumes	100	21,5	1,2	0,2	0	220,5	14	2	2,4	0	0	7 colheres de sopa de beterraba e vagem
	6) 2 porções de gordura mono	10	0	0	10	0	0	0	0	0	1,49	0,075	2 colheres de sobremesa de azeite
	7) 1 sachê de sal	1	0	0	0	0	204,7	0	234,3	0	0	0	1 sachê de sal
Ceia	1) 1 porção de Laticínio desnatado		160	6,94	0,15	5	10,6	86,4	311,2	0	0,12	0	170g de iogurte desnatado
	2) 1 porção de oleaginosas ou semente de chia ou Linhaça	10;5;7	31,55	0,82	1,53	0	20,35	136,15	0,8	1,72	0,165	0,89	1 colher de chá de chia
Total			1463,6	16,2%	18,6%	142,8	4451	687,7	2023	39,57	9,63	1,447	
Meta			1200,0	18%	27%	150	4700	500	2400	30	6	1,4	

Legenda:

g – grama
mL – mililitro
Ca – Cálcio
Ptn – Proteína
Lip – Lipídio
Col – Colesterol
K – Potássio
Mg – Magnésio
Na – Sódio
AGS – Ácidos graxos saturados
AGw3 – Ácido graxo linolênico (ômega 3)

Recomendações:

1. Cálcio

Gestantes com consumo habitual inferior a 3 porções de Laticínios

500 mg a 2 g de Cálcio /dia

2. Ômega 3

- Consumir pescados no mínimo 2 vezes por semana (AHA, 2010)

DRI (USDA, 2005) - 1,4 g (mulheres grávidas)

200 g de peixe fonte
(sardinha, manjuba, lambari, salmão)
1 colher de sobremesa de linhaça (a partir do 2º
trimestre) OU chia

3. Ácido ascórbico e Alfa - tocoferol

RDA (80 – 85 mg/dia e 15 mg/dia)

Vit. C: 2-3 porções de frutas - fonte de Vitamina C - (laranja, acerola, morango, abacaxi, limão, caju, etc)

Vitamina E: 4 castanhas (1,2 mg) + 2 porções de proteína (0,74 mg) + 3 porções de laticínio (0,21 mg) + 6 colheres de azeite (6,9 mg) + 4 porções de carboidratos integrais (1,48 mg - pão, arroz integral)

REFERÊNCIAS

- AHA. **American Heart Association**. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*, v. 12, p. 2735-52, 2005.
- AYERZA, R. An omega-3 fatty acid enriched chia diet: Influence on egg fatty acid composition, cholesterol and oil content. *Canadian Journal of Animal Science*, n. 79, p.53-58, 1999.
- AYERZA, R. Influence of environment on growing period and yield, protein, oil and a-linolenic content of three chia (*Salvia hispanica* L.) selections. *Industrial Crops and Products*, n. 30, p.321-324, 2009.
- BAKKER, R.; STEEGERS, A. Blood Pressure in Different Gestational Trimesters, Fetal Growth, and the Risk of Adverse Birth Outcomes. **Am J Epidemiol**, v. 174, p. 797–806, 2011.
- BELIZAN J.; VILLAR J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. **Am J Obstet Gynecol**, v. 158, p. 898–902, 1988.
- BEZERRA, M.; JÚNIOR, C. Mortalidade materna por hipertensão: índice e análise de suas características em uma maternidade-escola. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetícia**, v. 27, n. 9, p. 548-553, 2005.
- BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e puerpério: Atenção qualificada e Humanizada – Manual Técnico. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2006.
- BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de Alto risco - Manual técnico/**Ministério da Saúde**, p.27-44, 2012.

- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, **Ministério da Saúde**. Em:< <http://svs.aids.gov.br/dashboard/mortalidade/materna.show.mtw>>. Acessado em 03/02/2014.

- CHAPPELL, L.; SEED, P. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 187, p. 127–136, 2002.

- CHEN, Q.; ZHANG, Y. Pre-treatment with calcium prevents endothelial cell activation induced by multiple activators, necrotic trophoblastic debris or IL-6 or preeclamptic sera: Possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. **Placenta**, v. 34, p. 1196 – 1202, 2013.

- CUNNINGHAM, F., et. al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: CUNNINGHAM, F., et. al. Williams Obstetrics. **United States of América: Artmed**, 2012, p.762 – 798.

- DJOUSSÉ, L.; PANKOW, J. Influence of Saturated Fat and Linolenic Acid on the Association Between Intake of Dairy Products and Blood Pressure. **J Am Heart Ass**, v. 48, p. 335-340, 2006.

- EGBOR, M.; ANSARI, T. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. **BJOG**, v. 113, p. 580–589, 2006.

- FAO. **Food and Agriculture Organization of the United Nations**. Food and Nutrition paper. Fats and fatty acids in human nutrition. Geneva, 2008.

- HOFMEYR, G.; LAWRIE, T. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review). **The Cochrane Library**, 2^o edição, 2011.

- HUTCHEON, J.; LISONKOVA, S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 25, p. 391–40, 2011.

- HVIID, T.; HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. **Hum Reprod Update**, v. 12, p. 209, 2006.
- HVIID, T.; HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. **Hum Reprod Update**, v. 12, p. 209, 2006.
- IMDAD, A.; JABEEN, A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. **BMC Public Health**, v. 11, p. 1-13, 2011.
- IOM. **Institute of Medicine**. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academies of Science, Washington DC, 2005.
- KAAJA, R; KINNUNEN, T. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. **Eur Heart J**, v. 26, p. 44–50, 2005.
- KARANJA, N.; ERLINGER, T. The DASH diet for high blood pressure: from clinical trial to dinner table. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 71, p. 745 – 753, 2004.
- KNUDSEN, V.; HANSEN, H. Fish oil in various doses or flax oil in pregnancy and timing of spontaneous delivery: a randomised controlled trial. **BJOG**, v. 113, p. 536-43, 2006.
- KUMAR, A.; DEVI, S. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 104, p. 32–36, 2009.
- LIU, L.; IKEDA, K. Epidemiological evidence of the association between dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. **Hypertens Res**, v. 25, p. 689–695, 2002.

- MAGNUSSEN, E.; VATTEN, L. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. **Obstet Gynecol.** v. 114, p. 961–970, 2009.
- MBAH A.; ALIO, P. Pre-eclampsia in the first pregnancy and subsequent risk of stillbirth in black and white gravidas. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 149, p. 165–169, 2010.
- MEHENDALE, S.; KULKARNI, A. Reduced placental docosahexaenoic acid levels associated with increased levels of sFlt-1 in preeclampsia. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 84, p. 51–55, 2011.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e puerpério: Atenção qualificada e Humanizada – Manual Técnico. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2006.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual técnico/**Ministério da Saúde**, 163 p., 2005.
- MOUSSALLY, K.; BERARD, A. Exposure to specific herbal products during pregnancy and the risk of low birth weight. **Altern Ther Health Med**, v. 18, p. 36-43, 2012.
- NEME, B.; et al. Doença Hipertensiva da Gestação: Pré-eclâmpsia – eclâmpsia. In: REZENDE J. Obstetrícia. 8ª Edição. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 1998. p. 643-90.

- NHLBI, U.S.A. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Your guideline to lowering your blood pressure with the DASH diet eating plan. **NIH Publication**. No. 06-4082, 2006.
- NHMRC. **National Health and Medical Research Council** (Dept. of Health and Ageing). Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. NHMRC, Canberra, 2006.
- OKEN, E.; NING, Y. Diet During Pregnancy and Risk of Preeclampsia or Gestational Hypertension. **Annals of Epidemiology**, v. 17, p. 663-668, 2007.
- OLSEN, S.; HANSEN, H. Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birth weight by prolonging gestation. **Lancet**, p. 367–369, 1986.
- Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Disponível em:<www.me.ufrj.br/portal/images/stories/pdfs/obstetricia/pre_eclampsia_eclampsia.pdf>. Acessado em 15/11/2013.
- SAUNDERS, C.; ACCIOLY, E e col. **Síndromes Hipertensivas da Gravidez**. In: Accioly E, Saunders C, Lacerda EMA. Nutrição em Obstetrícia e Pediatria. Rio de Janeiro: **Cultura Médica**, 2010b:173-187.
- SES/RJ. Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Resolução SES/RJ nº 1757 de 18 de fevereiro de 2002.
- STEEGERS, A.; VON DADELSZEN, P. Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 21, p. 631-644, 2010.
- TACO. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos / NEPA – UNICAMP, 4. ed. rev. e ampl, **Campinas**, 161 p., 2011.

- TRUMBO P.; ELLWOOD K. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. **Nutr Ver**, v. 65, p. 78–87, 2007.
- USDA. United States Department of Agriculture. Agricultural Research Service. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 27. Disponível em: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods>. Acessado em: 04/11/2014.
- USDA. United States Department of Agriculture. Dietary Reference Intakes for Macronutrients and Micronutrients (**Food and Nutrition Board, Institute of Medicine**). Disponível em: http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Tables/recommended_intakes_individuals.pdf. Acessado em: 20/08/2014.
- VALDIVIEZO, C.; GAROVIC, V. Preeclampsia and Hypertensive Disease in Pregnancy: Their Contributions to Cardiovascular Risk. **Clin. Cardiol.** v. 35, n. 3, p. 160–165, 2012.
- VIANNA, P.; DALMÁZ, C. Immunogenetics of pregnancy: Role of a 14-bp deletion in the maternal HLA-G gene in primiparous pre-eclamptic Brazilian women. **Human Immunology**, v. 68, p. 668–674, 2007.
- WALLIS, A.; SAFTLAS, F. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. **Am J Hypertens**, v. 21, p. 521–526, 2008.
- WANG, Z; WANG, P. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Obesity reviews**, v. 14, p. 508–521, 2013.
- WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children, Geneva, **World Health Organization (WHO)**, p.18-20, 2012.

- WHO. Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. **WHO Library Cataloguing-in-Publication**, 2011.
- WHO. The Millennium Development Goals Report. **The 2010 MDG Summit**, 2010.
- WHO. World Health Organisation multicenter 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**, v. 116, p. 780–788, 2009.
- WILLIAMS, P.; BROUGHTON, F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 25, p. 405–417, 2011.
- ZATOLLAH A.; MANSOOREH, S. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. **Nutrition**, v. 29, p. 619–624, 2013.
- ZHOU, S.; YELLAND, L. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. **Am J Clin Nutr**, v. 95, p. 1378-1384, 2012