

ERICA DE BRITO PITILIN

**EFEITOS DO CÁLCIO EM BAIXA E ALTA DOSAGEM EM
GESTANTES COM HIPERTENSÃO GESTACIONAL: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Enfermagem, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2020

ERICA DE BRITO PITILIN

**EFEITOS DO CÁLCIO EM BAIXA E ALTA DOSAGEM EM
GESTANTES COM HIPERTENSÃO GESTACIONAL: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Enfermagem, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Janine Schirmer

São Paulo

2020

Pitilin, Erica de Brito

Efeitos do cálcio em baixa e alta dosagem em gestantes com hipertensão gestacional: ensaio clínico randomizado/ Erica de Brito Pitilin. -- São Paulo, 2020.
xviii, 109f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Enfermagem.
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem.

Título em inglês: Effects of calcium in low and high dosage in pregnant women with gestational hypertension: clinical trial randomized.

1. Hipertensão induzida pela gravidez.
2. Carbonado de cálcio.
3. Suplementos nutricionais.
4. Pré-eclâmpsia.
5. Proteinúria.

ERICA DE BRITO PITILIN

EFEITOS DO CÁLCIO EM BAIXA E ALTA DOSAGEM EM GESTANTES COM
HIPERTENSÃO GESTACIONAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Diretora da Escola Paulista de Enfermagem
Profa. Dra. Janine Schirmer

Chefe do Departamento de Saúde da Mulher
Profa. Dra. Maria Cristina Gabrielloni

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
Profa. Dra. Maria Angélica Sorgini Peterlini

ERICA DE BRITO PITILIN

**EFEITOS DO CÁLCIO EM BAIXA E ALTA DOSAGEM EM GESTANTES COM
HIPERTENSÃO GESTACIONAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Profa. Dra. Janine Schirmer

Membros Titulares:

Profa. Dra. Adriana Amorim Francisco

Profa. Dra. Margarete Dulce Bagatini

.

Prof. Dr. Nelson Sass

Profa. Dra. Rosemeire Sartori de Albuquerque

Membros Suplentes:

Profa. Dra. Karina Fernandes Trevisan

.

Profa. Dra. Marlise de Oliveira Pimentel Lima

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Antonio e Odete, pelo carinho, apoio e auxílio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu irmão, Renan, pela atenção e pelo carinho dispensados em todos os momentos.

Ao meu marido, Evandro, querido companheiro, sempre pronto a me ajudar em todos os momentos. Obrigada pelo estímulo de dizer para sempre ir em frente, pela compreensão nos momentos difíceis, por estar comigo em todos os momentos de nossa história.

AGRADECIMENTOS

A Deus, simplesmente por existir e me proporcionar tudo o que tenho e o que sou.

À Prof^ª. Dr^ª. Janine Schirmer, pela orientação e por aceitar o desafio de construir comigo esse trabalho. Obrigada pela dedicação, pelo incentivo, pelas horas extras de trabalho e pelo estímulo de nunca desistir. À bela parceria que iniciamos ao longo desses quatro anos e que muito iremos vivenciar.

À Prof^ª. Dr^ª. Margarete, minha amiga querida, pela colaboração, incentivo e apoio em todos os processos e etapas desse trabalho.

Aos demais membros da banca, pelas ricas contribuições para o aprimoramento e requinte desse trabalho.

Aos amigos de trabalho, em especial Débora, Patrícia, Aline, Fabiana, Vander, pelo incentivo, torcida e carinho.

Às gestantes, que sem elas nada seria possível.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	41
AGRADECIMENTOS	42
LISTA DE ABREVIATURAS.....	45
LISTA DE FIGURAS	46
LISTA DE TABELAS	47
RESUMO	48
ABSTRACT	50
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	7
3 OBJETIVOS.....	9
3.1 Objetivos específicos.....	9
4 HIPÓTESE	10
5 REVISÃO DE LITERATURA	11
5.1 Síndromes hipertensivas na gestação	11
5.2 Ação reguladora do cálcio	13
5.3 Suplementação do cálcio em mulheres grávidas	15
6 MÉTODO	18
6.1 Tipo de estudo	18
6.2 Local do estudo.....	18
6.3 Período do estudo	19
6.4 População do estudo e critérios de inclusão	19
6.5 Critérios de exclusão	20
6.6 Levantamento inicial	20
6.7 Seleção das participantes	21
6.8 Randomização e mascaramento.....	21
6.9 Intervenção	22
6.10 Adesão ao estudo	23
6.11 Procedimentos e coleta dos dados	24
6.11.1 Questionário de saúde e recordatório alimentar	24
6.11.2 Avaliação clínica	25
6.11.3 Avaliação laboratorial.....	26
6.12 Análise estatística	26
6.13 Aspectos éticos	27

6.14 Financiamento	28
7 RESULTADOS	29
7.1 Manuscrito 1 - Ensaio Clínico Randomizado: suplementação com cálcio 500mg Ou 1.500mg Comparando tempo e dosagem em gestantes com hipertensão gestacional.....	31
7.2 Manuscrito 2 – Efeitos da suplementação do cálcio sobre marcadores inflamatórios e risco cardiovascular em gestantes hipertensas: Ensaio Clínico Randomizado	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
REFERÊNCIAS	67
ANEXOS	75
ANEXO I- Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP	75
ANEXO II- Aprovação no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos.....	77
ANEXO III - Termo de aceite de apoio financeiro CNPq	78
ANEXO IV – Artigo publicado na Revista Cogitare Enfermagem	79
ANEXO V - Artigo submetido a Revista Nutrition Journal.....	90
APÊNDICES	105
APÊNDICE I - Termo de consentimento livre e esclarecido conforme Comitê de Ética..	105
APÊNDICE II – Instrumento coleta de dados/follow up	107

LISTA DE ABREVIATURAS

BCF	Batimentos Cardíacos Fetais
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DPP	Descolamento Prematuro da Placenta
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
HG	Hipertensão Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PTH	Paratormônio
RCIU	Restrição do Crescimento Intrauterino
SHG	Síndrome Hipertensiva Gestacional
SPSS	Statistical Package for the Social Science
UBS	Unidade Básica de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Consort fluxogram for selection of participants. Chapecó, SC, Brasil. 2020

37

LISTA DE TABELAS

Manuscrito 1	Ensaio clínico randomizado: suplementação com cálcio 500mg ou 1.500mg comparando tempo e dosagem em gestantes com hipertensão gestacional.	
Tabela 1.	Comparação das variáveis estudadas entre os grupos antes da intervenção.	38
Tabela 2.	Efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia após a suplementação com cálcio 500mg/dia de acordo com o tempo de uso.	39
Tabela 3.	Efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia após a suplementação com cálcio 1500mg/dia de acordo com o tempo de uso.	39
Tabela 4.	Efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia após a suplementação com cálcio 500mg/dia e 1500mg/dia após 4 e 8 semanas de uso do suplemento.	40
Tabela 5.	Desfecho secundário de acordo com os grupos de intervenção após 8 semanas de suplementação.	41
Manuscrito 2	Efeitos da suplementação do cálcio sobre marcadores inflamatórios e risco cardiovascular em gestantes hipertensas. Ensaio Clínico Randomizado.	
Tabela 1.	Comparação das variáveis estudadas entre os grupos antes da intervenção.	54
Tabela 2 -	Efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com cálcio 500mg/dia de acordo com o tempo de uso.	55
Tabela 3 -	Efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com cálcio 1500mg/dia de acordo com o tempo de uso.	55
Tabela 4 -	Efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com cálcio 500mg/dia e 1500mg/dia após 4 e 8 semanas de uso do suplemento.	56
Tabela 5-	Desfechos secundários de acordo com os grupos de intervenção após 8 semanas de suplementação.	57

RESUMO

Introdução: As síndromes hipertensivas gestacionais são consideradas uma das mais importantes complicações do ciclo gravídico puerperal. Os potenciais mecanismos subjacentes dessas síndromes parecem estar diretamente relacionados à concentração do cálcio. A suplementação dietética de cálcio durante a gravidez tem reduzido a incidência das complicações dessa síndrome, como pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Os efeitos benéficos desse nutriente têm sido encontrados em estudos tanto com alta dosagem, quanto com baixas doses. Resultados conflitantes são relatados na literatura sobre a segurança na dosagem eficaz e o impasse entre os riscos de uma suplementação em excesso. Apesar das evidências indicando os potenciais efeitos do cálcio, pequena parcela de mulheres recebe prescrições do suplemento durante a assistência pré-natal nas instituições públicas brasileiras, mesmo estando disponível no sistema público de saúde. Considerando o dilema emergente em relação à dosagem da suplementação de cálcio, este estudo parte do pressuposto de que a baixa dosagem de suplementação com o cálcio (500mg) equivale aos efeitos positivos da suplementação com 1.500mg de cálcio na redução dos níveis pressóricos e proteinúria em gestantes com hipertensão gestacional, bem como à redução no número de nascimentos prematuros e baixo peso ao nascer. Identificar o efeito do cálcio pode subsidiar uma prática clínica padronizada e incentivar sua prescrição.

Objetivo: Investigar os efeitos da suplementação de cálcio em baixa e alta dosagens nos parâmetros clínicos e biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia de gestantes com hipertensão gestacional. **Método:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado realizado com gestantes diagnosticadas com hipertensão gestacional a partir da 20^a semana de gestação sem proteinúria associada, alocadas aleatoriamente em dois grupos: grupo intervenção mínima (cálcio 500mg/dia) e grupo intervenção máxima (cálcio 1.500mg/dia). A cada 4 semanas, foram avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais, tendo sido colhidas informações sobre o nascimento ao final do estudo. Os dados foram coletados no período de junho de 2018 a julho de 2019. Foi considerada como desfecho primário do estudo a redução dos níveis pressóricos e proteinúria e foram tomados como desfechos secundários prematuridade, baixo peso ao nascer, internação em unidade de terapia intensiva neonatal, risco cardiovascular e adesão ao tratamento. **Resultados:** No período da coleta de dados, 142 gestantes estiveram elegíveis para o protocolo de pesquisa. Destas, 18 recusaram-se a participar do estudo, 49 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão e 24 não fizeram parte da pesquisa por outras causas (etnia, óbito fetal e mudança de endereço), totalizando, ao final, 51 gestantes. Ao comparar o efeito do cálcio nos biomarcadores intragrupo, foi possível identificar que, no grupo suplementado com 500mg/dia, houve redução significativa na pressão arterial sistólica (redução de 7,33 mmHg), na proteinúria (redução de 9,52 mg/dl) e na incidência de pré-eclâmpsia (relação proteína/creatinina), e a

microalbuminúria aumentou (elevação de 4,2mg/dl) após 4 semanas de uso do suplemento. Ao final de 8 semanas, houve redução na média da proteinúria (redução de 10,71mg/dl), ureia (redução de 12,8 mg/dl), proteína C-reativa (redução de 9,05 mg/dl), e aumento nos triglicérides (aumento de 63,67 mg/dl). Por outro lado, a partir da suplementação com 1.500mg/dia de cálcio, foi possível observar redução significativa na pressão arterial sistólica (redução de 17,5 mmHg) e na lipoproteína de alta densidade (redução de 6,63 mg/dl) após 4 semanas do suplemento e, ao final de 8 semanas, uma diminuição na pressão arterial diastólica (redução de 8,8 mmHg), na ureia (redução de 5,8mg/dl), na proteinúria (redução 6,8 mg/dl) e na proteína C-reativa (redução de 6,91 mg/dl). Na análise entre os grupos de intervenção, foi possível observar que, ao final de 4 semanas, houve diferença significativa na relação proteína/creatinina, sendo menor no grupo cálcio 500mg/dia, e no paratormônio (pg/ml), sendo menor no grupo cálcio 1.500mg/dia. No entanto, após 8 semanas de uso do suplemento, as diferenças foram nas médias da pressão arterial sistólica e diastólica, da ureia, da creatinina e da lipoproteína de baixa densidade, sendo esses valores menores no grupo cálcio 1.500mg/dia. Os desfechos secundários neonatais entre os grupos de intervenção, após 8 semanas de suplemento, foram iguais. Ao longo do protocolo de pesquisa, nenhuma gestante apresentou complicações graves, como pico hipertensivo, pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia), falência renal, eclâmpsia ou óbito fetal. **Conclusão:** O cálcio tem potencial efeito nos processos hemodinâmicos e metabólicos de gestantes hipertensas, variando conforme a dosagem ingerida e o tempo de uso. O efeito da suplementação mínima em alguns parâmetros analisados foi equivalente ao da suplementação, com altas doses na análise intragrupo, corroborando a hipótese inicial do estudo. Melhores resultados foram observados no grupo com suplementação máxima, porém efeitos positivos também foram encontrados com pouco tempo de uso e baixa dosagem sem piores desfechos neonatais.

Descritores: Hipertensão induzida pela gravidez; Carbonato de cálcio; Suplementos nutricionais; Pré-eclâmpsia; Proteinúria.

ABSTRACT

Background: Gestational hypertensive syndromes are considered one of the most important complications of the puerperal pregnancy cycle. The potential underlying mechanisms of these syndromes appear to be directly related to calcium concentration. Dietary calcium supplementation during pregnancy has been shown to reduce the incidence of complications of this syndrome such as pre-eclampsia, premature labor and low birth weight. The beneficial effects of this nutrient have been found in studies with both high doses and low doses. Conflicting results have been reported in the literature on safety in effective dosing and the impasse between the risks of over-supplementation. Despite the evidence indicating the potential effects of calcium, a small proportion of women receive prescriptions for the supplement during prenatal care in Brazilian public institutions, even though it is available in the public health system. Given the emerging dilemma regarding the dosage of calcium supplementation, this study assumes that the low dosage of calcium supplementation (500mg) will be equivalent to the positive effects of calcium supplementation 1500mg in reducing blood pressure levels and the proteinuria in pregnant women with gestational hypertension, as well as a reduction in the number of premature births and low birth weight. Identifying the effect of calcium can support a standardized clinical practice and the incentive for its prescription. **Objective:** The aims of this study is to investigate the effects of calcium supplementation in low and high doses on clinical parameters and predictive biomarkers of preeclampsia in pregnant women with gestational hypertension. **Method:** This is a randomized clinical trial with pregnant women diagnosed with gestational hypertension from the 20th week of gestation without associated proteinuria, randomly allocated into two groups: minimum intervention group (calcium 500mg/day) and maximum intervention group (calcium 1500mg/day). Every four weeks, clinical and laboratory parameters were assessed and information on birth was collected at the end of the study. Data were collected from June 2018 to July 2019. The primary outcome of the study was the reduction in blood pressure levels and the proteinuria and as secondary outcomes prematurity, low birth weight, birth, admission to a neonatal intensive care unit, cardiovascular risk and adherence to treatment. **Results:** in the period of data collection, 142 pregnant women were eligible for the research protocol. Of these, 18 refused to participate in the study, 49 were excluded for not meeting the inclusion criteria and 24 for other causes (ethnicity, fetal death, change of address), totaling 51 pregnant women at the end. When comparing the effect of calcium on intragroup biomarkers, it was possible to identify that in the group supplemented with 500mg/day, there was a significant reduction in systolic blood pressure (reduction of 7,33 mmHg), in proteinuria (reduction of 9,52 mg/dl), in the incidence of pre-eclampsia (protein/creatinine ratio) and an increase in microalbuminuria (increase of 4,2 mg/dl) with 04 weeks of supplement use. At the end of 08 weeks there was a reduction in the mean of proteinuria (reduction of 10,71mg/dl), urea (reduction of 12,8

mg/dl) and C-reactive protein (reduction of 9,05 mg/dl) and a increase in triglycerides (increase of 63,67 mg/dl). On the other hand, from supplementation with 1500mg/day of calcium it was possible to observe a significant reduction in systolic blood pressure (reduction of 17,5 mmHg) and in HDL (reduction of 6,63 mg/dl) after 04 weeks of supplementation and at the end of 08 weeks a reduction in diastolic blood pressure (reduction of 8,8 mmHg), in urea (reduction of 5,8 mg/dl) and proteinuria (reduction 6,8 mg/dl) and C-reactive protein (reduction 6,91 mg/dl). In the analysis between the intervention groups it was possible to observe that at the end of 04 weeks there was a significant difference in the protein/creatinine ratio, being lower in the Ca 500mg/day group and in the PTH (pg/ml) being lower in the Ca 1500mg/day group. However, after 08 weeks of using the supplement, the differences were in the mean systolic, diastolic, urea, creatinine and LDL being lower in the 1500mg/day Ca group. Secondary neonatal outcomes between intervention groups after 8 weeks of supplementation were the same. No pregnant woman throughout the research protocol presented serious complications such as hypertensive peak, severe pre-eclampsia, Hellp (hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia), renal failure, eclampsia or fetal death. **Conclusion:** calcium has a potential effect on the hemodynamic and metabolic processes of hypertensive pregnant women, varying according to the dosage ingested and the time of use. The effect of minimal supplementation on some analyzed parameters was equivalent to the effect of supplementation with high doses in the intragroup analysis, corroborating the initial hypothesis of the study. Better results were observed in the group with maximum supplementation, but positive effects were also found with a short time of use and low dosage without worse neonatal outcomes.

Descriptors: Hipertention, pregnancy-induced; Calcium carbonate; Dietary supplements; Pre-eclampsia; Proteinuria.

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas gestacionais (SHG) são consideradas uma das mais importantes complicações do ciclo gravídico puerperal. Sua etiologia ainda é desconhecida, no entanto, sua incidência varia de 6% a 30% das gestações, contribuindo para elevados índices de morbidade e mortalidade materna e perinatal e sendo a principal causa de morte materna no mundo (GOLDBERT et al., 2013). Todos os anos, quase 60 mil mulheres morrem no mundo por complicações dos distúrbios hipertensivos, o correspondente a 25% de todas as mortes maternas, e essas são as principais causas de nascimentos prematuros eletivos (AN et al., 2015; LANGENVELD et al., 2011).

A expressão “hipertensão na gravidez” consiste em níveis pressóricos iguais ou a cima de 140 mmHg para a pressão sistólica (PAS) e iguais ou a cima de 90 mmHg para a pressão diastólica (PAD), sendo esta identificada na fase V de Korotkoff. A hipertensão na gravidez é classificada em hipertensão arterial crônica (HAC), hipertensão crônica superajuntada à pré-eclâmpsia (HCPE), hipertensão gestacional (HG) e pré-eclâmpsia (PE) (BRASIL, 2012). Caracterizada por hipertensão detectada após a 20ª semana sem proteinúria associada, a HG pode ser definida como transitória ou crônica, quando persiste após o parto.

De acordo com estimativas nacionais, 6% a 10% dessas gestações evoluem para a forma grave da doença como PE e/ou eclâmpsia, que, por sua vez, corresponderão a 20% das mortes maternas no país (BRASIL, 2012). A cada ano, o sistema público de saúde brasileiro gasta mais de R\$ 22 milhões para o custeio do tratamento de PE/eclâmpsia, caracterizando esta uma despesa substancial para um país em desenvolvimento (XAVIER et al., 2015).

Embora a patogênese das SHG ainda não seja completamente compreendida, existem evidências de que os principais eventos iniciadores são hipoperfusão placentária e aumento da produção de mediadores inflamatórios angiogênicos, seguida de lesão endotelial sistêmica, vasoespasmo disseminado,

hipoperfusão tecidual generalizada e agravamento da isquemia placentária (DOWNING et al., 2013; WANG; RANA; KARUMANCHI, 2009). Existem diversos fatores que aumentam o risco de desenvolver as SHG, como diabetes, doença renal, obesidade, gravidez múltipla, primiparidade, idade materna superior a 30 anos, antecedentes pessoais ou familiares de PE e/ou HAC e raça negra (ASSIS; VIANA; RASSI, 2008).

Os potenciais mecanismos subjacentes das síndromes hipertensivas parecem estar diretamente relacionados às concentrações maternas de micronutrientes, minerais, antioxidantes e vitaminas (KIM, et al., 2012; XU et al., 2009). Exposições ao cálcio e o risco do desenvolvimento dessas síndromes, em especial a PE, têm sido foco de particular atenção em estudos epidemiológicos de intervenção.

Há mais de 30 anos, esses estudos identificaram relação inversa entre a ingestão de cálcio materna e a incidência de PE (BELIZAN; VILLAR; REPKE, 1988; BELIZAN; VILLAR, 1980). Com base nesses primeiros resultados, uma série de ensaios clínicos randomizados foi realizada para avaliar a eficácia da suplementação do cálcio na redução dos níveis pressóricos da HG e no risco de PE, como descritos a seguir.

Estudo realizado na Malásia com cerca de 150 mulheres mostrou diferenças de 4 a 10 mmHg, na PAS, e de 3 a 8 mmHg, na PAD, entre grupos de mulheres suplementadas com cálcio e aquelas que não receberam o suplemento (MAHDY et al., 2014). Na Índia, a suplementação com cálcio em 552 mulheres reduziu em 66,7% o risco de PE e em 44,9% o de partos prematuros (KUMAR et al., 2009).

Já estudos realizados no México e em países da África Ocidental, totalizando 1.643 mulheres, também verificaram efeitos positivos na intervenção com esse micronutriente e na prevenção de complicações decorrentes dos distúrbios hipertensivos gestacionais (ETTINGHER et al., 2014; EPHRAIM et al., 2014; JARJOU et al., 2013; GOLDBERG et al., 2013).

Ainda, ao longo dos últimos 15 anos, várias revisões sistemáticas surgiram para avaliar os efeitos da suplementação de cálcio durante a gravidez, reforçando os

benefícios dessa intervenção. De acordo com revisão sistemática que incluiu mais de 15 mil participantes a partir de 12 ensaios clínicos randomizados, a suplementação de cálcio reduziu significativamente a incidência de HG em 65% (risco relativo – RR de 0,65; intervalo de confiança de 95% – IC95% 0,53-0,81), em 64% diminuiu o risco de desenvolvimento de PE, em 20% o risco de mortalidade ou morbidade materna grave e, em 76%, o de nascimento prematuro (RR de 0,76; IC95% 0,60-0,97) – todos realizados em mulheres com baixa ingestão dietética de cálcio, definida como menos de 800 mg/dia, a partir da 20ª semana de gestação (HOFMEYR et al., 2010)

Outra revisão sistemática de estudos realizados em países em desenvolvimento mostrou resultado semelhante para a redução do risco de HG em 55% (RR de 0,55; IC95% 0,36-0,85), PE em 41% (RR de 0,41; IC95% 0,24- 0,69) e prematuridade em 88% (RR de 0,88; IC95% 0,78-0,99) (ZERFU; AYELE, 2013). Ainda, metanálise realizada com 17 ensaios clínicos multicêntricos com 14.524 mulheres verificou que o risco médio de HG foi reduzido em 91% no grupo suplementado e em 17% o de morte materna, sem redução, porém, no risco de HG grave, PE, PE grave, parto prematuro e baixo peso ao nascer (AN et al., 2015).

Vários outros estudos também avaliaram os benefícios dessa intervenção na redução dos níveis pressóricos e na prevenção de PE, principalmente em gestantes de risco e naquelas com baixa ingestão dietética de cálcio na Austrália, em Gâmbia, na Argentina, no Egito, na Índia, no Peru, no Vietnã e na África do Sul (HOFMEYR; BELIZAN; DADELSZEN, 2014; GOLDBERG et al., 2013; BHUTTA et al., 2008; HOLMEYR; DULEY; ATALLAH, 2007; VILLAR et al., 2006).

No Brasil, ensaio clínico realizado com 49 mulheres verificou redução no risco de PE e eclâmpsia com a suplementação de 2g de cálcio elementar associados com a ingestão de 100 mg de aspirina, deixando dúvidas sobre qual elemento teria sido o responsável pelo efeito positivo da suplementação (SOUZA et al., 2014).

Potenciais efeitos adversos decorrentes da suplementação com cálcio em níveis aproximados do limite superior da ingestão diária recomendada (2,0g), como náusea, vômito, dor abdominal, cólica renal, entre outros, não foram evidenciados nesses estudos (HOFMEYR; BELIZAN; DADELSZEN, 2014; GOLDBERG et al.,

2013; BHUTTA et al., 2008; HOLMEYR; DULEY; ATALLAH, 2007; VILLAR et al., 2006).

O mecanismo do efeito protetor do cálcio ainda parece ser desconhecido, mas há indícios de que o mineral impede a ativação de células endoteliais induzida pela invasão de dendritos trofoblásticos da placenta (HOFMEYR et al., 2014). Acrescenta-se que a deficiência de cálcio pode causar o aumento da pressão arterial, ao estimular o hormônio da paratireoide, bem como a liberação de renina, que, por sua vez, provoca o aumento do cálcio intracelular no músculo liso, conduzindo à vasoconstrição (BELIZAN; VILLAR; REPKE, 1988). Dessa forma, o cálcio pode interferir também na contratilidade da musculatura lisa uterina, reduzir a liberação de marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo e, assim, evitar o parto prematuro (VILLAR et al., 2006).

Em 2011, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a suplementação de cálcio durante a gravidez como intervenção eficaz para prevenir e reduzir a PE e a mortalidade materna, recomendando que as mulheres com baixa ingestão dietética ou de alto risco recebam de 1,5 a 2,0 g de cálcio diariamente, a partir do segundo trimestre de gestação (WHO, 2011).

Por outro lado, os efeitos benéficos nos níveis pressóricos e na prevenção de PE também foram encontrados em ensaios clínicos utilizando baixa dosagem de suplementação com cálcio elementar. Metanálise realizada com dez estudos randomizados controlados em países em desenvolvimento revelou redução em 45% de HG e em 59% no risco de PE, além da redução de nascimentos prematuros e na mortalidade neonatal, a partir da suplementação com 500mg de cálcio por dia (IMDAD; JABEEN; BHUTTA, 2011).

Outro estudo, envolvendo um pequeno grupo de mulheres iranianas em risco de PE, identificou que a suplementação em dose baixa (cálcio 500 mg/dia), a partir do segundo trimestre da gestação, resultou em diminuição dos níveis plasmáticos de renina e da capacidade oxidante total, impedindo a ativação de células endoteliais no grupo da intervenção (ASEMI et al., 2012). Tais achados sugerem

questionamentos a respeito da melhor dosagem com a suplementação, uma vez que foi possível identificar efeitos benéficos do suplemento mesmo em baixas doses.

Apesar das elevadas evidências indicando os benefícios desse micronutriente, menos de 6% das mulheres recebem prescrições de cálcio durante a assistência pré-natal nas instituições públicas brasileiras, bem como não são informadas sobre a importância da ingestão dietética do cálcio (CAMARGO et al., 2013). Salienta-se que a ingestão dietética de cálcio de mulheres grávidas em países de média e baixa renda, como México, Brasil, Equador, Argentina e países africanos, é baixa, consistindo em menos de 600mg por dia (CORMICK et al., 2014; LEE et al., 2013; BRASIL, 2011).

Mesmo com a ingestão diária de cálcio na dieta, principalmente por meio de produtos lácteos, mais de um terço das gestantes consome menos da quantidade de cálcio recomendada (MAHDY et al., 2014; KUMAR et al., 2009). Essa baixa ingestão é típica de dietas específicas desses países e contrasta com a ingestão média diária de 1.200 mg de cálcio por dia de mulheres grávidas americanas e europeias (CHEN et al., 2013).

Nesse cenário, a suplementação com cálcio pode ser um atrativo potencial de intervenção durante o acompanhamento pré-natal, uma vez que essas gestantes precisam do suplemento para atender, além de outras, a demanda óssea materna e fetal (MAHDY et al., 2014). Ressalta-se que essa prática durante a gravidez é considerada um método de intervenção de baixo custo e elevada efetividade, para evitar o risco de complicações hipertensivas, e pode ser alcançada no primeiro nível de atenção à saúde, principalmente em países ainda em desenvolvimento (BAXTER et al., 2014).

Considerando que o cálcio suplementar pode reduzir significativamente os níveis pressóricos e a ocorrência de PE, questiona-se investigar como essa ação ocorre nos biomarcadores preditivos da HG. É forte a evidência de que a hipertensão arterial está intimamente relacionada à atuação de diversos mecanismos da integridade vascular, por exemplo (SUNGGIP, et al., 2017).

A escassez de ofertas de intervenções essenciais no país justifica o desenvolvimento desta pesquisa, visto que estratégias para aumentar o consumo do cálcio devem ser implementadas de maneira segura, para determinar o efeito do suplemento a partir da concentração e do tempo de uso, visando à prevenção dos distúrbios hipertensivos gestacionais e de suas complicações, tanto nos marcadores bioquímicos vasculares quanto nos processos inflamatórios.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Um grande número de mulheres recebe pouca ou nenhuma atenção durante a gravidez sobre os efeitos benéficos do cálcio na prevenção dos distúrbios hipertensivos, apesar da disponibilidade do suplemento no sistema público brasileiro. Acredita-se que essa prática não rotineira possa ser atribuída ao desconhecimento dos benefícios do cálcio pelos profissionais de saúde ou pela inexistência de uma prática clínica padronizada quanto à dosagem da prescrição do mesmo e ao tempo de uso no país.

Até o momento, nenhum estudo realizado prevê a suplementação com cálcio durante a gravidez a partir da 20ª semana em gestantes hipertensas, pretendendo o estabelecimento da melhor dosagem apropriada (máxima ou mínima) e dos efeitos nos biomarcadores preditivos da PE na população brasileira.

Ainda que a assistência obstétrica pressuponha atuação interdisciplinar e em equipe para a integralidade das ações, o enfermeiro pode desempenhar papel fundamental para reduzir ou evitar as complicações advindas dos distúrbios hipertensivos, ao conhecer os benefícios do cálcio e incentivar sua ingestão na dieta de gestantes hipertensas, bem como a recomendação da prescrição do suplemento pelo médico da equipe.

Essa possibilidade decorre se suas atribuições priorizarem ações de promoção da saúde e o controle de patologias frequentes, que integram a relação das síndromes hipertensivas. Possivelmente, alcançará maior efetividade em sua prática o enfermeiro qualificado e comprometido com o processo de trabalho e que tenha por base a elaboração de um projeto de intervenção nessa realidade, considerando seu desempenho na assistência prestada à mulher durante o pré-natal.

Nesse contexto, a partir do desfecho primário deste estudo, que visa à redução dos níveis pressóricos e proteinúria em gestantes com HG, pretende-se

estabelecer, de maneira segura, qual a melhor dosagem para a prevenção dos distúrbios hipertensivos gestacionais e suas complicações.

Espera-se, com este estudo, comparar os efeitos da suplementação do cálcio em baixa e alta dosagens em gestantes com potencial risco de complicações.

A posteriori, este estudo pode fornecer subsídios para revisar e atualizar as ações dos serviços públicos de saúde durante a assistência pré-natal ofertada para gestantes que apresentam risco potencial de desenvolver as SHG, propondo melhorias na organização desses serviços, ao inserir novas condutas e rotinas no atendimento à mulher.

Pretende-se, também a partir dos achados deste estudo, encorajar o uso da prescrição da suplementação do cálcio, além de reforçar a necessidade de educação continuada dos profissionais envolvidos nessa assistência e, dessa forma, reduzir a grande lacuna ainda onipresente entre a evidência e a prática.

3. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho consiste em investigar os efeitos da suplementação de cálcio em baixa e alta dosagem nos parâmetros clínicos e biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia de gestantes com hipertensão gestacional.

3.1 Objetivos específicos

- Comparar os efeitos da suplementação de cálcio em baixa e alta dosagem no nível pressórico, biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia e nos desfechos neonatais em gestantes com hipertensão gestacional.
- Comparar o tempo da suplementação de cálcio em baixa e alta dosagem nos marcadores inflamatórios e risco cardiovascular em gestantes com hipertensão gestacional.

4. HIPÓTESE

4 HIPÓTESE

Esse estudo parte do pressuposto que a baixa dosagem de suplementação com o cálcio (500mg/ ao dia) equivalerá aos efeitos positivos da suplementação máxima (cálcio 1.500mg/ ao dia) na redução dos níveis pressóricos e proteinúria em gestantes com hipertensão gestacional, bem como uma redução no número de nascimentos prematuros e baixo peso ao nascer.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Síndromes hipertensivas na gestação

A gestação é um fenômeno fisiológico e deve ser vista por mulheres grávidas e pelas equipes de saúde como parte de uma experiência de vida saudável. No entanto, é uma situação limítrofe, na qual a preexistência de qualquer doença ou lesão torna maior a probabilidade de uma evolução desfavorável, caracterizando essas mulheres como "mulheres grávidas de alto risco". As SHG são algumas das complicações mais comuns e de maior morbimortalidade materna e perinatal, estando em primeiro lugar entre as afecções exclusivas do ciclo gravídico-puerperal no país (CUNHA; COSTA; DUARTE, 2010).

Para o Ministério da Saúde (MS), tais gestantes merecem cuidados especiais, além de uma assistência pré-natal distinta, com exames laboratoriais mais específicos e avaliação fetal criteriosa, já que apresentam maior possibilidade de hospitalização e complicações maternas e fetais (BRASIL, 2012). Sabe-se que a maioria das mortes e as complicações que surgem durante a gravidez, parto e puerpério são consideradas evitáveis e, dessa maneira, faz-se necessário o desenvolvimento de políticas públicas eficazes e uma participação ativa dos profissionais de saúde envolvidos (NOUR et al., 2015).

As complicações decorrentes dos distúrbios hipertensivos variam entre prematuridade, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) óbito fetal ou perinatal, para o feto, e descolamento prematuro da placenta (DPP), amniorrexe prematura, hemorragias, edema agudo de pulmão, plaquetopenia, trombocitopenia, entre outras, para a mulher (WHO, 2013).

A identificação das formas de manifestação da hipertensão na gravidez é fundamental para diferenciar as síndromes decorrentes do estado gravídico das condições maternas preexistentes. Dessa forma, as síndromes hipertensivas podem ser classificadas em: hipertensão crônica (hipertensão observada antes da gravidez,

ou até a 20^a semana de gestação, ou além de 12 semanas após o parto), HG (aumento da pressão arterial após a 20^a semana, sem proteinúria associada, com normalização nas primeiras 12 semanas do puerpério), PE (aparecimento de hipertensão e proteinúria, caracterizada em 300mg ou mais em urina de 24 horas após 20 semanas de gestação, em gestante previamente normotensa), eclâmpsia (presença de convulsões tônico-clônicas generalizadas ou coma na mulher com qualquer quadro hipertensivo, não causada por epilepsia ou qualquer outra doença convulsiva) e PE sobreposta à HAC (definida pela elevação aguda da PA, à qual se agregam proteinúria, trombocitopenia ou anormalidades da função hepática, em gestantes portadoras de hipertensão arterial sistêmica crônica, com idade gestacional superior a 20 semanas) (BRASIL, 2012).

Entre as teorias existentes, que visam explicar a origem e a ocorrência dessas síndromes, destaca-se a invasão trofoblástica anormal da placenta durante sua implantação. A isquemia placentária com subseqüentes lesões endoteliais provoca inconformidade na remodelação dos vasos sanguíneos de formato espiral e liberação de moléculas patogênicas e pró-inflamatórias para a corrente sanguínea, gerando disfunção orgânica sistêmica (SAVA; MARCH; PEPINE, 2018).

Entre os fatores de risco, destacam-se primeira gestação ou gravidez múltipla, idade materna, sobrepeso ou obesidade pré-gestacionais, síndrome do ovário policístico, doença renal crônica, diabetes, doenças autoimunes, entre outros (SOUSA et al., 2015).

As condutas terapêuticas variam de acordo com a classificação da SHG e dependem da gravidade da afecção, da idade gestacional, da monitorização rigorosa das condições clínicas e da orientação às gestantes acometidas após o parto quanto a possíveis gestações futuras (XAVIER et al., 2015). Mesmo com todo o conhecimento científico acumulado nos últimos anos, a saúde reprodutiva ainda é um problema de acentuada importância, principalmente nos países emergentes, como o Brasil (NOUR et al., 2015).

Os distúrbios hipertensivos conduzem a graves consequências maternas e fetais, de modo que um apoio individualizado para estas pacientes é fundamental

para o diagnóstico precoce estabelecido com intervenções baseadas em evidências e de forma a garantir a segurança no tratamento dessas gestantes (BRITO et al., 2015).

As intercorrências no período gravídico-puerperal afetam diretamente a mulher e sua família, não só no componente biológico, mas também psíquico e emocional. As estratégias devem ser incrementadas para a prevenção dos riscos e a garantia de uma boa saúde obstétrica. Para tanto, a oferta de cuidados qualificados é um componente essencial para a detecção precoce de complicações, educação em saúde e, conseqüentemente, redução da mortalidade materna e fetal.

5.2 Ação reguladora do cálcio

A gravidez é um dos períodos mais importantes na vida de uma mulher, durante o qual seus micronutrientes são demandados pelo organismo em maiores concentrações, tanto para a garantia do bem-estar materno quanto neonatal. O cálcio, por exemplo, é necessário para o crescimento da massa óssea fetal; a manutenção da densidade óssea materna; nos diversos mecanismos reguladores da pressão arterial sistêmica; na estimulação de impulsos nervosos; na contração muscular e na coagulação sanguínea (SOUSA et al., 2015). Em todas as fases da gravidez, a necessidade de consumo do cálcio aumenta em 50%, variando conforme a necessidade de absorção e demanda do organismo (LASSI et al., 2014).

Suas funções metabólicas estão diretamente relacionadas com a divisão celular, a contração muscular, a secreção hormonal e a coagulação sanguínea, atuando principalmente na liberação de tromboplastinas das plaquetas e na conversão da protrombina em trombina, impedindo que o sangue venha a coagular e facilitando seu ciclo (SCHOEN, FRISCHMAN, SHANOON, 1988). No entanto, sua função mais importante no organismo é promover a mineralização óssea e o equilíbrio entre o sódio e potássio, na contratilidade e na resistência vascular (EGELAND, et. al., 2017).

O cálcio é um íon que predomina no compartimento extracelular, e seus níveis séricos são mantidos por alguns hormônios reguladores, como o paratormônio (PTH), a vitamina D, a calcitonina, sendo absorvido por mecanismo paracelular pela ATPase cálcio-dependente (ARIYAN; SOSA, 2004). Estudos mostram que, em casos de hipertensão arterial, alterações na homeostase do cálcio extracelular incluem hipocalciúria e níveis diminuídos de 1,25-dihidroxitamina D3 sérica (AUGUST et al., 1992). O aumento do PTH está diretamente relacionado à diminuição da concentração de cálcio ionizado no plasma, com consequente aumento da resistência vascular periférica e, dessa forma, aumento da pressão arterial (SEELY et al., 1992). A atividade vasodilatadora do PTH é mediada por um receptor de membrana celular específico, agrupado à adenilato-ciclase, levando à diminuição do cálcio intracelular e ao bloqueio dos canais de cálcio (AUGUST et al., 1992).

De acordo com Resnick (1999), todas as formas de hipertensão são associadas e dependentes do excesso de cálcio citosólico livre, sendo as diferentes fisiopatologias das variadas formas de doenças hipertensivas explicadas pela extensão da distorção de cátions celulares, resultado dos eventos iônicos extracelulares *versus* intracelulares.

Na hipertensão extracelular dependente de cálcio (identificados clinicamente como formas de hipertensão com baixa renina), o mecanismo operante é o excesso do acúmulo do cálcio celular, a partir do espaço extracelular mediado pela ação de hormônios reguladores; na situação oposta, a hipertensão dependente unicamente de cálcio intracelular é mediada e clinicamente caracterizada pelo excesso de atividade de renina circulante e pelo aumento dos níveis de angiotensina II (CHEN et al., 2013). Nessa situação, o perfil hormonal do cálcio observado decorre de altos níveis de renina, e os níveis de PTH e 1,25-dihidroxitamina D3 ou são suprimidos ou são indistinguíveis em relação àqueles encontrados em indivíduos com pressão normal (RESNICK, 1999).

Em outras palavras, quando ocorre a abertura dos canais de cálcio, acontece a difusão do cálcio do espaço extracelular para o intracelular, por meio dos canais presentes na musculatura lisa das células. Os inibidores de canais de cálcio atuam bloqueando os mediadores do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Logo, ocorre menor concentração de nutriente nos miócitos, levando à diminuição da resistência vascular periférica, da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio, e ao relaxamento da musculatura lisa, provocando vasodilatação e redução da pressão arterial (BOMBIG, POVOA, 2009).

Assim, os efeitos dos sinais minerais da dieta na pressão arterial e, em particular do cálcio, são traduzidos a nível celular pelo seu efeito nos sistemas hormonais (RESNICK, 1994). A condição estável resultante da distribuição do cálcio mediada pelos hormônios altera funções hemodinâmicas cardíacas e, dessa maneira, o consumo regular de cálcio apresenta efeito hipotensor e diminui a sensibilidade ao sódio, principalmente em pessoas com hipertensão arterial sistêmica e com predisposição para desenvolver esta doença (KELVIN et al., 2018).

As diferentes alterações genéticas ou adquiridas nos sistemas de transporte celular iônico resultam no ponto limiar metabólico do sistema renina-aldosterona e dos hormônios reguladores de cálcio entre diferentes indivíduos, o que tem como consequência diferentes padrões de reatividade vascular e de pré-disposição à pressão arterial alta (SEELY et al., 1992). Essas são hipóteses intrigantes, sendo necessários mais estudos para a compreensão do detalhado mecanismo de hormônios reguladores envolvidos.

5.3 Suplementação do cálcio em mulheres grávidas

A suplementação de cálcio tem um potencial efeito para reduzir as complicações advindas das SHG. As mulheres que recebem suplementos de cálcio têm risco significativamente menor de desenvolver PE grave, HELLP (hemólise,

aumento de enzimas e baixa contagem de plaquetas), eclâmpsia, edema agudo de pulmão, hemorragias, entre outros (WHO, 2013).

Nas populações em que a ingestão de cálcio é baixa, a suplementação de cálcio tem que ser vista como parte integrante da assistência pré-natal. O grupo-alvo dessa recomendação compreende populações que vivem em áreas geográficas onde alimentos ricos em cálcio não são comumente disponíveis ou consumido, típicas de países subdesenvolvidos e/ou em desenvolvimento (CHEN et al., 2013).

Não há informações precisas sobre a adequada ingestão de cálcio no mundo todo. No entanto, alguns estudos sugerem que a baixa ingestão de cálcio está relacionada com o baixo nível econômico e social da população, podendo ser um indicador útil do *status* socioeconômico (GIBSON, CAVALLI-SFORZA, 2012; BROADLEY et al., 2012). Práticas alimentares saudáveis para promover a ingestão adequada de cálcio, por meio de alimentos ricos desse nutriente, devem ser incentivadas na população em geral, principalmente em gestantes.

A absorção de cálcio aumenta durante a gravidez, sendo recomendada uma ingestão alimentar com cerca de 1.200mg/dia de cálcio para mulheres grávidas (OMS, 2013). O consumo inadequado desse nutriente, nessa população de mulheres, pode levar a efeitos adversos na mãe e no feto, incluindo osteopenia, tremor, parestesia, câibras musculares, tétano, atraso no crescimento fetal, baixo peso ao nascer e pouca mineralização fetal (VILLAR et al., 2006).

A implementação da recomendação da suplementação em gestantes deve garantir um fornecimento oportuno e contínuo do suplemento e requer monitoramento rigoroso da ingestão diária total dessas mulheres (dieta, suplementos e antiácidos), não devendo a ingestão global por dia exceder o limite superior tolerável estabelecido em 3g/dia (STRAUB, 2007).

Os suplementos de cálcio estão disponíveis em diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, solúveis, efervescentes e mastigáveis, e contêm um ou mais ingredientes ativos, podendo estar presente na forma de carbonato, citrato, lactato ou gluconato (HEANEY et al., 2001). Pelo menos um sal

de cálcio para administração oral (em uma variedade de doses) está incluído na maioria das listas nacionais de medicamentos essenciais (WHO, 2013), sendo o carbonato de cálcio o mais comum e com melhor relação custo-eficácia, pois possui o maior teor de cálcio elementar (40%) ((WHO, 2011).

A OMS reconhece a suplementação de cálcio como uma intervenção de saúde pública que objetiva melhorar os resultados das saúdes materna e infantil, além de listar ações nutricionais apropriadas para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) (WHO, 2013).

Apesar da resposta das mulheres à suplementação de cálcio ser heterogênea, em termos da magnitude do efeito, existe um efeito protetor consistente da intervenção. Os resultados de ensaios clínicos avaliando o efeito da suplementação com uma dose diária total de cálcio variando entre 1.500mg e 2.000mg comparados com um grupo placebo revelaram redução dos níveis pressóricos, necessidade de anti-hipertensivos e incidência de PE (BARRY et al., 2014, ETTINGER et al., 2014; KHANAN et al., 2018).

Os desfechos infantis importantes foram redução na incidência de parto prematuro, baixo peso ao nascer (< 2500 g), natimorto, óbito durante o período neonatal e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (GOLDBERG et al., 2013; HOFMEYR et al., 2015; JARJOU et al., 2013).

Como a suplementação trata de uma diretriz global, ela deve ser adaptada ao contexto de cada realidade. Antes da implementação, faz-se necessário um programa de saúde pública que incluía o fornecimento de suplementos de cálcio a mulheres grávidas, com objetivos bem definidos, que levem em conta os recursos disponíveis, as políticas existentes, as plataformas e os fornecedores de entrega adequados, além de um bom plano de monitoramento e avaliação, com indicadores apropriados em todas as etapas (WHO, 2013).

6. MÉTODO

6 MÉTODO

6.1 Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado.

6.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de referência para o pré-natal de alto risco do município de Chapecó, SC, polo do oeste catarinense. A escolha dessa instituição é justificada por se tratar do único centro de referência para a assistência a gestante de risco no município.

O município possui uma população estimada de 205.795 habitantes, sendo referência em saúde para todo o grande oeste de Santa Catarina (IBGE, 2019). Ainda, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,79, com expectativa de vida de 72,2 anos, ocupando a 18ª posição no *ranking* estadual.

O município compõe a região da Grande Fronteira do Mercosul (Meso Mercosul), composta por 25 municípios com uma população total estimada de 324.594 habitantes (IBGE, 2019).

De acordo com os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em 2017, o município teve cerca de 8.272 gestantes; 101 nascidos vivos, com proporção de 8,7% (n= 104) para RN de baixo peso e 15,5% dos nascimentos em mães adolescentes; proporção de crianças nascidas vivas por parto normal de 33,9% e por cesárea 66%; 9.698 consultas de pré-natal, onde 81,4% das gestantes realizaram mais de 07 consultas ; 1.024 atendimentos às gestantes de alto risco; 85 internações por edema, proteinúria e transtornos hipertensivos na gravidez (pré-eclâmpsia) e 138 internações por outras

complicações da gravidez (DATASUS, 2017). Além disso, a proporção de cobertura da assistência pré-natal é de 117% e a razão da mortalidade materna menor que 01 a cada 100.000 nascidos vivos.

O acompanhamento pré-natal pode ser realizado no primeiro nível de atenção à saúde nas 26 Unidades Básicas de Saúde (UBS) existentes distribuídas ao longo da extensão territorial. As gestantes de risco, são encaminhadas ao único centro de referência para gestação de alto risco, neste caso, gestantes que apresentam fatores de risco para as Síndromes Hipertensivas Gestacionais (SHG).

6.3 Período do estudo

O período de coleta de dados foi de junho de 2018 a julho de 2019 e baseou-se na intervenção com suplementação de cálcio e análises seriadas clínicas e laboratoriais.

6.4 População do estudo e critérios de inclusão

Neste estudo, foram elegíveis todas as gestantes primigestas com diagnóstico de hipertensão gestacional encaminhadas e atendidas no ambulatório de referência de pré-natal de alto risco do município de Chapecó, SC.

Foram incluídas as participantes que apresentaram os seguintes critérios de inclusão:

- Gestação única;
- Ausência de má formação fetal;
- Ausência de condições clínicas pré-existentes;

- Ausência do uso de medicamentos que poderiam interferir com a absorção de cálcio (por exemplo, corticosteroides, tiazidas, hormônios da tireóide);
- Ausência do uso de medicamentos anti-hipertensivos;

6.5 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram:

- Polidramnina;
- Anemia severa;
- Doppler de artéria umbilical alterado;
- Insuficiência placentária;
- Qualquer outra contraindicação para a suplementação de cálcio;

6.6 Levantamento inicial

Inicialmente foi realizada uma busca nos prontuários de todas as pacientes assistidas no ambulatório de pré-natal de alto risco do município para identificar quais desses encaminhamentos eram por síndromes hipertensivas gestacionais (SHG).

6.7 Seleção das participantes

Após o levantamento inicial, foram selecionadas as gestantes encaminhadas para o ambulatório de pré-natal de alto risco diagnosticadas com HG após a 20ª semana sem proteinúria associada, a partir do sistema de regulação do município. De posse do nome dessas pacientes, estas foram contatadas por telefone, para que comparecessem ao ambulatório para a realização da pesquisa. Aquelas que atenderam aos critérios de elegibilidade e desejaram participar, foram recrutadas e alocadas aleatoriamente para os grupos de intervenção. As gestantes residentes nos domicílios geograficamente localizados próximos ao local onde foi conduzido o estudo foram contatadas primeiro.

6.8 Randomização e mascaramento

A randomização foi realizada usando a calculadora on-line (<http://randomization.com/>). A fim de balancear os grupos entre as gestantes hipertensas, foi utilizada a técnica de randomização por meio do bloqueio permutado entre os grupos: Grupo Intervenção Máxima (GIMax) e Grupo Intervenção Mínima (GIMin). As atribuições de tratamento dentro dos blocos foram determinadas de forma aleatória em ordem, com a proporção de alocação desejada alcançada dentro de cada bloco. O mesmo código gerado foi alocado nos envelopes contendo as informações, respeitando a sequência gerada pela randomização.

Um grupo controle/placebo não foi incluído no estudo, pois todas as participantes foram gestantes de alto risco e a própria OMS recomenda tratar todas as gestantes com potenciais risco para complicações dos distúrbios hipertensivos com cálcio. A inexistência de um grupo placebo também foi recomendada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CONEP).

As participantes foram, então, alocadas aleatoriamente e mascaradas quanto à dosagem recebida a partir da 20ª semana de gestação até o parto. Uma terceira pessoa (não mascarada) ficou responsável pela administração e prescrição dos comprimidos.

6.9 Intervenção

A intervenção consistiu na ingestão de 02 comprimidos de cálcio elementar contendo 500mg por dia para o grupo GIMin e 02 comprimidos de cálcio elementar contendo 1.500mg por dia para o grupo GIMax, ambos manipulados de forma, sabor e textura semelhantes.

Os comprimidos de cálcio foram prescritos pelo médico pesquisador integrante da equipe e fornecidos para as participantes em cada seguimento do estudo. Orientou-se que o cálcio fosse consumido com água, preferencialmente entre as duas principais refeições (almoço e jantar), para minimizar possível interferência na absorção de outros minerais. Ainda, as gestantes foram orientadas a seguirem com a suplementação até o parto.

As gestantes foram solicitadas a não alterarem sua ingestão alimentar normal durante o estudo e a não tomarem suplementos diferentes daqueles que lhes foram fornecidos pelo investigador.

Os envelopes contendo os comprimidos foram entregues às participantes, de acordo com o sorteio aleatório, com a quantidade de comprimidos exata até a próxima avaliação, ou seja, 4 e 8 semanas após a primeira avaliação, respectivamente. Assim, a cada 4 semanas, eram ofertados novos comprimidos. O acompanhamento se deu até o parto (*follow-up*). Em todos os momentos, eram avaliados os parâmetros clínicos, e os exames laboratoriais foram coletados (amostras de sangue e urina).

6.10 Adesão ao estudo

A cada encontro de avaliação, as participantes retornavam com as cartelas vazias dos comprimidos ingeridos, bem como aqueles não utilizados, para a quantificação e o controle da adesão.

Assim como em outros trabalhos de intervenção, a adesão utilizada neste estudo foi baseada no método indireto de contagem de comprimidos, por ser mais facilmente realizado e de baixo custo. Foi classificada como baixa quando a participante ingeriu menos de 50% da medicação prescrita, regular se entre 50 a 69% da medicação e ótima para mais de 70% (SOUZA et al., 2014)

Entende-se, aqui, por adesão o seguimento às recomendações terapêuticas, pressupondo uma colaboração voluntária do paciente e um acordo mútuo com o plano terapêutico traçado (ALFONSO et al, 2003).

Além disso, algumas estratégias foram utilizadas para garantir a adesão ao estudo. Primeiramente, foram registrados o nome, o endereço e o número de telefone da participante, bem como de duas pessoas próximas que pudessem informar sobre o paradeiro da participante em caso de ausência. Após, as participantes foram informadas da importância do seguimento, e o contato foi mantido por telefonemas semanais. Foi enviado, por meio de um aplicativo de mensagens, material informativo sobre os benefícios do cálcio. Esse canal também foi utilizado como contato para plantão de dúvidas e como busca ativa em caso de ausência.

Uma visita domiciliar foi realizada dentro das 24 horas seguintes à sessão em caso do não comparecimento da gestante. De acordo com o motivo da ausência, foram tomadas as medidas cabíveis, de forma a garantir a adesão máxima das participantes ao estudo. Esse recurso foi realizado duas vezes apenas e com uma única participante.

6.11 Procedimentos e coleta dos dados

Uma vez recrutadas, as participantes foram solicitadas a retornarem ao local do estudo, em dia e horário agendados pelos pesquisadores, em jejum de 12 horas, para avaliação clínica e coleta de amostras de sangue e urina. A avaliação clínica consistiu em aplicação de um questionário de saúde e de um recordatório alimentar; realização de medidas antropométricas; avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos fetais (BCF); medição da altura uterina (AU) e coleta de sangue e urina para análise laboratorial.

Tais procedimentos foram realizados a partir do recrutamento (*baseline*) e as avaliações a cada 4 semanas, até um total de 8 de semanas por equipe devidamente treinada.

6.11.1 Questionário de saúde e recordatório alimentar

O questionário aplicado no recrutamento (*baseline*) continha variáveis demográficas e socioeconômicas (idade, nível socioeconômico, escolaridade, situação conjugal, renda e ocupação), comportamentais (prática de atividade física, tabagismo, consumo de álcool e controle regular de saúde), de antecedentes familiares (história familiar de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, PE, eclâmpsia, obesidade, doença renal, doenças cardiovasculares, entre outras), intercorrências na gestação atual (pico hipertensivo, sangramento vaginal, infecção do trato urinário, entre outras) e ingestão alimentar (avaliado a partir das informações registradas por meio do recordatório alimentar de 24 horas – R24h – de um dia anterior à consulta).

Os resultados dessa primeira análise foram redigidos em formato de artigo e submetidos ao periódico *Nutrition Journal* (Anexo V).

6.11.2 Avaliação clínica

A verificação da idade gestacional e a medida da AU e dos BCF foram realizadas de acordo com as recomendações do MS previstas no manual de atenção ao pré-natal (BRASIL, 2012).

A medida da pressão arterial manual e padronizada de acordo com as recomendações da *British Hypertension Society* (BHS) por meio do *Kit* Estetoscópio Littmann Classic III 5620 Preto e esfigmomanômetro Welch Allyn Durashock DS44-BR (NICE, 2019). Esse parâmetro foi aferido e registrado para todas as mulheres no recrutamento (*baseline*) e em todas as visitas subsequentes. Diante dos resultados de pico hipertensivo (PAS > 160mmHg e PAD > 110mmHg) observado em duas aferições consecutivas, as gestantes eram encaminhadas para o serviço de emergência do município.

O estado nutricional foi classificado a partir da curva de Atalah et al. (1997), utilizando peso corporal e altura da paciente, conforme o índice de massa corporal (IMC) por semana gestacional, segundo os critérios da OMS: IMC < 18kg/m² para baixo peso; IMC entre 18,5 kg/m² e 24,9 kg/m² se adequado; IMC entre 25 kg/m² e 29,9kg/m² para sobrepeso; IMC ≥30 kg/m² para obesidade (WHO, 2000).

Para tanto, o peso corporal foi aferido com a gestante descalça e sem adornos, por meio de balança digital portátil modelo HCM 5110 M (GAMA Italy Professional, San Pietro in Casale, Itália), com capacidade de 150kg, sensibilidade de 100g e calibrada antes do trabalho de campo. O estadiômetro portátil utilizado tinha capacidade máxima de 200cm e resolução de 1mm. Todas as entrevistadas foram pesadas e medidas seguindo procedimento padrão descrito na literatura por Lohman et al. (2000).

Após o nascimento, os membros da equipe de pesquisa extraíram os dados dos desfechos neonatais nos registros hospitalares.

6.11.3 Avaliação laboratorial

Os biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia que foram medidos como resultados no estudo foram aqueles dosados na avaliação laboratorial os quais incluíram as seguintes dosagens: hemograma completo, colesterol total e frações, triglicerídeos, creatinina urinária, ureia urinária, proteinúria, microalbuminúria, PTH, cálcio ionizado e proteína C-reativa ultrasensível (PCR-hs). Para essas dosagens, foi empregado o procedimento analítico padronizado no laboratório, em conformidade com protocolo definido pelo fabricante dos *kits* comerciais utilizados para cada exame específico.

As amostras de sangue foram coletadas pela própria equipe de técnicos da sala de coletas de exames do ambulatório de saúde e encaminhadas para o laboratório de apoio à pesquisa, para posterior análises. Na ocasião, foram retirados 10ml de sangue arterial e 10ml de urina foram coletados. A coleta e o encaminhamento foram realizados pela própria equipe de laboratório do ambulatório de saúde.

6.12 Análise estatística

Foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 20.0. Foram feitas duas digitações no programa, com o objetivo de realizar uma comparação posterior e, dessa maneira, garantir maior qualidade dos dados. Uma checagem automática dos dados foi realizada no momento da digitação, por meio da função *Check*. Para identificar e corrigir inconsistências de codificação, revisão e digitação, foi realizada limpeza dos dados, obtendo-se as frequências das variáveis coletadas no próprio programa.

Foi utilizada análise descritiva dos dados para a caracterização da população estudada. Para as variáveis contínuas, calculou-se média e desvio padrão e, para as

variáveis categóricas, frequência e porcentagem. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Como desfecho primário, foram consideradas a redução dos níveis pressóricos e proteinúria. Prematuridade, baixo peso ao nascer, internação em unidade de terapia intensiva neonatal, risco cardiovascular e baixa adesão ao tratamento foram desfechos secundários.

Para estudar a associação entre as variáveis independentes (parâmetros clínicos e laboratoriais) e a ocorrência ou não do desfecho, foram realizados o teste *t* e a análise de variância (ANOVA) de amostras independentes e pareadas, seguidos de pós-teste de Dunnett e Sidak, respectivamente. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. As diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese nula foi menor que 5% ($p < 0,05$) foram consideradas estatisticamente significativas.

6.13 Aspectos éticos

A coleta de dados somente foi iniciada após a autorização do ambulatório de atenção ao pré-natal de alto risco do município para o recrutamento inicial e a avaliação e aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), sob parecer 2.659.764 (Anexo I). Ainda, o protocolo de pesquisa foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>), sob número RBR-9ngb95 (Anexo II). Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice I) antes do início da entrevista e tiveram suas identidades preservadas, conforme recomendação da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (BRASIL, 2012b)

6.14 Financiamento

O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação de agência de fomento e contemplado com o Edital 28/2018 – Universal/Faixa B do Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações/ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCTIC/CNPq), com auxílio financeiro no valor de R\$ 41.370,00 (Anexo III).

7. RESULTADOS

7 RESULTADOS

No período da coleta de dados, 142 gestantes foram elegíveis para o protocolo de pesquisa. Destas, 49 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, 18 recusaram-se a participar do estudo, dez mudaram de cidade, seis eram haitianas, quatro perderam o contato e quatro tiveram óbito fetal, totalizando 91 participantes excluídas. Logo, foram recrutadas aleatoriamente entre os grupos 51 gestantes (Figura 1).

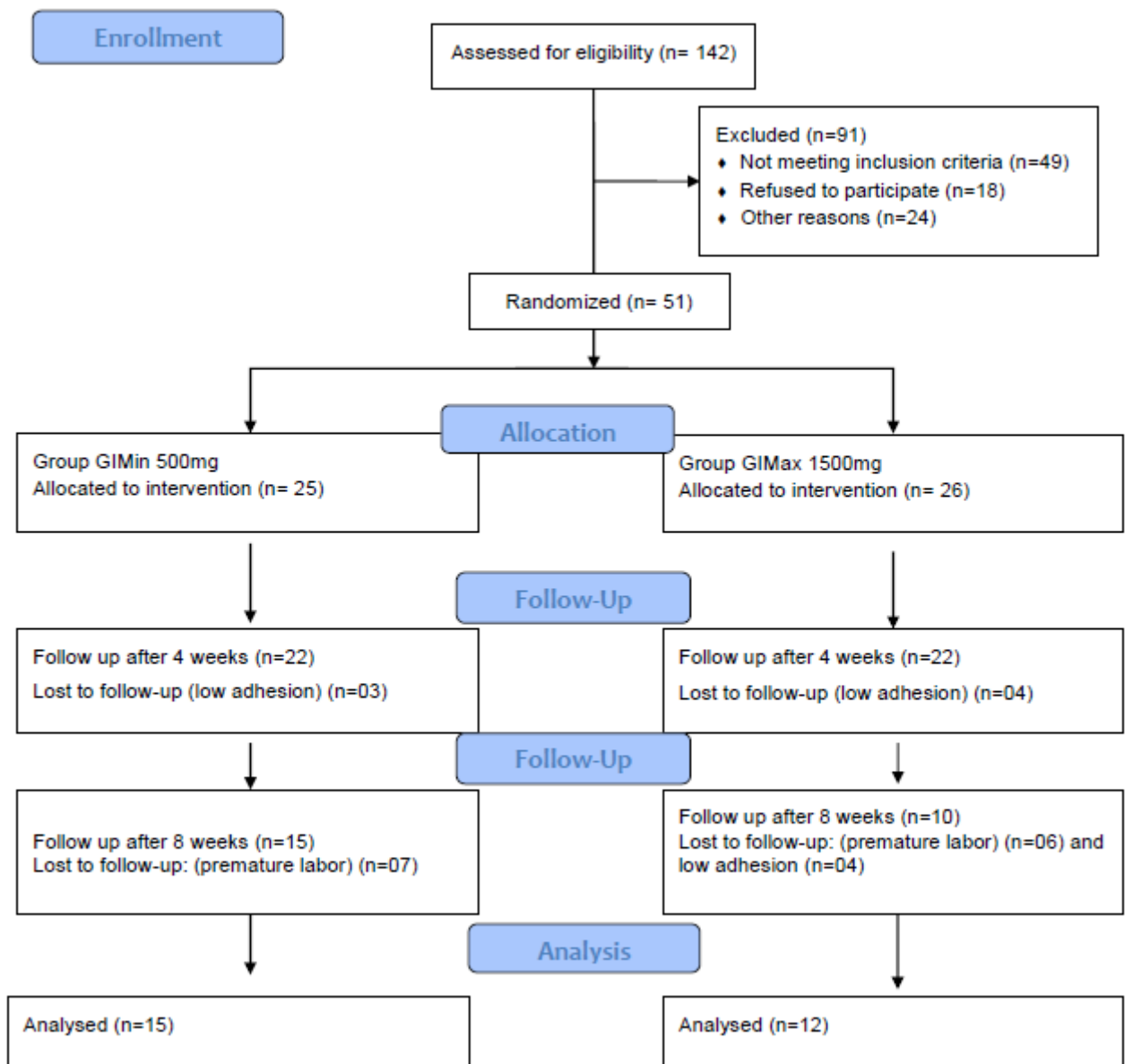
O GIMin cálcio 500mg/dia perdeu três acompanhamentos após a quarta semana e sete após a oitava semana do início da intervenção, enquanto o GIMax 1.500mg/dia perdeu quatro acompanhamentos após a quarta semana e dez após a oitava semana. Apesar da perda de seguimento maior no grupo que recebeu a suplementação máxima, essa diferença não foi significativa ($p=0,198$).

O julgamento final após 8 semanas de intervenção resultou em 27 participantes ($n=15$ no grupo cálcio 500mg/dia e $n=12$ no grupo cálcio 1.500mg/dia).

Ao final do estudo, a adesão foi considerada ótima em 66% ($n=33$) das participantes, sendo 57,6% ($n=19$) no grupo cálcio 500mg/dia e 42,4% ($n=14$) no grupo cálcio 1.500mg/dia.

Ainda, três participantes relataram azia como um suposto efeito colateral no grupo suplementação máxima. Nenhuma participante desenvolveu a forma grave da PE, eclâmpsia, síndrome HELLP e nem óbito materno ou fetal. Apenas quatro participantes foram encaminhadas ao serviço de emergência devido a pico hipertensivo ($PA \geq 160/110$ mmHg), sendo duas de cada grupo.

Os resultados das análises estão apresentados a seguir, em formato de artigo, os quais estão submetidos a periódicos internacionais.



7.1 Manuscrito 1 - Randomized clinical trial: calcium supplementation daily 500mg or 1,500mg comparing time and dosage in pregnancy-induced hypertension

Biological Research for Nursing

Biological Research For Nursing

RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: COMPARATIVE ANALYSIS OF TIME AND DOSAGE OF 500 mg OR 1500 mg CALCIUM SUPPLEMENTATION IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL HYPERTENSION

Journal:	<i>Biological Research for Nursing</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Report of Original Research
Keywords:	Pregnant Women, Hypertension, Pregnancy-induced, Calcium, Clinical Trial

SCHOLARONE™
Manuscripts

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: SUPLEMENTAÇÃO COM CÁLCIO 500MG OU 1.500MG COMPARANDO TEMPO E DOSAGEM EM GESTANTES COM HIPERTENSÃO GESTACIONAL

Resumo

Introdução: O dilema suscitado pela melhor dosagem de suplementação com cálcio em gestantes hipertensas é evidente. Este estudo objetivou comparar a dosagem e o tempo de uso do cálcio e seus efeitos nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia em gestantes com hipertensão gestacional. **Método:** Ensaio clínico randomizado realizado na Região Sul do Brasil com hipertensas primigestas randomizadas aleatoriamente para dois grupos, um com suplementação máxima e outro com mínima, a partir da 20ª semana até o parto. **Resultados:** houve redução significativa na pressão arterial sistólica, proteinúria, pré-eclâmpsia e ureia no grupo suplementado com 500mg de cálcio após 8 semanas de uso. O grupo que recebeu 1.500mg de cálcio apresentou melhores resultados na redução dos marcadores da funcionalidade renal e níveis pressóricos após o mesmo período de tempo. A baixa adesão ao protocolo foi maior no grupo com suplementação máxima. Não houve diferença nos demais desfechos secundários. **Conclusão:** a suplementação diária de cálcio parece ser eficaz na redução dos fatores preditivos da pré-eclâmpsia, mesmo com pouco tempo de uso e baixa dosagem.

Palavras-chave: Pregnant Women; Hypertension, Pregnancy-Induced; Calcium; Clinical Trial.

1 Introdução

A suplementação de cálcio foi testada em vários estudos randomizados a partir do final dos anos 1980, sugerindo um efeito benéfico promissor nos distúrbios hipertensivos gestacionais. Com base nesses primeiros resultados, uma série de ensaios clínicos randomizados foi realizada, para avaliar a eficácia da suplementação do cálcio na redução dos níveis pressóricos da hipertensão gestacional e nos problemas relacionados à pré-eclâmpsia (PE) [1-4].

Por esse motivo, estratégias para reduzir o risco de distúrbios hipertensivos da gravidez têm recebido considerável atenção. A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes que recomendam a suplementação de cálcio com 1,5g a 2g de cálcio elementar por dia para mulheres grávidas com baixo teor de cálcio na dieta [5].

Essa recomendação levantou questões sobre a dosagem ideal de cálcio, uma vez que alguns estudos evidenciaram os benefícios do suplemento com dosagens abaixo do recomendado e em menor tempo de uso [6,7]. Resultados conflitantes foram relatados na literatura sobre a segurança da dosagem eficaz e o impasse dos riscos de uma suplementação em excesso [8]. O consumo excessivo de cálcio pode aumentar o risco de cálculos urinários e de infecção do trato urinário, além de reduzir a absorção de outros micronutrientes essenciais, entre outros [9].

Apesar de a resposta das mulheres à suplementação de cálcio ser heterogênea, em termos da magnitude do efeito, existe um efeito protetor consistente da intervenção. Salienta-se que a ingestão dietética de cálcio de mulheres grávidas em países de média e baixa renda,

como México, Brasil, Equador, Argentina e países africanos, é baixa (menos de 600mg por dia), reforçando a necessidade da suplementação nessas populações [10-12].

Dado o dilema emergente em relação à dosagem da suplementação de cálcio e a disponibilidade limitada de alimentos ricos em cálcio nos hábitos alimentares de gestantes em países em desenvolvimento, este estudo parte do pressuposto de que a baixa dosagem de suplementação com o cálcio (500mg) equivale a efeitos positivos da suplementação com cálcio 1.500mg na redução dos níveis pressóricos e proteinúria em gestantes com hipertensão gestacional, bem como a uma redução no número de nascimentos prematuros e com baixo peso ao nascer.

Identificar o efeito do cálcio pode subsidiar uma prática clínica padronizada e o incentivo para sua prescrição

Para nosso conhecimento, este é o primeiro julgamento que tenta medir os efeitos da suplementação de cálcio com duas dosagens diferentes em gestantes hipertensas comparando o tempo de uso.

Este estudo objetivou comparar a dosagem e o tempo de uso do cálcio e seus efeitos nos biomarcadores preditivos da PE em gestantes com hipertensão gestacional.

2 Método

Trata-se de ensaio clínico randomizado realizado em um ambulatório de referência para o pré-natal de alto risco na Região Sul do país no período de junho de 2018 a julho de 2019. Foram elegíveis para o estudo todas as 142 gestantes primigestas com diagnóstico de hipertensão gestacional após a 20ª semana de gestação sem proteinúria associada encaminhadas e atendidas no ambulatório supracitado.

Foram incluídas as participantes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: gestação única, ausência de má formação fetal, ausência de condições clínicas preexistentes e que não utilizassem medicamentos que pudessem interferir na absorção de cálcio (por exemplo: corticosteroides, tiazidas e hormônios da tireoide) nem faziam uso de anti-hipertensivo. Foram excluídas do estudo as participantes que apresentaram polidramnia, anemia severa, Doppler de artéria umbilical alterado, não adesão a 50% do protocolo e qualquer outra contraindicação para a manutenção da suplementação de cálcio.

As gestantes que atenderam aos critérios de inclusão foram contatadas a partir do sistema de regulação em saúde. Aquelas que desejaram participar foram recrutadas e alocadas aleatoriamente para os grupos de intervenção.

A fim de balancear os grupos entre as gestantes hipertensas, foi utilizada a técnica de randomização por meio do número da inscrição da participante em um sorteio aleatório, na proporção de 1:1, realizado pelo programa *Excel*[®]. O mesmo código foi alocado nos envelopes contendo as informações, respeitando a sequência gerada pela randomização Grupo Intervenção Máximo (GIMax) e Grupo Intervenção Mínimo (GIMin).

As participantes foram alocadas aleatoriamente e mascaradas quanto à dosagem recebida a partir da 20ª semana de gestação até o parto. Uma terceira pessoa (não mascarada) ficou responsável pela administração e prescrição dos comprimidos.

A intervenção consistiu na ingestão de comprimidos de cálcio elementar contendo 500mg ao dia para o GIMin e 1.500mg ao dia para o GIMax, ambos de forma, sabor e textura semelhantes. Os comprimidos de cálcio foram prescritos pelo médico pesquisador integrante da equipe e fornecidos para as participantes em cada seguimento do estudo. Orientou-se que o

cálcio fosse consumido com água, preferencialmente entre as duas principais refeições (almoço e jantar), para minimizar uma possível interferência na absorção de outros minerais.

Ainda, as gestantes foram orientadas a seguir com a suplementação até o parto, sendo solicitadas a não alterarem a ingestão alimentar normal durante o estudo e não tomarem suplementos diferentes daqueles que lhes foram fornecidos pelo investigador.

Envelopes contendo os comprimidos foram entregues às participantes, de acordo com o sorteio aleatório, com a quantidade de comprimidos exata até a próxima avaliação, ou seja, 4 e 8 semanas após a primeira avaliação, respectivamente. Assim, a cada 4 semanas, eram ofertados novos comprimidos. O acompanhamento se deu até o parto (*follow-up*). Em todos os momentos, foram avaliados os parâmetros clínicos e exames laboratoriais coletados (amostras de sangue e urina).

A cada encontro de avaliação, as participantes retornaram com as cartelas vazias dos comprimidos ingeridos, bem como aqueles não utilizados para a quantificação e o controle da adesão.

Assim como em outros estudos de intervenção, a adesão utilizada foi baseada no método indireto de contagem de comprimidos, por ser mais facilmente realizada e de baixo custo. A adesão foi classificada como baixa quando a participante ingeriu menos de 50% da medicação prescrita; regular se entre 50% a 69% da medicação; e ótima para mais de 70% [13].

Entende-se aqui por adesão o seguimento às recomendações terapêuticas, pressupondo a colaboração voluntária do paciente e o acordo mútuo com o plano terapêutico traçado [14].

Algumas estratégias foram utilizadas para garantir a adesão ao estudo. Primeiramente, foram registrados nome, endereço e número de telefone da participante, bem como de duas pessoas próximas que pudessem informar sobre o paradeiro dela em caso de ausência. Após, as participantes foram informadas da importância do seguimento. O contato foi mantido por telefonemas semanais. Foi enviado, por meio de um aplicativo de mensagens, material informativo sobre os benefícios do cálcio. Esse canal também foi utilizado como contato para plantão de dúvidas e como busca ativa em caso de ausência.

Uma visita domiciliar foi realizada dentro das 24 horas seguintes à sessão em caso de não comparecimento da gestante. De acordo com o motivo da ausência, foram tomadas as medidas cabíveis, de forma a garantir a adesão máxima das participantes ao estudo. Esse recurso foi realizado duas vezes apenas e com uma única participante.

Uma vez recrutadas, as participantes foram solicitadas a retornarem ao local do estudo, em dia e horário agendados pelos pesquisadores, em jejum de 12 horas, para avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais. A avaliação clínica consistiu na aplicação de um questionário de saúde e de um recordatório alimentar; realização de medidas antropométricas; avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos fetais (BCF); medição da altura uterina (AU) e coleta de sangue e urina para análise laboratorial. Tais procedimentos foram realizados a partir do recrutamento (*baseline*) e as avaliações seguintes, a cada 4 semanas, até o total de 8 de semanas.

O questionário aplicado no recrutamento (*baseline*) continha variáveis demográficas e socioeconômicas (idade, nível socioeconômico, escolaridade, situação conjugal, renda e ocupação), comportamentais (prática de atividade física, tabagismo, consumo de álcool e controle regular de saúde), de antecedentes familiares (história familiar de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, PE, eclâmpsia, obesidade, doença renal, doenças cardiovasculares, entre outras), intercorrências na gestação atual (pico hipertensivo, sangramento vaginal, infecção do trato urinário, entre outras) e ingestão alimentar (avaliado a

partir das informações registradas por meio do recordatório alimentar de 24 horas – R24h – de um dia anterior à consulta).

Todos os recordatórios alimentares foram aplicados usando-se o método *Multiple-Pass Methods* (MPM), segundo o qual o entrevistador conduz a entrevista por meio de listagens de alimentos por horários e refeições [15]. Esse método reduz o viés da medida dietética, pois contribui para que o entrevistado se lembre da alimentação do dia anterior. As informações sobre bebidas consumidas também foram coletadas no recordatório.

A estimativa da ingestão habitual de cálcio foi calculada com o *software dietWin®*, versão 2008. Para a inclusão dos valores, foi realizada a quantificação dos alimentos de acordo com a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) e o *Dietary Reference Intakes* (DRI) [16].

A avaliação clínica foi realizada de acordo com as recomendações e as diretrizes nacionais para atenção à gestante de risco [17]. A medida da pressão arterial foi padronizada de acordo com as recomendações da *British Hypertension Society* (BHS) [18]. Diante dos resultados de pico hipertensivo (pressão arterial sistólica – PAS > 160mmHg e diastólica – PAD > 110mmHg) observados em duas aferições consecutivas, as gestantes foram encaminhadas para o serviço de referência.

O estado nutricional foi classificado a partir da curva de Atalah Samur et al. (1997), utilizando o peso corporal e a altura da paciente, conforme o índice de massa corporal (IMC) por semana gestacional, segundo os critérios da OMS: IMC < 18 kg/m² configurou baixo peso; IMC entre 18,5 kg/m² e 24,9 kg/m², adequado; IMC entre 25 kg/m² e 29,9 kg/m², sobrepeso e IMC ≥30 kg/m², obesidade [20].

Para tanto, o peso corporal foi aferido com a gestante descalça e sem adornos, por meio de balança digital portátil modelo HCM 5110 M (GAMA Italy Professional, San Pietro in Casale, Itália) com capacidade para 150kg e sensibilidade de 100g, tendo sido calibrada antes do trabalho de campo. O estadiômetro portátil utilizado tinha capacidade máxima de 200cm e resolução de 1mm. Todas as entrevistadas foram pesadas e medidas seguindo procedimento padrão descrito na literatura [21].

Após o nascimento, os membros da equipe de pesquisa extraíram os dados dos desfechos neonatais dos registros hospitalares.

Tendo como objetivo a correlação do efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da PE, as pacientes deste estudo realizaram um conjunto de exames complementares, os quais incluíram as seguintes dosagens laboratoriais: hemograma completo, creatinina urinária, ureia urinária, proteinúria, relação proteína/creatinina (P/C) microalbuminúria, paratormônio (PTH) e cálcio ionizado. Para essas dosagens, foi empregado o procedimento analítico padronizado no laboratório, em conformidade ao protocolo definido pelo fabricante dos *kits* comerciais utilizados para cada exame específico.

As amostras de sangue foram coletadas pela própria equipe de técnicos da sala de coletas de exames do ambulatório de saúde e encaminhadas para o laboratório de apoio à pesquisa, para posterior análise.

Foi considerada como desfecho primário do estudo a redução dos níveis pressóricos e proteinúria. A proporção de proteína na urina e creatinina tem sido cada vez mais utilizada como medida efetiva da predição de proteinúria [22,23]. Os desfechos secundários foram prematuridade, baixo peso ao nascer, internação em unidade de terapia intensiva neonatal e adesão ao tratamento.

Os dados foram armazenados e analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Foram feitas duas digitações no programa, com o objetivo de realizar comparação posterior e, dessa maneira, garantir maior qualidade dos

dados. Uma checagem automática dos dados foi realizada no momento da digitação, por meio da função *Check*. Para identificar e corrigir inconsistências de codificação, revisão e digitação, foi realizada limpeza dos dados, obtendo-se as frequências das variáveis coletadas no próprio programa.

Foi utilizada a análise descritiva dos dados para a caracterização da população estudada. Para as variáveis contínuas, calcularam-se média e desvio padrão e, para as variáveis categóricas, frequência e porcentagem. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para estudar a associação entre as variáveis independentes e a ocorrência ou não dos desfechos, foram realizados o teste *t* e a análise de variância (ANOVA) de amostras independentes e pareadas, seguidos de pós-teste de Dunnett e Sidak, respectivamente. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Diferenças nas quais a probabilidade de rejeição da hipótese nula foi menor que 5% ($p < 0,05$) foram consideradas estatisticamente significativas.

A coleta de dados somente foi iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), sob parecer 2.659.76. O protocolo de pesquisa foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>), sob número RBR-9ngb95. Todas as participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias e tiveram as suas identidades preservadas, conforme recomendação do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e contemplado com auxílio financeiro, de acordo com edital do Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCTIC/CNPq) 28/2018 – Universal.

3 Resultados

No período da coleta de dados, 142 gestantes foram elegíveis para o protocolo de pesquisa. Destas, 49 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, 18 recusaram-se a participar do estudo e 24 por outros motivos (dez mudaram de cidade, seis eram haitianas, quatro perderam o contato e quatro tiveram óbito fetal), totalizando 91 participantes excluídas. Logo, foram recrutadas aleatoriamente entre os grupos 51 gestantes (Figura 1).

O julgamento final após 8 semanas de intervenção resultou em 27 participantes ($n=15$ no grupo cálcio 500mg/dia e $n=12$ no grupo cálcio 1.500mg/dia). Apesar da perda de seguimento maior no grupo que recebeu a suplementação máxima, essa diferença não foi significativa ($p= 0,198$). Ao final do estudo, a adesão foi considerada ótima em 66% ($n=33$) das participantes, sendo 57,6% ($n=19$) no grupo cálcio 500mg/dia e 42,4% ($n=14$) no grupo cálcio 1.500mg/dia (Tabela 1).

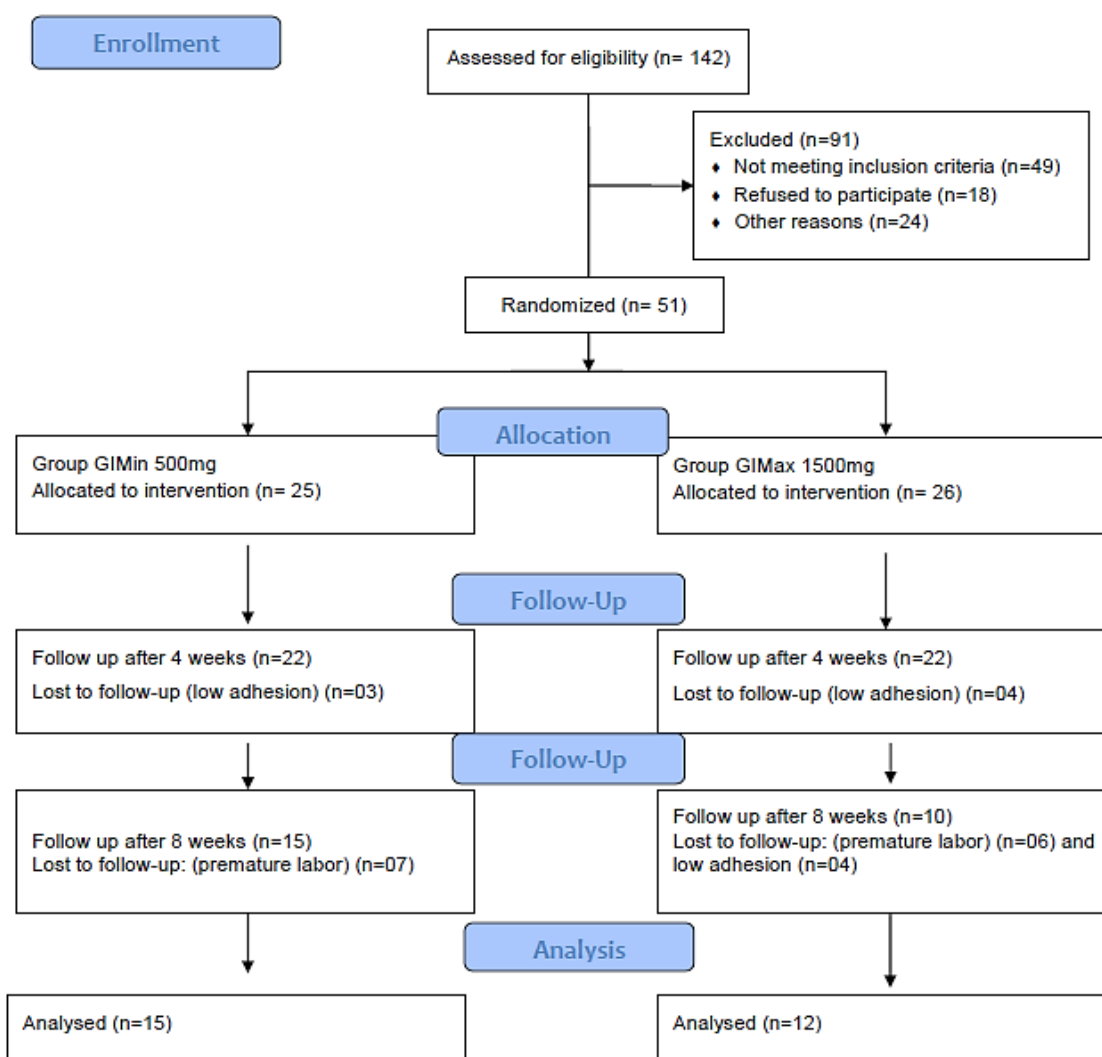


Figura 1. Fluxograma para a seleção das participantes. Consort.

As demais características, como variáveis demográficas, social e de saúde, estão descritas na Tabela 1. Nessa análise, foi possível identificar a semelhança entre os grupos antes do início do julgamento.

Tabela 1. Comparação das variáveis estudadas entre os grupos antes da intervenção.

Variável	Grupo Ca 500mg (n=25) Média (DP)	Grupo Ca 1500mg (n=26) Média (DP)	p – valor
Idade (anos)	30,2 (5,1)	30,4 (5,1)	0,871
Peso inicial (Kg)	94,2 (17,3)	86,3 (16,3)	0,105
IMC inicial (Kg/m ²)	35,7 (5,9)	32,6 (7,1)	0,106
Idade gestacional	26,9 (4,0)	26,3 (4,7)	0,656
Escolaridade (anos)	12,4 (5,5)	12,7 (4,3)	0,843
Cálcio alimentar (g)	521,5 (315,7)	743,8 (482,6)	0,060
PAS inicial (mmHg)	131,6 (13,8)	130,8 (10,7)	0,820
PAD inicial (mmHg)	84,2 (9,3)	83,6 (13,5)	0,856
Renda	n (%)	n (%)	
≤ 4 salário mínimo	20 (33,9)	19 (32,2)	0,500 [#]
> 4 salário mínimo	5 (12,2)	6 (14,6)	
História familiar SHG	16 (29,1)	15 (27,3)	0,500 [#]
Adesão ao tratamento			
Baixa (< 50%)	3 (6)	8 (16)	0,220 [#]
Regular (50 a 69%)	3 (6)	3 (6)	
Ótima (> 70%)	19 (38)	14 (28)	
Perda seguimento	10 (41,7)	14 (58,3)	0,198 [#]

Teste t de amostras independentes.

[#] Qui-quadrado

O efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da PE após a suplementação com cálcio 500mg/dia de acordo com o tempo de uso está descrito na Tabela 2. Nessa análise intragrupo, com 4 semanas de uso do suplemento, foi possível observar redução significativa na PAS (redução de 7,33 mmHg), na proteinúria (redução de 9,52 mg/dl) e na relação P/C, além de um aumento na microalbuminúria (aumento de 4,2mg/dl). Ao final de 8 semanas, houve redução na média da proteinúria (redução de 10,71mg/dl) e ureia (redução de 12,8 mg/dl).

Resultados

Tabela 2 – Efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia após a suplementação com cálcio 500mg/dia de acordo com o tempo de uso.

Variável	Sem 0 Média (DP)	Sem 4 Média (DP)	Sem 8 Média (DP)	p-valor
PAS, mmHg	131,3 (13,8)	124 (11,2)*	128 (12,07)	0,021
PAD, mmHg	83 (7,5)	78 (9,4)	77,3 (11,2)	0,113
IMC, Kg/m ²	36,6 (6,3)	37,4 (6,7)	37,2 (6,9)	0,228
Plaquetas, mm ³	234.700 (38.963,4)	203.873,3 (64,739,1)	227.013,3 (77.510,6)	0,209
Ureia, mg/dl	26,0 (4,5)	15,3 (4,2)	13,2 (6,5)*	0,001
Creatinina, mg/dl	107,9 (52,6)	113,5 (38,9)	93,1 (43,8)	0,482
Proteinúria, mg/dl	18,9 (6,1)	9,4 (3,6)*	8,2 (2,2)*	0,000
Relação P/C	0,26 (0,2)	0,10 (0,0)*	0,11(0,0)	0,000
Microalbuminúria	5,8 (3,1)	10 (5,6)*	23,4 (26,9)	0,038
PTH, pg/ml	32 (20,5)	28,8 (10,9)	25,1 (13,2)	0,199
Cálcio, mg/dl	9,1 (0,9)	9,2 (0,4)	9,0 (0,6)	0,606

Anova one way – amostras repetidas (F 2,28). *Test post hoc Sidak

Por outro lado, a partir da suplementação com 1.500mg ao dia de cálcio, foi possível observar redução significativa na PAS (redução de 17,5 mmHg) após 4 semanas do suplemento e, ao final de 8 semanas, redução na PAD (redução de 8,8 mmHg), na ureia (redução de 5,8mg/dl) e na proteinúria (redução 6,8 mg/dl) (Tabela 3).

Tabela 3 - Efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia após a suplementação com cálcio 1500mg/dia de acordo com o tempo de uso.

Variável	Sem 0 Média (DP)	Sem 4 Média (DP)	Sem 8 Média (DP)	p-valor
PAS, mmHg	131,6 (12,6)	114,1 (9,0)*	122,3 (15,2)	0,001
PAD, mmHg	80 (11,2)	72,0 (6,50)	71,2 (6)*	0,024
IMC, Kg/m ²	30,2 (7,16)	31,5 (5,6)	32,6 (6,6)	0,028
Plaquetas, mm ³	238.050 (65,073,5)	234.216,6 (51.220,5)	239.266,6 (63.928,5)	0,630
Ureia, mg/dl	19,2 (5)	16,5 (4,9)	13,4 (5)*	0,018
Creatinina, mg/dl	91,2 (44,6)	87,9 (42,1)	54,7 (48,5)	0,073
Proteinúria, mg/dl	14,3 (5,7)	10,5 (4,5)	7,5 (4,5)*	0,013
Relação P/C	0,17 (0,0)	0,14 (0,0)	0,19 (0,9)	0,098
Microalbuminúria	13,5 (17,4)	7,2 (3,3)	6,7 (3,6)	0,184
PTH, pg/ml	20,8 (14,6)	15,7 (11,1)	15,5 (7,8)	0,357
Cálcio, mg/dl	9,2 (0,3)	9,4 (0,8)	9,0 (0,7)	0,289

Anova one way – amostras repetidas (F 2,22).*Test post hoc Sidak

Ao comparar o efeito do cálcio nos biomarcadores entre os grupos de intervenção, foi possível observar que, ao final de 4 semanas, houve diferença significativa na relação P/C e no PTH (pg/mL). No entanto, após 8 semanas de uso do suplemento, as diferenças foram nas médias de PAS, PAD, ureia e creatinina, com valores menores no grupo Ca 1.500mg/dia (Tabela 4).

Tabela 4- Efeito do cálcio nos biomarcadores preditivos da pré-eclâmpsia após a suplementação com cálcio 500mg/dia e 1500mg/dia após 4 e 8 semanas de uso do suplemento.

Variável	4 semanas			8 semanas		
	Ca 500mg (n=22)	Ca 1500mg (n=21)	p- valor	Ca 500mg (n=15)	Ca 1500mg (n=12)	p- valor
	Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	
PAS, mmHg	124,0 (11,8)	117,6 (10,4)	0,065	138 (12)	122,3 (15,2)	0,006
PAD, mmHg	77,2(9,3)	75 (7,7)	0,392	85,3 (11,2)	71,2 (6)	0,001
IMC, Kg/m ²	36,8 (6,4)	33,5 (6)	0,092	37,2 (6,9)	32,6 (6,6)	0,091
Plaquetas, mm ³	201.247,8 (69.248,6)	224.711,8 (75.718,8)	0,259	227.013,3 (77.510,6)	239.266,6 (63.928,5)	0,663
Ureia, mg/dl	15,4 (4,2)	16,8 (4,3)	0,375	20 (6,5)	13,4 (5)	0,008
Creatinina, mg/dl	117,0 (41)	92,7(43,4)	0,067	93,1 (43,8)	54,7 (48,5)	0,041
Proteinúria, mg/dl	10,0 (5)	11,6 (5,4)	0,325	8,2 (2,8)	7,5 (4,5)	0,605
Relação P/C	0,09 (0,0)	0,15 (0,9)	0,042	0,11 (0,0)	0,19 (0,9)	0,067
Microalbuminúria	9,9 (5,0)	21,3 (42,7)	0,224	11,5 (11,9)	6,7 (3,6)	0,189
PTH, pg/ml	26,9 (10,5)	18,3 (9,6)	0,008	23,1 (11,5)	15,5 (7,8)	0,052
Cálcio, mg/dl	9,3 (0,4)	9,3 (0,7)	0,909	11,5 (11,9)	6,7 (3,6)	0,993

Test t – amostras independentes

Os desfechos secundários entre os grupos de intervenção estão na Tabela 5. Após 8 semanas de suplementação, os achados foram semelhantes entre os grupos. Houve diferença estatística na baixa adesão ao tratamento grupo suplementação máxima (1.500mg/dia).

Ao longo do protocolo de pesquisa, nenhuma gestante apresentou complicações graves, como pico hipertensivo, PE severa, síndrome de HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia), falência renal, eclâmpsia ou óbito fetal. No grupo suplementado com 1.500mg, 3 (32%) participantes queixaram-se de pirose ao final de 8 semanas.

Tabela 5 – Desfecho secundário de acordo com os grupos de intervenção após 8 semanas de suplementação.

Desfecho secundário	Ca 500mg (n=15) Média (DP)	Ca 1500mg (n=12) Média (DP)	p-valor
Peso RN (g)	2.813,04 (0,6)	2.957,50 (0,5)	0,448 [#]
IG nascimento (semana)	37,35 (2,6)	37,64 (2,4)	0,705 [#]
	n (%)	n (%)	
Peso < 2.500g	6 (60)	4 (40)	0,391
Prematuro < 37 semanas	7 (53,8)	6 (46,2)	0,538
Cesariana	18 (51,4)	17 (48,6)	0,609
UTI neonatal	5 (62,5)	3 (37,1)	0,376
Baixa adesão ao tratamento	3 (27,3)	8 (72,7)	0,035

Teste t / Test Qui-quadrado.

4 Discussão

Neste estudo, buscou-se avaliar o efeito do cálcio ao longo de 8 semanas, comparando dosagens mínima e máxima. Foi possível evidenciar redução significativa nos níveis pressóricos, na proteinúria e na ureia recorrente da suplementação de cálcio após 20 semanas de gestação, mesmo com pouco tempo de uso (4 semanas) e com baixa dosagem (500mg), apesar da alta dose de suplementação de cálcio recomendada pela OMS [5].

Esse julgamento foi semelhante ao de ensaios anteriores incluídos em revisão Cochrane de 2018 com cálcio 500mg ao dia para reduzir a PE durante a gravidez, reforçando o efeito favorável do suplemento, mesmo com baixa dosagem [9].

O efeito da suplementação mínima em alguns parâmetros analisados foi equivalente ao da suplementação com altas doses na análise intragrupo, corroborando a hipótese inicial do estudo.

Apesar de uma redução nos níveis pressóricos e nos marcadores renais ao final de 8 semanas com a suplementação máxima, a redução final da proteinúria foi maior no grupo cálcio 500mg/dia, sugerindo um efeito favorável do cálcio mesmo com baixas doses, à luz de outros estudos [24,25]. Assim, uma redução no nível de proteinúria pode resultar em redução na incidência de PE.

Um dos muitos mecanismos biológicos aceitáveis pelo qual o cálcio pode reduzir os riscos de PE é sua atuação na liberação do PTH, que reduz a secreção de renina pelos rins e a permeabilidade glomerular, com consequente diminuição da liberação dos biomarcadores da função renal, como ureia, creatinina e proteinúria [26].

Apesar de a PE ser algo mais complexo que uma simples hipertensão gestacional com proteinúria, esta ainda é uma medida diagnóstica objetiva desse distúrbio [27]. Embora observada uma diferença significativa na relação proteína/creatinina entre os grupos, os valores encontrados nas gestantes hipertensas foram menores que 0,2 mg/dl conforme sugerido pela literatura [22].

Ao comparar os efeitos do cálcio nos biomarcadores entre os grupos suplementados, observou-se diferença na relação P/C e na média do PTH ao final de 4 semanas, sugerindo que, com esse tempo de uso, os demais efeitos esperados foram equivalentes entre os grupos, independente da dosagem.

Por outro lado, ao final de 8 semanas, houve redução significativa nos níveis pressóricos e marcadores da funcionalidade renal no grupo com suplementação máxima. Tais

achados confirmam o potencial efeito do cálcio, que é conhecido por reduzir as complicações da PE em dosagens elevadas.

Apesar dessa redução significativa, ressalta-se que, mesmo ao final de 8 semanas, o grupo com suplementação baixa manteve os níveis pressóricos dentro do limite da normalidade, assim como os outros marcadores, reforçando o efeito satisfatório do suplemento com 500mg nos desfechos maternos.

Uma menor dosagem pode resultar em menos efeito colateral, maior adesão ao tratamento, já que facilita a ingestão, e menos custo aos serviços de saúde. Alguns pesquisadores também sugerem que um menor regime de dose pode resultar em aumento cumulativo do consumo por meio de melhor adesão [28]. Vale lembrar que, neste estudo, a baixa adesão foi significativa para o grupo com suplementação máxima.

A baixa adesão ao tratamento pode trazer prejuízos no controle da pressão arterial, além da exposição das gestantes aos riscos de complicações. A própria OMS reconhece que a baixa adesão à terapêutica interfere negativamente nos resultados dos tratamentos de doenças crônicas, com consequente aumento dos custos em saúde, e representa importante problema de saúde pública [5].

Há alguns argumentos segundo os quais a suplementação em excesso esteja relacionada a outros eventos, como maior densidade óssea, cálculo renal, constipação, doenças gastrintestinais, eventos cardiovasculares, entre outros [8]. Ainda, o custo do cálcio é moderadamente alto em comparação com suplementos, como ferro e folato, e sua dosagem pode ter implicações importantes no custo final [1].

Ressalta-se que, neste estudo, o nível de cálcio sanguíneo foi equivalente entre os grupos suplementados com dosagens diferentes após 8 semanas, mas é válido considerar que a absorção do cálcio depende de vários outros fatores, como níveis de vitamina D, tipo de alimentação, quantidade de proteína ingerida etc. [29].

Por fim, os efeitos do cálcio nos desfechos secundários foram semelhantes entre os grupos, o que reforça o argumento de que mesmo com baixa suplementação não houve piores desfechos neonatais.

5 Conclusão

A baixa prevalência de complicações graves foi esperada, pois ambos os grupos receberam cálcio, que é conhecido por reduzir as complicações graves nas síndromes hipertensivas gestacionais. A elevada participação no estudo também pode ter contribuído para reduzir os maus resultados.

Apesar dos desafios desse tipo de pesquisa, foi possível recrutar e manter as participantes por um longo período de tempo. Os grupos do estudo foram compostos por participantes de uma população com baixa ingestão de cálcio na dieta típica de países em desenvolvimento, como o Brasil. Logo, pode-se inferir que os desfechos favoráveis encontrados podem ser resultados do cálcio suplementado.

Melhores resultados foram observados no grupo com suplementação máxima, porém uma redução significativa nos marcadores bioquímicos da pré-eclâmpsia também foi registrada no grupo com baixa suplementação. É importante equilibrar as vantagens e as desvantagens da suplementação de cálcio em gestantes hipertensas, uma vez que existe uma série de questões sobre a segurança entre os efeitos benéficos e colaterais do cálcio na literatura.

Contudo, os achados deste estudo devem ser limitados às condutas individualizadas para as gestantes em potenciais riscos, pois o excesso pode causar outros danos. Novos

estudos precisam ser conduzidos para determinar o custo e os benefícios de estratégias, para melhorar a ingestão de cálcio nessa população.

Referências

- [1] Hofmeyr GJ, Betran AP, Singata-Madiki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 330–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31818-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31818-X)
- [2] Karamali M, Asemi Z, Ahmadi-Dastjerdi M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutrition* 2016;19(1):156-63. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000609>
- [3] Ephraim RKD, Osakunor DMN, Denkyira SW, Eshun E, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(3):314-30. <https://doi.org/10.1186/s12884-014-0390-2>
- [4] Kumar A, Devi SG, Batra S, Singh C, Shukla DK. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(1): 32–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.08.027>
- [5] WHO. Guideline: calcium supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf
- [6] Imdad A, Jabeen AK, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorder: A meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl 3):139-48. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S18>
- [7] Asemi Z, Samimi M, Heidarzadeh Z, Khorrammian H, Tabassi Z. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of calcium supplement plus low-dose aspirin on hs-CRP, oxidative stress and insulin resistance in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Pak J Biol Sci* 2012; 15(4): 469-76. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2012.469.476>
- [8] Kelvin L, Xia-Fang W, Ding-You L, Yuan-Cheng C, Lan-Juan Z, Xiao-Gang L et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging* 2018. 13: 2443-52. <https://doi.org/10.2147/CIA.S157523>
- [9] Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(8):CD001059. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub4>

- [10]Cormick G, Zhang NN, Andrade SP, Quiroga MJ, Di-Marco I, Porta A et al. Gaps between calcium recommendations to prevent pre-eclampsia and current intakes in one hospital in Argentina. *BMC Research Notes* 2014; 7:920. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-920>
- [11]Lee SE, Talegawkar SA, Merialdi M, Caulfield LE. Dietary intakes of women during pregnancy in low- and middle-income countries. *Public Health Nutr* 2013;16(8): 1340-53. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980012004417>
- [12]Brasil. Pesquisa Nacional de Inquérito Alimentar. Análise do consumo alimentar de orçamentos familiares 2008-2009. Brasil: Rio de Janeiro, 2011.
- [13] Souza EV, Torloni MR, Atallah AN, Santos GMS, Kulay Jr L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47(5): 419-25. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143629>
- [14] Alfonso LM, Agramonte MS, Bayarre HD. Frecuencia de cumplimiento del tratamiento médico em pacientes hipertensos. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003; 19(2).
- [15] Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr* 2008; 2(88): 324-32. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/88.2.324>
- [16] Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. **Journal Of Food Composition And Analysis** 2004; 17(3-4): 545-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2004.02.013>
- [17]Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. 5ª ed. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2012
- [18]National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertention overview, <https://www.nice.org.uk/>; 2019 [acesso em 21 de janeiro de 2020].
- [19] Atalah Samur E, Castillo LC, Castro Santoro R, Aldea PA. Propuesta de un Nuevo estándar de evaluación nutricional de embarazadas. *Rev Med Chile* 1997; 125(12):1429-36.
- [20]World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Reporto of a WHO expert committee. Geneva, 1995.
- [21]Lohman TG, Caballero B, Himes JH, Davis CE, Stewart D, Houtkooper L, et al. Estimation of body fat from anthropometry and bioelectrical impedance in Native American children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(8):982-8.
- [22]Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1- S22. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107928>

[23]Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 9(8):1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.09.008>

[24]Carole AK, Felix E, Florence T, Juliette ME, Fofack TS, Enow MR. Comparative effect of calcium supplementation on the incidence of pre-eclampsia and eclampsia among primigravid women. *Clin J Obstet Gynaecol* 2019; 2:145-49. <http://dx.doi.org/10.29328/journal.cjog.1001038>

[25]Khaman F, Hossain B, Mistry SK , Mitra DK , Raza WA, Rifat M et al. The association between daily 500 mg calcium supplementation and lower pregnancy-induced hypertension risk in Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1):406. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-018-2046-0>

[26]Sasan SB, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2017, 2017:8249264. <https://doi.org/10.1155/2017/8249264>

[27]Carroli G, Merialdi M, Wojdyla D, Abalos E, Campodonico L, Yao SE, et al. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low- calcium- intake mothers: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(1):45.e1- 45.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.037>

[28] Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med* 2008; 31(3):213–24. <https://doi.org/10.1007/s10865-007-9147-y>

[29]Martin SL, Omotayo MO, Pelto GH, Chapleau GM, Stoltzfus RJ, Dickin KL. Adherence-specific social support enhances adherence to calcium supplementation regimens among pregnant women. *J Nutr* 2017;147(4):688-96. <https://doi.org/10.3945/jn.116.242503>

Financiamento: Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior (Fumdes).

Número de registro do ensaio clínico: RBR-9ngb95

Declarations of interest: none

7.2 Manuscrito 2 – Efeitos da suplementação do cálcio sobre marcadores inflamatórios e risco cardiovascular em gestantes hipertensas: Ensaio Clínico Randomizado

EFFECTS OF CALCIUM SUPPLEMENTATION ON INFLAMMATORY MARKERS AND CARDIOVASCULAR RISK IN HYPERTENSIVE PREGNANT WOMEN: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DO CÁLCIO SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RISCO CARDIOVASCULAR EM GESTANTES HIPERTENSAS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Resumo

Introdução: Gestantes com distúrbios hipertensivos têm risco aumentado de inflamação crônica, doença cardiovascular, disfunção endotelial e dislipidemia. O dilema emergente da suplementação com cálcio na prevenção desses fatores é evidente. Este estudo objetiva comparar a dosagem e o tempo de uso do cálcio e seus efeitos nos marcadores inflamatórios associados ao risco cardiovascular em gestantes com hipertensão gestacional. **Método:** Ensaio clínico randomizado realizado na Região Sul do Brasil com dois grupos de gestantes hipertensas suplementadas com cálcio em dosagem mínima (500 mg/dia) e máxima (1.500mg/dia) a partir da 20ª semana até o parto. **Resultados:** Houve redução significativa na pressão arterial sistólica no grupo cálcio 500mg/dia após 4 semanas de uso do suplemento. Ao final de 8 semanas, o grupo suplementado com 500mg/dia reduziu proteína C-reativa, enquanto, no grupo com dosagem 1.500mg/dia, o risco relativo para dislipidemias foi menor. Não houve diferença nos desfechos neonatais entre os grupos. **Conclusão:** A suplementação diária de cálcio parece ser eficaz na redução dos marcadores inflamatórios e no risco de eventos cardiovasculares, mesmo com pouco tempo de uso e baixa dosagem em gestantes hipertensas.

Introdução

A hipertensão gestacional (HG) é considerada uma das mais importantes complicações do ciclo gravídico puerperal. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas sua incidência varia de 6% a 30% das gestações, contribuindo para cerca de 60 mil óbitos/ano maternos por complicações desses distúrbios, constituindo a principal causa de nascimentos prematuros no mundo.^{1,2}

Os potenciais mecanismos dos distúrbios hipertensivos parecem estar diretamente relacionados às concentrações maternas de micronutrientes, entre eles o cálcio, que tem ganhado destaque em estudos epidemiológicos de intervenção.^{3,4}

A homeostase plasmática do cálcio desempenha papel vital na manutenção de atividades da vida humana, como o crescimento da massa óssea fetal, a densidade óssea materna, os mecanismos reguladores da pressão arterial sistêmica, a estimulação de impulsos nervosos, a contração muscular, a coagulação sanguínea, as atividades vasculares, entre outras.⁵ Ainda, existem evidências sugerindo que o cálcio é capaz de modular o metabolismo lipídico e diminuir o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares.⁶

As diretrizes da *American Heart Association* identificam que os distúrbios hipertensivos na gestação são fatores de risco para doença cardiovascular, uma vez que a gravidez pode atuar como um “teste de estresse” que mascara tal risco subclínico da mulher.⁷ Mulheres com histórico de distúrbio hipertensivo na gravidez, como HG e/ou pré-eclâmpsia, apresentam risco quase duas vezes maior para doenças cardiovasculares, incluindo disfunção endotelial e processos inflamatórios, do que mulheres sem essas complicações.^{8,9}

Alguns estudos identificaram resultados positivos na suplementação diária de cálcio e sua capacidade de reduzir cerca de 30% do risco de infarto do miocárdio, bem como diminuir a mortalidade por cardiopatia isquêmica em mulheres.^{10,11} Todavia, a avaliação do prognóstico cardiovascular por meio das características dos biomarcadores em gestantes de risco é incipiente.¹²

Ainda, a suplementação do cálcio em gestantes hipertensas tem mostrado resultados satisfatórios na redução dos níveis pressóricos na HG, na pré-eclâmpsia e nos marcadores inflamatórios, além de interferir na contratilidade da musculatura lisa uterina e evitar o parto prematuro.¹³⁻¹⁵

Resultados conflitantes têm sido relatados na literatura sobre a segurança na dosagem eficaz, a redução do risco cardiovascular a longo prazo e os riscos de uma suplementação em excesso.¹⁶⁻¹⁸

Considerando que as evidências disponíveis salientam os efeitos conflitantes sobre a atuação do cálcio em relação à dosagem recomendada e ao tempo de uso do suplemento, e que a HG está intimamente associada à lesão endotelial vascular, este estudo parte do pressuposto de que o cálcio pode reduzir os processos inflamatórios e ajustar os perfis lipídicos decorrentes da fisiopatologia da HG com pouco tempo de uso e em diferentes dosagens.

Identificar o efeito do cálcio pode subsidiar uma prática clínica padronizada e a identificação de gestantes de risco que necessitem de prevenção primária, além do incentivo para sua prescrição nesse grupo.

Dado o dilema emergente em relação à suplementação de cálcio, a disponibilidade limitada de alimentos ricos nesse nutriente e os hábitos alimentares de gestantes em países em desenvolvimento, como o Brasil, objetiva-se comparar a dosagem e o tempo de uso do cálcio e seus efeitos nos marcadores inflamatórios associados ao risco cardiovascular em gestantes hipertensas.

Para nosso conhecimento, este é o primeiro julgamento que tenta medir os efeitos da suplementação de cálcio com duas dosagens diferentes nesse contexto.

Método

Trata-se de ensaio clínico randomizado realizado no ambulatório de referência para pré-natal de alto risco na Região Sul do país, no período de junho de 2018 a julho de 2019. Foram elegíveis para o estudo todas as 142 gestantes primigestas com diagnóstico de HG após a 20^a semana de gestação, sem proteinúria associada, encaminhadas e atendidas no ambulatório supracitado.

Foram incluídas as participantes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: em gestação única, com ausência de má formação fetal e de condições clínicas preexistentes, e que não utilizassem medicamentos que interferissem na absorção de cálcio (por exemplo, corticosteroides, tiazidas e hormônios da tireoide). Foram excluídas do estudo as participantes que apresentaram polidramnia, anemia severa, Doppler de artéria umbilical alterado, não aderiram a 50% do protocolo e com qualquer outra contraindicação para a manutenção da suplementação de cálcio.

As gestantes que atenderam aos critérios de inclusão foram contactadas a partir do sistema de regulação em saúde. Aquelas que desejaram participar foram recrutadas e alocadas aleatoriamente para os grupos de intervenção.

A fim de balancear os grupos, foi utilizada a técnica de randomização em um sorteio aleatório, por meio do número da inscrição da participante, na proporção de 1:1, pelo programa *Excel*[®]. O mesmo código foi alocado nos envelopes contendo as informações, respeitando a sequência gerada pela randomização para Grupo Intervenção Máximo (GIMax) e Grupo Intervenção Mínimo (GIMin).

As participantes foram então alocadas aleatoriamente e mascaradas quanto à dosagem recebida a partir da 20ª semana de gestação até o parto. Uma terceira pessoa (não mascarada) ficou responsável pela prescrição do suplemento.

A intervenção consistiu na ingestão de comprimidos de cálcio elementar contendo 500mg/dia para o GIMin e 1.500mg/dia para o GIMax, ambos de forma, sabor e textura semelhantes. Os comprimidos de cálcio foram fornecidos para as participantes em cada seguimento do estudo. Orientou-se que o cálcio fosse consumido com água, preferencialmente entre as duas principais refeições (almoço e jantar), para minimizar uma possível interferência na absorção de outros minerais.

Ainda, as gestantes foram orientadas a seguirem com a suplementação até o parto, tendo sido solicitadas a não alterarem a ingestão alimentar normal durante o estudo e a não ingerirem suplementos diferentes daqueles que lhes foram fornecidos pelo investigador.

Os envelopes foram entregues às participantes com a quantidade de comprimidos exata até a próxima avaliação, ou seja, 4 e 8 semanas, respectivamente. Assim, a cada 4 semanas, foram ofertados novos comprimidos. O acompanhamento se deu até o parto (*follow-up*). Em todos os momentos, foram avaliados os parâmetros clínicos, e exames laboratoriais (amostras de sangue e urina) foram coletados.

A cada encontro de avaliação, as participantes retornavam com as cartelas vazias dos comprimidos ingeridos, bem como aqueles não utilizados, para a quantificação e o controle da adesão. A adesão utilizada foi baseada no método indireto de contagem de comprimidos, por ser mais facilmente realizada e de baixo custo. Foi classificada como baixa quando a participante ingeriu menos de 50% da medicação prescrita, regular se entre 50 a 69% e ótima para mais de 70%.¹⁹

Entende-se aqui por adesão o seguimento às recomendações terapêuticas, pressupondo colaboração voluntária da paciente e acordo mútuo com o plano terapêutico traçado.²⁰

Algumas estratégias foram utilizadas para garantir a adesão ao estudo. Primeiramente, foram registrados o nome, o endereço e o número de telefone da participante, bem como de duas pessoas próximas, que pudessem informar o paradeiro da participante, em caso de ausência. Após, as participantes foram informadas da importância do seguimento, e o contato foi mantido por telefonemas semanais. Foi enviado material informativo sobre os benefícios do cálcio, por meio de um aplicativo de mensagens. Esse canal também foi utilizado como

contato para plantão de dúvidas e busca ativa, em caso de ausência. Uma visita domiciliar foi realizada dentro das 24 horas seguintes à sessão em caso do não comparecimento da gestante.

Uma vez recrutadas, as participantes foram solicitadas a retornarem ao local do estudo em dia e horário agendados pelos pesquisadores, em jejum de 12 horas, para avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais. A avaliação clínica consistiu em aplicação de um questionário de saúde e de um recordatório alimentar; medidas antropométricas; avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos fetais (BCF); medição da altura uterina (AU) e coleta de sangue e urina. Tais procedimentos foram realizados a partir do recrutamento (*baseline*) e as avaliações seguintes a cada 4 semanas, até um total de 8 de semanas.

O questionário aplicado no recrutamento (*baseline*) continha variáveis demográficas e socioeconômicas, comportamentos de saúde e história familiar. A ingestão alimentar foi avaliada a partir das informações registradas por meio do recordatório alimentar de 24 horas – R24h – de um dia anterior à consulta.

Todos os recordatórios alimentares foram aplicados usando-se o *Multiple-Pass Methods* (MPM), pelo qual o entrevistador conduz a entrevista por meio de listagens de alimentos por horários e refeições.²¹ Esse método reduz o viés da medida dietética, pois contribui para que o entrevistado se lembre da alimentação do dia anterior. As informações sobre bebidas consumidas foram também coletadas no recordatório.

A estimativa da ingestão habitual de cálcio foi calculada pelo *software dietWin*®, versão 2008. Para a inclusão dos valores, foram realizadas quantificações dos alimentos, de acordo com a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) e a *Dietary Reference Intakes* (DRI).²²

A avaliação clínica foi realizada de acordo com as recomendações e as diretrizes nacionais para atenção à gestante de risco.²³ A medida da pressão arterial foi padronizada segundo as recomendações da *British Hypertension Society* (BHS).²⁴ Diante dos resultados de pico hipertensivo (PAS > 160mmHg e PAD > 110mmHg) observado em duas aferições consecutivas, as gestantes foram encaminhadas para o serviço de referência.

O estado nutricional foi classificado a partir da curva de Atalah e colaboradores (1997)²⁵, utilizando peso corporal e altura da paciente, conforme o índice de massa corporal (IMC) por semana gestacional, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS): IMC < 18kg/m² configurou baixo peso; IMC entre 18,5 kg/m² e 24,9 kg/m², adequado; IMC entre 25 kg/m² e 29,9kg/m², sobrepeso e IMC ≥30 kg/m², obesidade.²⁶

O peso corporal foi aferido com a gestante descalça e sem adornos, por meio de balança digital portátil modelo HCM 5110 M (GAMA Italy Professional, San Pietro in Casale, Itália) com capacidade de 150kg, sensibilidade de 100g e calibrada antes do trabalho de campo. O estadiômetro portátil utilizado tinha capacidade máxima de 200cm e resolução de 1mm. Todas as entrevistadas foram pesadas e medidas seguindo procedimento padrão descrito na literatura por Lohman et al (2000).²⁷

Após o nascimento, os membros da equipe de pesquisa extraíram os dados dos desfechos neonatais dos registros hospitalares.

A avaliação do prognóstico cardiovascular baseou-se nas características dos biomarcadores inflamatórios associados ao risco cardiovascular, os quais incluíram as seguintes dosagens laboratoriais: níveis séricos de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-hs), colesterol total e frações (lipoproteína de alta densidade-colesterol HDL-c e lipoproteína de alta densidade-colesterol (LDL-c)) e cálcio ionizado. Para essas dosagens, foi empregado o procedimento analítico padronizado no laboratório, em conformidade com o protocolo definido pelo fabricante dos *kits* comerciais utilizados para cada exame específico.

As amostras de sangue foram coletadas pela própria equipe de técnicos da sala de coletas de exames do ambulatório de saúde e encaminhadas para o laboratório de apoio à pesquisa, para posterior análise.

Foi considerada como desfecho primário do estudo a redução dos níveis inflamatórios por meio da redução da PCR. Os desfechos secundários foram o risco relativo para dislipidemia, o baixo peso ao nascer e a prematuridade.

Os dados foram armazenados e analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Foram feitas duas digitações no programa, com o objetivo de realizar posterior comparação e, dessa maneira, garantir maior qualidade dos dados. Uma checagem automática dos dados foi realizada no momento da digitação, por meio da função *Check*. Para identificar e corrigir inconsistências de codificação, revisão e digitação, foi realizada limpeza dos dados, por meio da obtenção das frequências das variáveis coletadas no próprio programa.

Foi utilizada a análise descritiva dos dados para a caracterização da população estudada. Para as variáveis contínuas, calcularam-se média e desvio padrão e, para as variáveis categóricas, frequência e porcentagem. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para estudar a associação entre as variáveis independentes e a ocorrência ou não dos desfechos, foram realizados o teste *t* e a análise de variância (ANOVA) de amostras independentes e pareadas, seguidos de pós-teste de Dunnett e Sidak, respectivamente. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. As diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese nula foi menor que 5% ($p < 0,05$) foram consideradas estatisticamente significativas.

A coleta de dados somente foi iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), sob parecer 2.659.76. Ainda, o protocolo de pesquisa foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>), sob número RBR-9ngb95. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias e tiveram suas identidades preservadas, conforme recomendação do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e contemplado por auxílio financeiro, de acordo com o edital 28/2018 – Universal do Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCTIC/CNPq) e pelo programa de bolsas do Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior (FUMDES).

Resultados

No período da coleta de dados, 142 gestantes estiveram elegíveis para o protocolo de pesquisa. Destas, 49 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, 18 recusaram-se a participar do estudo, e 24 por outros motivos (dez mudaram de cidade, seis eram haitianas, quatro perderam o contato e quatro tiveram óbito fetal), totalizando 91 participantes excluídas. Logo, foram recrutadas aleatoriamente entre os grupos 51 gestantes (Figura 1).

O julgamento final após 8 semanas de intervenção resultou em 27 participantes ($n=15$ no grupo cálcio 500mg/dia e $n=12$ no grupo cálcio 1.500mg/dia). Apesar da perda de seguimento maior no grupo que recebeu a suplementação máxima, essa diferença não foi significativa ($p= 0,198$). Ao final do estudo, a adesão foi considerada ótima em 66% ($n=33$)

das participantes, sendo 57,6% (n=19) no grupo cálcio 500mg/dia e 42,4% (n=14) no grupo cálcio 1.500mg/dia (Tabela 1).

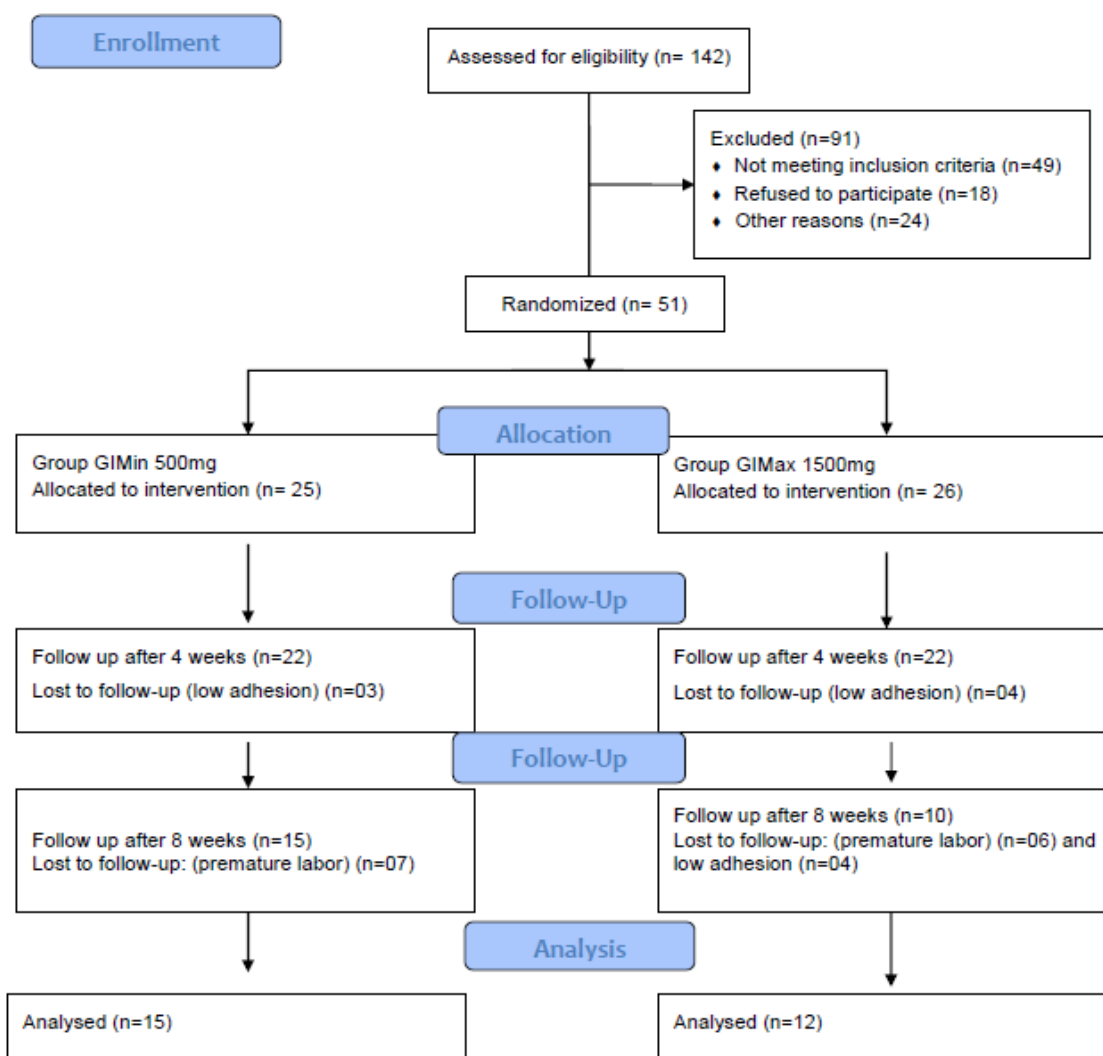


Figura 1. Fluxograma para a seleção das participantes. Consort.

As demais características, como variáveis demográficas, social e de saúde, estão descritas na Tabela 1. Nessa análise, foi possível identificar a semelhança entre os grupos antes do início do julgamento.

Tabela 1. Comparação das variáveis estudadas entre os grupos antes da intervenção.

Variável	Grupo Ca 500mg (n=25) Média (DP)	Grupo Ca 1500mg (n=26) Média (DP)	p - valor
Idade (anos)	30,2 (5,1)	30,4 (5,1)	0,871
Peso inicial (Kg)	94,2 (17,3)	86,3 (16,3)	0,105
IMC inicial (Kg/m ²)	35,7 (5,9)	32,6 (7,1)	0,106
Idade gestacional	26,9 (4,0)	26,3 (4,7)	0,656
Escolaridade (anos)	12,4 (5,5)	12,7 (4,3)	0,843
Cálcio alimentar (g)	521,5 (315,7)	743,8 (482,6)	0,060
PAS inicial (mmHg)	131,6 (13,8)	130,8 (10,7)	0,820
PAD inicial (mmHg)	84,2 (9,3)	83,6 (13,5)	0,856
Renda	n (%)	n (%)	
≤ 4 salário mínimo	20 (33,9)	19 (32,2)	0,500 [#]
> 4 salário mínimo	5 (12,2)	6 (14,6)	
História familiar SHG	16 (29,1)	15 (27,3)	0,500 [#]
Sedentarismo	15 (30)	19 (38)	0,182 [#]
Adesão ao tratamento			
Baixa (< 50%)	3 (6)	8 (16)	0,220 [#]
Regular (50 a 69%)	3 (6)	3 (6)	
Ótima (> 70%)	19 (38)	14 (28)	
Perda seguimento	10 (41,7)	14 (58,3)	0,198 [#]

Teste t de amostras independentes.

[#] Qui-quadrado

O efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com 500mg/dia de acordo com o tempo de uso está descrito na Tabela 2. Nessa análise intragrupo, foi possível observar diminuição significativa na PAS (redução de 7,3mmHg) com 4 semanas de uso do suplemento. Ao final de 8 semanas, houve aumento na média do triglicérideo (aumento 37 mg/dl) e redução na média da PCR (redução de 9,1 mg/dl).

Resultados

Tabela 2 - Efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com cálcio 500mg/dia de acordo com o tempo de uso.

Variável	Sem 0	Sem 4	Sem 8	p-valor
	Mean (DP)	Mean (DP)	Mean (DP)	
PAS, mmHg	131,3 (13,8)	124,0 (11,2)*	138,0 (12,07)	0,021
PAD, mmHg	83,0 (7,5)	78,0 (9,4)	85,3 (11,2)	0,113
IMC, Kg/m ²	36,6 (6,3)	37,4 (6,7)	37,2 (6,9)	0,228
Triglicérideo, mg/dl	192,5 (47,4)	221,3 (66,7)	229,5 (66,2)8*	0,037
Colesterol, mg/dl	196,0 (29,5)	211,2 (43,6)	215,2 (41,0)	0,147
LDL, mg/dl	126,3 (34,7)	121,2 (37,1)	120,4 (34,0)	0,471
HDL, mg/dl	61,8 (13,6)	63,6 (20,6)	62,7 (10,3)	0,879
PCR, mg/dl	15,3 (8,2)	9,2 (7,7)	6,2 (4,0)*	0,004
Cálcio, mg/dl	9,1 (0,9)	9,2 (0,4)	9,0 (0,6)	0,606

Anova – amostras repetidas (F 2,28). Pós teste Sidak.

Por outro lado, a partir da suplementação com 1.500mg/dia de cálcio, foi possível observar redução significativa na PAS (redução de 17,5 mmHg) após 4 semanas do suplemento. Ao final de 8 semanas, houve redução na PAD (redução de 8,8 mmHg), no colesterol total (redução de 112,2 mg/dl), na LDL-c (redução de 8,8mg/dl) e na PCR (redução 6,9 mg/dl) (Tabela 3). Houve diferença no IMC ao longo das semanas.

Tabela 3 - Efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com cálcio 1500mg/dia de acordo com o tempo de uso.

Variáveis	Sem 0	Sem 4	Sem 8	p-valor
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
PAS, mmHg	131,6 (12,6)	114,1 (9,0)*	122,3 (15,2)	0,001
PAD, mmHg	80,0 (11,2)	72,0 (6,50)	71,2 (6)*	0,024
IMC, Kg/m ²	30,2 (7,16)	31,5 (5,6)	32,6 (6,6)	0,028
Triglicédeos	195,1 (59,8)	223,9 (59,4)	222,9 (60,2)	0,084
Colesterol, mg/dl	229,3 (22,9)	231,5 (31,5)	117,1 (33,9)*	0,002
LDL, mg/dl	124,4 (34,4)	117,7 (26,5)	115,6 (25,1)*	0,005
HDL, mg/dl	69,5 (17,0)	62,8 (14,5)	63,9 (8,9)	0,367
PCR, mg/dl	11,5 (7,2)	6,9 (5,4)	4,6 (2,5)*	0,001
Cálcio, mg/dl	9,2 (0,3)	9,4 (0,8)	9,0 (0,7)	0,289

Anova – amostras repetidas (F 2,22). Pós teste Sidak.

Ao comparar o efeito do cálcio nos marcadores entre os grupos de intervenção, foi possível observar que, ao final de 4 semanas, os parâmetros analisados permaneceram iguais entre os grupos, sem diferença quanto à dosagem. No entanto, após 8 semanas de uso do

suplemento, as diferenças foram nas médias da PAS, da PAD, dos triglicerídeos, do colesterol e da LDL-c, estando esses valores menores no grupo Ca 1.500mg/dia (Tabela 4).

Tabela 4 - Efeito do cálcio nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular após a suplementação com cálcio 500mg/dia e 1500mg/dia após 4 e 8 semanas de uso do suplemento.

Variável	4 semanas			8 semanas		
	Ca 500mg (n=22)	Ca 1500mg (n=21)	p- value	Ca 500mg (n=15)	Ca 1500mg (n=12)	p- value
PAS, mmHg	124,0 (11,8)	117,6 (10,4)	0,065	138,0 (12)	122,3 (15,2)	0,006
PAD, mmHg	77,2(9,3)	75,0 (7,7)	0,392	85,3 (11,2)	71,2 (6,0)	0,001
IMC, Kg/m ²	36,8 (6,4)	33,5 (6)	0,092	37,2 (6,9)	32,65 (6,6)	0,091
Triglicerídeos	236,5 (67,7)	225,7 (76,3)	0,625	229,5 (66,2)	160,5 (49,0)	0,006
Colesterol, mg/dl	218,0 (49,5)	235,9 (41,7)	0,209	215,2 (41,0)	117,1 (33,9)	0,006
LDL, mg/dl	121,2 (37,1)	130,0 (29,9)	0,076	120,4 (34,0)	115,6 (25,1)	0,030
HDL, mg/dl	63,6 (20,6)	62,4 (16,2)	0,447	62,7 (10,3)	63,9 (8,9)	0,330
PCR, mg/dl	8,0 (6,9)	7,1 (4,9)	0,630	6,28 (4,0)	4,60 (2,5)	0,222
Cálcio, mg/dl	9,3 (0,4)	9,3 (0,7)	0,909	11,53 (11,9)	6,70 (3,6)	0,993

Test t – amostras independentes

Os desfechos secundários entre os grupos de intervenção estão na Tabela 5. Após 8 semanas de suplementação, o risco relativo para dislipidemia foi menor no grupo que recebeu a suplementação máxima. A proporção de nascimentos prematuros (< 37 semanas) foi de 28,9% (n=13) e a de baixo peso ao nascer (< 2.500mg) de 22,2% (n=10), sem diferenças entre os grupos e nem piora das condições de nascimento.

Ao longo do protocolo, nenhuma gestante apresentou complicações graves, como pico hipertensivo, pré-eclâmpsia severa, síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia), falência renal, eclâmpsia ou óbito fetal. No grupo suplementado com 1.500mg/dia, três (32%) participantes queixaram-se de azia ao final de 8 semanas.

Tabela 5- Desfechos secundários de acordo com os grupos de intervenção após 8 semanas de suplementação.

	Ca 500mg	Ca 1500mg	Total n(%)	RR	p-valor	IC 95%
PCR	5 (18,5)	2 (7,4)	7 (25,9)	0,40	0,298	0,06 – 2,56
Doença inflamatória aguda >10 mg/dl						
PCR alto risco cardiovascular	13 (48,1)	7 (25,9)	20 (74,1)	0,21	0,110	0,03- 1,41
> 3,0 mg/dl						
Triglicerídeos	13 (48,1)	3 (11,1)	16 (59,3)	0,05	0,002	0,00 – 0,37
> 150						
Colesterol total	10 (37)	2 (7,4)	12 (44,4)	0,10	0,012	0,01 – 0,64
> 200 mg/dl						
HDL-c < 45 mg/dl	9 (33,3)	7 (25,9)	16 (59,3)	0,93	0,619	0,19 – 4,37
LDL-c > 130mg/dl	7 (25,9)	4 (14,8)	11 (40,7)	0,57	0,381	0,11 – 2,75
Prematuridade (< 37 semanas)	7 (15,6)	6 (13,3)	13 (28,9)	0,85	0,538	0,23 – 3,12
Baixo peso ao nascer (< 2.500g)	6 (13,3)	4 (8,9)	10 (22,2)	0,63	0,391	1,15 – 2,62

Discussão

Neste protocolo, buscou-se avaliar o efeito do cálcio ao longo de 8 semanas, comparando uma dosagem mínima e outra máxima em gestantes hipertensas. Foi possível evidenciar redução significativa nos marcadores inflamatórios e associados ao risco cardiovascular, corroborando a hipótese inicial do estudo.

Houve redução significativa na PAS após 4 semanas de uso do cálcio, independentemente da dosagem suplementada, à luz de outras evidências.^{28,29} Por outro lado, a redução na PAD foi observada no grupo com suplementação máxima após 8 semanas. Tais achados reforçam os efeitos do cálcio nas disfunções endoteliais e na redução da pressão arterial. A diminuição dos níveis pressóricos, por sua vez, pode resultar em redução do risco de inflamação crônica e de dislipidemias importantes para a progressão do risco cardiovascular.⁸

Um outro fator determinante observado foi a redução da proteína C-reativa ao final de 8 semanas, tanto no grupo com suplementação mínima quanto no grupo com suplementação máxima, inferindo que o cálcio pode contribuir para a redução nos processos inflamatórios das gestantes com HG causados pela própria invasão insuficiente do trofoblasto. Outros estudos também evidenciaram os efeitos do cálcio na redução da PCR em gestantes com potenciais riscos de complicações.^{30,31}

Os mecanismos exatos pelos quais o cálcio pode influenciar nos biomarcadores inflamatórios não estão claros. Presume-se que a atividade anti-inflamatória do nutriente provoque uma remodelação por meio das respostas imunológicas ativadas, levando à melhora da disfunção miocárdica.³² Vários são os argumentos que sustentam a teoria segundo a qual elevadas concentrações da PCR são preditivas de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e aterosclerose, e, portanto, servem como o melhor marcador independente disponível de risco cardiovascular até o momento.³³

Os resultados mostraram também que o efeito da suplementação com 1.500mg/dia de cálcio no perfil lipídico analisado foi superior ao efeito da suplementação com baixa dosagem na análise intragrupo. Houve diferença na média do colesterol total, nos triglicerídeos e na LDL-c após 8 semanas. Antes desse período, os demais efeitos esperados foram equivalentes independentes da dosagem recebida. Resultados semelhantes na melhora do *status* lipídico e metabólico foram observados em outros estudos após a suplementação com cálcio, reforçando seu efeito na modulação desses mecanismos.^{9,14}

Ao final de 8 de semanas de suplementação, o risco relativo para dislipidemias foi menor no grupo que recebeu cálcio 1.500mg/dia. A identificação do efeito do cálcio por meio dos preditores plasmáticos do perfil lipídico pode ser atribuída à redução da LDL-c. A associação entre a alta concentração do colesterol contido na LDL-c e o risco de desenvolver doença coronariana está bem estabelecida na literatura.³⁴⁻³⁶

Apesar de redução significativa, os níveis médios de LDL-c das gestantes hipertensas deste estudo não alcançaram as metas desejáveis de < 100mg/dl,³⁷ mas o efeito satisfatório do suplemento pode ser observado na redução do risco cardiovascular.

Todavia, mesmo no grupo com suplementação mínima, as gestantes mantiveram os níveis pressóricos, além dos outros marcadores, dentro do limite da normalidade. Uma menor dosagem pode resultar em menos efeitos colaterais e maior adesão ao tratamento, já que facilita a ingestão, além de custo reduzido aos serviços de saúde.

Vale ressaltar que as gestantes participantes deste estudo eram, além de hipertensas, sedentárias e obesas. Embora a perda de peso seja desencorajada durante a gravidez, a obesidade predispõe a um estado pró-inflamatório, sendo fator de risco potencialmente modificável para as doenças cardiovasculares.

Por fim, a concentração do cálcio sanguíneo ionizado foi igual entre os grupos mesmo após 8 semanas de suplementação. Tal achado deve ser interpretado de maneira cautelosa,

uma vez que a absorção do cálcio depende de vários outros fatores, como os níveis de vitamina D, o tipo de alimentação, a quantidade de proteína ingerida, entre outros.³⁸

Em contrapartida, o cálcio parece reduzir e/ou minimizar o risco cardiovascular, bem como os biomarcadores inflamatórios, endoteliais e lipídicos, envolvidos na HG.

Conclusão

A partir dos achados deste estudo, salienta-se o efeito positivo da suplementação do cálcio em gestantes hipertensas na avaliação do prognóstico cardiovascular, por meio da redução de marcadores inflamatórios e de dislipidemia, causados pela reação sistêmica da hipertensão gestacional, ilustrando a necessidade de prevenção e controle do risco cardiovascular na prática clínica.

Melhores resultados foram observados no grupo com suplementação máxima, porém uma redução significativa nos marcadores também foi observada no grupo com baixa suplementação. Os dados sugerem que a ingestão de 500mg/dia de cálcio em um curto período de tempo provoca uma melhora em biomarcadores em mulheres com hipertensão gestacional e, portanto, é uma nova opção de tratamento.

Salientamos que a suplementação de cálcio deve ser prescrita e tomada com cautela, considerando os riscos e benefícios de cada paciente. Claramente, são necessários mais estudos para examinar os efeitos na saúde da suplementação de cálcio, para que sejam feitas recomendações sólidas para gestantes, nos diferentes contextos gestacionais, respeitando as condições de saúde e de contraindicação do suplemento.

Reforçamos que o cálcio na dieta é mais benéfico para a saúde do que os suplementos, além de ser mais fácil absorção. No entanto, fica evidente o papel favorável do cálcio nas gestantes com hipertensão gestacional com potencial risco para distúrbios inflamatórios e risco cardiovascular.

Todavia, não foi possível avaliar a prevalência de sub e supernotificação de consumos alimentares, uma vez que a ingestão alimentar foi comparada apenas para examinar as prováveis diferenças entre os dois grupos, podendo ser uma limitação do estudo. Contudo, essa era uma variável acessória e não a principal variável de exposição da pesquisa. Além disso, este estudo fornece dados longitudinais, atribuindo ao grupo específico das gestantes com hipertensão gestacional evidências favoráveis para sugerir que o cálcio influencia nos processos inflamatórios e na diminuição do risco cardiovascular.

Sugere-se que outros tratamentos personalizados são necessários, para distinguir diferentes perfis de risco cardiovascular, implicando na necessidade de abordagens específicas, como mudança no estilo de vida e na dieta, a redução do peso e a prática de atividade física, entre outras. A baixa prevalência de complicações graves foi esperada, pois ambos os grupos receberam cálcio, conhecido por reduzir as complicações graves nas síndromes hipertensivas gestacionais.

À luz das evidências disponíveis, salienta-se que os efeitos conflitantes sobre a atuação do cálcio recaem sobre a dosagem recomendada e o tempo de uso do suplemento, sendo necessária uma abordagem mais detalhada dos benefícios desse nutriente e de suas reações indesejadas nas gestantes com potenciais riscos de complicações.

Referências

- 1- An, L., Li, W., Xie, T., Peng, X., Li, B., Xie, S. et al. Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: a meta-analysis of multicentre randomized controlled trials. *S. International J.Nursing Practic*, 2015;21 (Suppl. 2): 19–31.
- 2- Goldberg, R.G., Jarjou, L.M.A., Cole, T.J. Prentice A. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation trial in pregnant Gambian women accustomed to a low calcium intake: effects on maternal blood pressure and infant growth. *Am J Clin Nutr*, 2013;9(8): 972–82
- 3- Kim, J., Kim, Y.J., Lee, R., Moon, J.H., Jo, I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutrition Reserach*, 2012; 32(7): 764-769.
- 4- Xu, H., Shatenstein, B., Luo, Z.C., Wei, S., Fraser, W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutrition Research*, 2009; 6(1): 639–57.
- 5- Sousa, J., Tong, M., Wei, J., Chamley, L., Stone, P., Chen, Q. The anti-inflammatory effect of calcium for preventing endothelial cell activation in preeclampsia. *J Hum Hypertens*, 2015; 9(10): 157-68.
- 6- Chan, R., Leung, J., Woo, J. A prospective cohort study examining the associations of dietary calcium intake with all-cause and cardiovascular mortality in older Chinese community-dwelling people. *PLoS One*. 2013;8(11):808-895.

- 7- Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra, et al., Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(12): 1404–1423.
- 8- Tanza, B., Jennifer J. Stuarda,b , Stacey A. Missmerc,d , Eric B. Rimma,e,f , Jennifer A. Sumnerg, Mary, A., Vadnaish, I., Janet, W., Rich-Edwards. Cardiovascular biomarkers in the years following pregnancies complicated by hypertensive disorders or delivered preterm *Lauren J. Pregnancy Hypertension*, 2018; 13: 14–21.
- 9- Samimi, M., Kashi, M., Foroozanfard, F., Karamali, M., Bahmani, F., Asemi, Z et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2015; 29(4):505-515.
- 10- Li, K., Kaaks, R., Linseisen, J., Rohrmann, S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*, 2012; 98(12):920–925.
- 11- Radford, L.T., Bolland, M.J., Mason, B. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):297–304.
- 12- Held, C., White, H. D., Stewart, R. A. H., Budaj, A., Cannon, C. P., Hochman, J. S. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *Journal of the American Heart Association*, 2017; 6(10): 507-517.
- 13- Hofmeyr, G. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2019; 10169 (393): 330-339.
- 14- Asemi, Z., Samimi, M., Siavashani, M.A., Mazloomi, M., Tabassi, Z., Karamali, M. et al. Calcium-Vitamin D co-supplementation affects metabolic profiles, but not pregnancy outcomes, in healthy pregnant women. *Int J Prev Med*, 2016;7:49.
- 15- Ephraim, R.K.D., Osakunor, D.M.N., Denkyira, S.W., Eshun, E., Amoah, S., Anto, E.O. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case–control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2014;14(3): 314-330.

- 16- Kelvin, Li., Xia-Fang, Wang., Ding-You, Li., Yuan-Cheng, Chen., Lan-Juan, Zhao., Xiao-Gang, Liu et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clinical Interventions In Aging*, 2018;13: 2443-2452.
- 17- Xiao, Q., Murphy, R.A., Houston, D.K., Harris, T.B., Chow, W.H., Park, Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*, 2013;173(8):639–646.
- 18- Tankeu, A.T., Agbor, V.N., Noubiap, J.J. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. *J Clin Hypertens*, 2017;19:640–646.
- 19- Souza, E.V., Torloni, M.R., Atallah, A.N., Santos, G.M.S., Kulay, I., Sass, N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2014; 47(5): 419-425.
- 20- Alfonso, L. M.; Agramonte, M. S.; Vea, H. D. B.. Frecuencia de cumplimiento del tratamiento médico em pacientes hipertensos. *Rev Cubana Méd Gen Integr*, 2003; 19(2):110-120.
- 21- Moshfegh, A. J. O método de passagem múltipla automatizada do Departamento de Agricultura dos EUA reduz o viés na coleta de entradas de energia. *Am J Clin Nutr*, 2008; 2(88): 324-332.
- 22- Raper, Nancy. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2004; 17(34): 545-555.
- 23- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gestaçao de alto risco: manual técnico. 5ª ed. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- 24- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertention overview. Londres, 2019.
- 25- Atalah, E., Castillo, C.L., Castro, R.S., Amparo, A. P. Propuesta de un Nuevo estándar de evaluación nutricional de embarazadas. *Rev Med Chile*, 1997; 125: 1429-36.
- 26- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Reporto of a WHO expert committee. Geneva, 1995.
- 27- Lohman, T.G., Caballero, B., Himes, J.H., Davis, C.E., Stewart, D., Houtkooper, L. et al. Estimation of body fat from anthropometry and bioelectrical impedance in Native American children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24(8):982-988.

- 28- Asemi, Z., Samimi, M., Heidarzadeh, Z., Khorrammian, H., Tabassi, Z. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of calcium supplement plus low-dose aspirin on hs-CRP, oxidative stress and insulin resistance in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Pak J Biol Sci*, 2012; 15(4):469-476.
- 29- Karamali, M., Asemi, Z., Ahmadi-Dastjerdi, M., Esmailzadeh, A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutrition*, 2016;19(1):156-63.
- 30- Jamilian, M., Mirhosseini, N., Eslahi, M., Bahmani, F., Shokrpour, M., Chamani, M., & Asemi, Z. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019; 19(1): 345-355.
- 31- Peikert, A., Kaier, K., Merz, J., Manhart, L., Schäfer, I., Hilgendorf, I. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clinical Research in Cardiology*, 2020; 109:315–323.
- 32- Trankle, C.R. Usefulness of canakinumab to improve exercise capacity in patients with long-term systolic heart failure and elevated C-reactive protein. *Am J Cardiol*, 2018; 122(8):1366–1370.
- 33- Kang, S. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein concentrations and systolic heart failure. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017;15(4):390–396.
- 34- Zanoni, P., Khetarpal, S. A., Larach, D. B., Hancock-Cerutti, W. F., Millar, J. S., Cuchel, M. et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*, 2016; 351(6278): 1166–1171.
- 35- Soran, H., Dent, R., Durrington, P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol*, 2017;106(4):237–248.
- 36- Cahill, L.E., Sacks, F.M., Rimm, E.B., Jensen, M.K. Cholesterol efflux capacity, HDL cholesterol, and risk of coronary heart disease: a nested case-control study in men. *J Lipid Res*, 2019;60(8):1457-1464.
- 37- Fox, K.M. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*, 2018;107(5):380–388.

38- Martin, S.L., Omotayo, M.O., Pelto, G.H., Chapleau, G.M., Stoltzfus, R.J., Dickin, K.L. Adherence-specific social support enhances adherence to calcium supplementation regimens among pregnant women. *Journal of Nutrition*, 2017;147(4):688-96.

§. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, buscou-se avaliar o efeito do cálcio ao longo de 8 semanas, comparando dosagens mínima e máxima. Foi possível evidenciar que o efeito da suplementação mínima em alguns parâmetros analisados foi equivalente ao da suplementação com altas doses na análise intragrupo, corroborando a hipótese inicial do estudo.

Dada a semelhança dos grupos antes do julgamento clínico, os desfechos favoráveis encontrados podem ser resultados do cálcio suplementado.

A baixa prevalência de complicações graves foi esperada, pois ambos os grupos receberam cálcio, que é conhecido por reduzir as complicações graves nas síndromes hipertensivas gestacionais.

É importante equilibrar as vantagens e as desvantagens da suplementação de cálcio em gestantes hipertensas, uma vez que existe uma série de questões sobre a segurança entre os efeitos benéficos e colaterais do cálcio na literatura.

Mesmo com uma amostra pequena, foi possível verificar o efeito positivo do cálcio por meio dos resultados estatísticos encontrados em alguns marcadores. Presume-se que outros resultados poderiam ter sido melhores observados, como por exemplo redução no PTH e/ou aumento no cálcio ionizado, se a amostra fosse maior.

Todavia, não foi possível avaliar a prevalência de sub e supernotificação de consumos alimentares ao longo do seguimento do estudo, uma vez que a ingestão alimentar foi comparada apenas para examinar as prováveis diferenças entre os dois grupos, podendo ser uma limitação do estudo.

Contudo, essa era uma variável acessória e não a principal variável de exposição da pesquisa. Além disso, destaca-se como pontos fortes do estudo a comparação dos dados longitudinais, atribuindo ao grupo específico das gestantes com hipertensão gestacional, evidências favoráveis para sugerir que o cálcio influencia nos processos edoteliais e inflamatórios desta população.

Salientamos que a suplementação de cálcio deve ser prescrita e tomada com cautela, considerando os riscos e benefícios de cada paciente. Claramente, são necessários mais estudos para examinar os efeitos na saúde da suplementação de cálcio, para que sejam feitas recomendações sólidas para gestantes, nos diferentes contextos gestacionais, respeitando as condições de saúde e de contraindicação do suplemento.

Reforçamos que o cálcio na dieta é mais benéfico para a saúde do que os suplementos, além de ser mais fácil absorção. No entanto, fica evidente o papel favorável do cálcio nas gestantes com hipertensão gestacional com potencial risco para distúrbios hipertensivos.

À luz das evidências disponíveis, salienta-se que os efeitos conflitantes sobre a atuação do cálcio recaem sobre a dosagem recomendada e o tempo de uso do suplemento, sendo necessária uma abordagem mais detalhada dos benefícios desse nutriente e de suas reações indesejadas nas gestantes com potenciais riscos de complicações.

Acredita-se que a inexistência de prática clínica padronizada quanto à prescrição do cálcio possa ser atribuída ao desconhecimento dos benefícios do nutriente pelos profissionais de saúde. Nesse contexto, o enfermeiro na sua prática clínica pode desempenhar papel fundamental para reduzir ou evitar as complicações advindas dos distúrbios hipertensivos, ao conhecer os benefícios do cálcio e incentivar sua ingestão na dieta de gestantes hipertensas, bem como a recomendação da prescrição do suplemento pelo médico da equipe.

A posteriori, este estudo pode fornecer subsídios para revisar e atualizar as ações dos serviços públicos de saúde durante a assistência pré-natal ofertada para gestantes que apresentam risco potencial de desenvolver as SHG, propondo melhorias na organização desses serviços, ao inserir novas condutas e rotinas no atendimento à mulher.

Ainda, pretende-se com os esses achados clínicos encorajar o uso da prescrição da suplementação do cálcio, além de reforçar a necessidade de educação continuada dos profissionais envolvidos nessa assistência e, dessa forma, reduzir a grande lacuna ainda onipresente entre a evidência e a prática.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

An, L.; Li, W.; Xie, T.; Peng, X.; Li, B.; Xie, S et al. Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: a meta-analysis of multicentre randomized controlled trials. *S. International J.Nursing Practic*, v.5, n.21 (Suppl. 2): 19–31, 2015.

Ariyan, C.E.; Sosa, J.A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med*, v. 32, n.4, p.146-154, 2004.

Asemi, Z.; Samimi, M.; Heidarzadeh, Z.; Khorramian, H.; Tabassi, Z. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of calcium supplement plus low-dose aspirin on hs-CRP, oxidative stress and insulin resistance in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Pak J Biol Sci*, v.15, n.4, p.469-476, 2012.

Assis, T.R.; Viana, F.P.; Rassi, S. Estudo dos principais fatores de risco maternos nas síndromes hipertensivas da gestação. *Arq Bras Cardiol*, v.9, n.1, p.11-17, 2008.

Atalah, E.; Castillo, C.L.; Castro, R.S.; Amparo Aldea, P. Propuesta de un Nuevo estándar de evaluación nutricional de embarazadas. *Rev Med Chile* v.125, p.1429-1436, 1997.

August, P.; Marcaccio, B.; Gertner, J.M.; Druzin, M.L.; Resnick, L.M.; Laragh, J.H. Abnormal 1,25 dihydroxyvitamin D metabolismo in preeclâmpsia. *Am J Obstet. Gynecol*, v.16, n.6, p.1995-1999, 1999.

Baxter, J.A.B.; Roth, D.E.; Mahmud, A.A.; Ahmed, T.; Islam, M.; Zlotkin, S.H. Tablets are preferred and more acceptable than powdered prenatal calcium supplements among pregnantwomen in Dhaka, Bangladesh. *J Nutrition*, v.6, n.12, p.1106-1112, 2014.

Belizan, J.M.; Villar, J.; Repke, J. The relationship between calcium intake and Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol*, v.15, n.8, p.898–902, 1988.

Belizan, J.M.; Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-getosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr*, v.3, n.3, p.2202–10, 1980.

- Bhutta, Z.A.; Ali, S.; Cousens, S.; Ali, T.M.; Haider, B.A.; Rizvi A. et al. Alma-ata: rebirth and revision interventions to address maternal, newborn, and child survival: what difference can integrated primary health care strategies make? *Lancet*, v.37, n.2, p.972-989, 2008.
- Bombig, M.T.N.; Póvoa, R. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo—Antagonistas dos canais de cálcio. *Revista Brasi Hipert*, v.16, n.2, p.226-230, 2009.
- Bours, M.J.; Swennen, E.L.; Di Virgilio, F.; Cronstein, B.N.; Dagnelie, P.C. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Ther.*, v. 112, p.358–404, 2006.
- Bøyum, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, v.97, p.77–89, 1968.
- Bradford, M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, v.72, p.248–254, 1976.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5ª ed. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- Brasil. Pesquisa Nacional de Inquérito Alimentar. In *Análise do consumo alimentar de orçamentos familiares 2008-2009*. Brasil: Rio de Janeiro, 2011.
- Brasil-b. Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União*, 2012.
- Brito, K.K.G.; Moura, J.R.P.; Sousa, M.J.; Brito, J.V.; Oliveira, S.H.S.; Soares, M.J.G.O. Prevalência das síndromes hipertensivas específicas da gestação (SHEG). *J. Research Fundam Care Online*, v.7, n.3, p.2717-2725, 2015.
- Burnstock, G.; Knight, G.E. Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *Int Rev Cytol.* v.240, p. 231-304, 2014.
- Burnstock, G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Frontiers in Pharmacology*. v.8, p.661 – 716, 2017.

- Camargo, E.B.; Moraes, L.F.; Souza, C.M.; Akutsu, R.; Barreto, J.; Silva EM et al. Survey of calcium supplementation to prevent preeclampsia: the gap between evidence and practice in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13(2): 206- 217, 2013.
- Chen, H.; Chen, Q.; Zhang, Y.; Tong, M.; Wuc, M.; Snowise, S.; Stone P. et al. 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.3, n.4, p.1196-1201, 2013.
- Cormick, G.; Zhang, N.N.; Andrade, S.P.; Quirog, M.J.; Di-Marco, I.; Porta, A. et al. Gaps between calcium recommendations to prevent pre-eclampsia and current intakes in one hospital in Argentina. *BMC Research Notes*, v.7, n.9, p.201-209, 2014.
- Cunha, S.P.; Costa FS, Duarte G. Doença hipertensiva específica da gravidez. In: Guariento A, Mamed JAV. *Medicina materno-infantil*. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 713-20.
- DATASUS- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informática do SUS (DATASUS). Sistema de informação de nascimento. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc.htm>, 2019.
- Downing, J.W.; Baysinger, C.L.; Jhonson, R.F.; Paschall, R.L. Review: Potential druggable targets for the treatment of early onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, v.3, p.2, p.203–210, 2013.
- Egeland, G.M.; Sakshaug, S.; Daltveit, A.K.; Vikse, B.E.; Haugen, M. Low Calcium Intake in Midpregnancy Is Associated with Hypertension Development within 10 Years after Pregnancy: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Nutr.* Sep; v.147, n.9, p.1757-1763, 2017.
- Ephraim, R.K.D.; Osakunor, D.M.N.; Denkyira, S.W.; Eshun, E.; Amoah S.; Anto, E.O. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case–control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v.14, n.3, p.314-330, 2014.
- Escudero, C.; Sobrevia, L. Adenosine plasma levels in the fetoplacental circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* p.206-256, 2012.

- Ettinger, A.S.; Lamadrid-Figueroa, H.; Mercado-García, A.; Kordas, K.; Wood, R.J.; Petersons, K.E.; Hue, H. et al. Effect of calcium supplementation on bone resorption in pregnancy and the early postpartum: a randomized controlled trial in Mexican Women. *Nutrition Journal*, v.13, n.1, p.116-122, 2014.
- Faas, M.M.; van der Schaaf, G.; Borghuis, T.; Jongman, R.M.; van Pampus, M.G.; de Vos, P.; van Goor, H.; Bakker, W.W. Extracellular ATP induces albuminuria in pregnant rats. *Nephrol Dial Transplant*. v.25, p.2468–2478, 2010.
- Gallucci, S.; Matzinger, P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol*. v.13, p.114–119, 2001.
- Giusti, G.; Galanti, B. Adenosine deaminase: colorimetric method. In HU Bergmeyer, *Methods of Enzymatic Analysis*. v.4, p.315–323, 1984.
- Goldberg, R.G.; Jarjou, L.M.A.; Cole, T.J.; Prentice, A. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation trial in pregnant Gambian women accustomed to a low calcium intake: effects on maternal blood pressure and infant growth. *Am J Clin Nutr*, v.9, n.8, p.972–982, 2013.
- Grindheim, G.; Estensen, M.E.; Langesaeter, E.; Rosseland, L.A.; Toska K.; Hofmeyr G.J.; Belizan, J.M.; Dadelszen, P. Calcium and pre-eclampsia (CAP) study group low-dose calcium supplementation for preventing preeclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*, v.12, n.1, p.951–957, 2014.
- Hofmeyr, G.J.; Duley, L.; Atallah, A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG*, v.1, n.14, p.933–943, 2007.
- Hofmeyr, G.J.; Lawrie, T.A.; Atallah, A.N.; Duley, L.; Torloni, M.R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems [review]. *Cochrane Database Syst Rev*, v.10, n.5, p.1059-76, 2010.
- IBGE Perfil dos municípios brasileiros: 2018 / IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. - Rio de Janeiro: IBGE, 2019.
- Imdad, A.; Jabeen, A.K.; Bhutta, Z.A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorder: A meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health*. v.11 (Suppl 3), p.139-148, 2011.

- Ishida, K.; Matsumoto, T.; Taguchi, K.; Kamata, K.; Kobayashi, T. Mechanisms underlying altered extracellular nucleotide-induced contractions in mesenteric arteries from rats in later-stage type 2 diabetes: effect of ANG II type 1 receptor antagonism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* v.301, p.1850–1861, 2011.
- Jarjou, L.M.; Sawo, Y.; Goldberg, G.R.; Laskey, M.A.; Cole, T.J. Prentice, A. Unexpected long-term effects of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calcium intake: a follow-up study. *Am J Clin Nutr.*, v.9, n.4, p.723–730, 2013.
- Kelvin, L.i.; Xia-Fang, W.; Ding-You, Li.; Yuan-Cheng, C.; Lan-Juan, Z.; Xiao-Gang L. et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clinical Interventions In Aging.* v.13, p.2443-2452, 2018.
- Kim, J.; Kim, Y.J.; Lee, R.; Moon, J.H.; Jo, I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutrition Reserach*, v.32, n.7, p. 764-769, 2012.
- Kumar, A.; Devi, S.G.; Batra, S.; Singh, C.; Shukla. D.K. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v.4, n.2, p.32–36, 2009.
- Langenveld, J.; Ravelli, A.C.; Van-Kaam, A.H.; Ham, D.P.; Pampus, M.G.; Porath, M. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol.* v.20, n.5, p.540–547, 2011.
- Lassi, Z.S.; Mansoor, T.; Salam, R.A.; Das, J.K.; Bhutta, Z.A. Essential pre-pregnancy and pregnancy interventions for improved maternal, newborn and child health. *Reproductive Health.* v.11(Suppl 1), p.122: 152, 2014.
- Lee, S.E.; Talegawkar, S.A.; Merialdi, M.; Caulfield, L.E. Dietary intakes of women make? *Lancet*, v.37, n.2, p.:972-989, 2008.
- Lohman, T.G.; Caballero, B.; Himes, J.H.; Davis, C.E.; Stewart, D.; Houtkooper, L. et al. Estimation of body fat from anthropometry and bioelectrical impedance in Native American children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* V.24, p.8, p.982-988, 2000.
- Lunkes, G.I.; Lunkes, D.; Stefanello, F.; Morsch, A.; Morsch, V.M.; Mazzanti, C.M. et al. Enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in diabetes and associated pathologies. *Thrombosis Research*, v.109, n.4, p.189–194. 2003.

Mahdy, Z.A.; Basri, H.; Isa, Z.M.; Ahmad, S.; Shamsuddin, K.; Amin, R.M. Antenatal calcium intake in Malaysia. *J. Obstet. Gynaecol Research*, v.40, n.4, p.983–987, 2014.

Mitchell, C.; Syed, N.I.; Gurney, A.M.; Kennedy, C. A Ca²⁺-dependent chloride current and Ca²⁺ influx via Ca(v)1.2 ion channels play major roles in P2Y receptor-mediated pulmonary vasoconstriction. *Br J Pharmacol*. v.166, p.1503–1512, 2012.

Mortaz, E.; Folkerts, G.; Nijkamp, F.P; Henricks, P.A. ATP and the pathogenesis of COPD. *Eur J Pharmacol*. v.638, p.1–4, 2010.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertention overview. Londres, 2019.

Nishimura, A.; Sunggip, C.; Oda, S.; Numaga-Tomita, T.; Tsuda, M.; Nishida, M. Purinergic P2Y receptors: Molecular diversity and implications for treatment of cardiovascular diseases; *Pharmacology & Therapeutics*. v.180, p.113-128, 2017.

Nishimura, A.; Sunggip, C.; Tozaki-Saitoh, H.; Shimauchi, T.; Numaga-Tomita, T. Purinergic P2Y₆ receptors heterodimerize with angiotensin AT1 receptors to promote angiotensin II-induced hypertension. *Science Signaling*. v.9, p.411-447, 2016.

Nour, G.F.A.; Castro, M.M.; Fontenele, F.M.C.; Oliveira, M.S.; Brito, J.O.; Oliveira, A.R.S. Mulheres com síndrome hipertensiva específica da gravidez: evidências para o cuidado de enfermagem. *Sanare, Sobral*, v.14, n.1, p.121-128, 2015.

Orcy, R.B.; Dias, P.S.; Seus, T.L.; Barcellos, F.C.; Bohike, M. Combined resistance and aerobic exercise is better than resistance training alone to improve functional performance of haemodialysis patients--results of a randomized controlled trial. *Physiother Res Int*, v.17, n.4, p.235-243, 2012.

Pilla, C.; Emanuelli, T.; Frassetto, S.S.; Battastini, A.M.; Dias, R.D.; Sarkis, J.J. ATP diphosphohydrolase activity (Apyrase, EC 3.6.1.5.) in human blood platelets. *Platelets*, v.7, p.225–230, 1996.

Resnick, L. The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions. *Prog. Cardiovasc. Dis*, v.4, n.2, p.:1-22, 1999.

Sava, R.I.; March, K.L.; Pepine, C.J. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clinical Cardiology*. v.41, n.2, p.220-227, 2018.

Schoen, R.E.; Frishman, W.H.; Shamon, H. Hormonal and metabolic effects of calcium channel antagonists in man. *The American Journal of Medicine*. v.84, n.3, p. 492-504, 1988.

Seely, E.W.; Wood, R.J.; Brown, E.M.; Graves, S.W. Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclâmpsia. *J. Clin. Endocrinol Metab.* v.7, n.4, p.1436-1440, 1992.

Sousa, J.; Tong, M.; Wei J, Chamley L, Stone P, Chen Q. The anti-inflammatory effect of calcium for preventing endothelial cell activation in preeclampsia. *J Hum Hypertens*. v.9, n.10, p. 157-168, 2015.

Souza, E.V.; Torloni, M.R.; Atallah, A.N.; Santos, G.M.S.; Kulay, L.; Sass, N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. v.47, n.5, p.419-425, 2014.

Spaans, F.; Vos, P., Bakkert, W.W.; Goor, H.V.; Marijke, M. Danger Signals From ATP and Adenosine in Pregnancy and Preeclampsia, *Hypertension*. v.63, p.1154-1160, 2014.

Steeegers, E.A.; von Dadelszen, P.; Duvekot, J.J. Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. v.376, p.631–644, 2010.

Sunggip, C., Nishimura, A., Shimoda, K.; Numaga-Tomita, T., Tsuda, M.; Nishida, M. Purinergic P2Y₆ receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension. *Pharmacol Res*. v.120, p.51-59, 2017.

Villar, J.; Abdel-Aleem, H.; Merialdi, M.; Mathai, M., Ali, M.; Zavaleta, N. et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. v.19, n.4, p.639–649, 2006.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology Bethesda*. v.24, n.2, p.147–158, 2009.

World Health Organization (WHO). Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2013.

World Health Organization (WHO). Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Reporto of a WHO expert committee. Geneva, 1995.

Xavier, R.B.; Boan, C.; Silvia, K.S.; Nakano, A.R. Itinerários de cuidados à saúde das mulheres de síndromes hipertensivas na gestação. *Interface*. v.14, n.2, p. 321-334, 2015.

Xu, H., Shatenstein, B.; Luo, Z.; Wei, S.; Fraser, W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutrition Research*. v.6, n.1, p. 639–657, 2009.

Yegutkin, G.G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. *Biochim Biophys Acta*. v.1783, p.673–694, 2008.

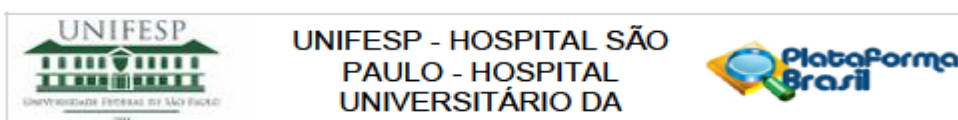
Yoneyama, Y.; Suzuki, S.; Sawa, R.; Takeuchi, T.; Kobayashi, H., Takei R.; Kiyokawa, Y.; Otsubo, Y.; Hayashi, Z., Araki, T. Changes in plasma adenosine concentrations during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. v.50, p.145–148, 2000.

Zerfu, T.A.; Ayele, H.T. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. *Nutr Journal*, v.12, n.20, p.786-996, 2013.

ANEXOS

ANEXO I

Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO USO DO CÁLCIO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DE GESTANTES COM HIPERTENSÃO GESTACIONAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: ÉRICA DE BRITO PITILIN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81829417.3.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

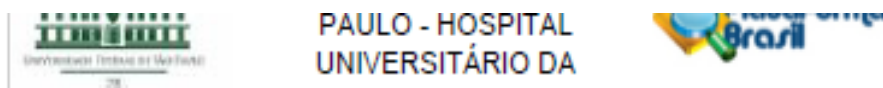
Número do Parecer: 2.859.764

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0012/2018 (parecer final)

As Síndromes Hipertensivas Gestacionais (SHG) são consideradas uma das mais importantes complicações do ciclo gravídico puerperal, responsáveis por 25% de todas as mortes maternas. A suplementação dietética de cálcio durante a gravidez tem mostrado por meio de ensaios clínicos randomizados realizados em outros países reduzir a incidência desses distúrbios hipertensivos, prevenção de pré-eclâmpsia, e trabalho de parto prematuro, tanto com a suplementação com baixas dosagens (500 mg) quanto elevadas (1.500mg). Apesar das evidências indicando os benefícios desse micronutriente, uma pequena parcela de mulheres recebe prescrições de cálcio durante a assistência pré-natal em instituições públicas brasileiras, mesmo estando disponível pelo setor público. Ademais, a grande maioria das gestantes do país consomem diariamente baixa quantidade de cálcio em suas dietas. Diante do exposto, a suplementação com cálcio pode ser um atrativo potencial de intervenção durante o acompanhamento pré-natal, independente da quantidade ingerida diariamente na dieta, uma vez que essa é naturalmente baixa. A escassez de ofertas de intervenções essenciais no país justifica o desenvolvimento dessa pesquisa, já que até o momento, nenhum estudo realizado no Brasil prevê a suplementação do cálcio pretendendo o estabelecimento da melhor dosagem apropriada para efeito e segurança no tratamento dessas pacientes. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho consiste em identificar por meio de um

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br



PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA

Continuação do Parecer 2.059.764

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_reformulado.pdf	09:49:07	PITILIN	Aceito
Cronograma	Cronograma_reformulado.pdf	17/04/2018 14:58:07	ÉRICA DE BRITO PITILIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_integra_revisado.pdf	17/04/2018 14:55:18	ÉRICA DE BRITO PITILIN	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Cadastro_CEP_Unifesp.pdf	08/01/2018 12:15:22	ÉRICA DE BRITO PITILIN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Ciencia_Concordancia.pdf	13/12/2017 10:00:33	ÉRICA DE BRITO PITILIN	Aceito
Outros	Instrumento_Coleta_Dados.pdf	13/12/2017 09:55:17	ÉRICA DE BRITO PITILIN	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	13/12/2017 09:51:01	ÉRICA DE BRITO PITILIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Maio de 2018

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)


Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5530-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br

ANEXO II

Aprovação no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

17/02/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



USUÁRIO SENHA

ENTRAR [Esqueceu a senha?](#)
[Registrar-se](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[BUSCA AVANÇADA](#) [Buscar ensaios](#)

[HOME](#) / [BUSCA DE REFERÊNCIAS](#) /

RBR-9ngb95
Efeitos do uso do cálcio para avaliação da eficácia e segurança no tratamento de gestantes com hipertensão gestacional: ensaio clínico randomizado.
 Data de registro: 29 de Set. de 2018 às 10:43
 Last Update: 7 de Nov. de 2018 às 20:36

Tipo do estudo:
 intervenções

Título científico:

<p style="text-align: right; font-weight: bold;">PT-BR</p> <p>Efeitos do uso do cálcio para avaliação da eficácia e segurança no tratamento de gestantes com hipertensão gestacional: ensaio clínico randomizado.</p>	<p style="text-align: right; font-weight: bold;">EN</p> <p>Effects of calcium use to evaluate efficacy and safety in the treatment of pregnant women with gestational hypertension: randomized clinical trial.</p>
---	--

Identificação do ensaio

Número do UTR: U1111-1221-4052

Título público:

<p style="text-align: right; font-weight: bold;">PT-BR</p> <p>Avaliação do uso do Cálcio como tratamento em gestantes com Pressão Arterial elevada</p>	<p style="text-align: right; font-weight: bold;">EN</p> <p>Evaluation of the use of calcium as a treatment in pregnant women with elevated blood pressure</p>
--	---

Arégrafo científico:

Arégrafo público:

Identificadores secundários:
 CAAE "B1829417.3.0000.5505
 Órgão emissor: Plataforma Brasil
 2.659.764
 Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Paulo

Patrocinadores

Patrocinador primário: ERICA PITILIN

Patrocinadores secundários:
 Instituição: JANINE SCHIRMER

Fontes de apoio financeiro ou material:
 Instituição: FUNDES

www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9ngb95/

ANEXO III

Termo de aceite de apoio financeiro CNPq



5393212175335913

**TERMO DE ACEITAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO
A PROPOSTA DE NATUREZA CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E/OU DE INOVAÇÃO**

Processo: 430240/2018-0
 Título do Projeto: Efeitos do uso do cálcio para avaliação da eficácia e segurança no tratamento de gestantes com hipertensão gestacional: ensaio clínico randomizado.
 Instituição de Vínculo: *****
 CNPJ: *****
 Instituição de Execução: Universidade Federal de São Paulo
 CNPJ: 60453032000174
 Chamada: Chamada MCTIC/CNPq Nº 28/2018 - Universal/Faixa B - De R\$ 0,00 a R\$ 60.000,00
 Eu, Janine Schirmer, 285.351.970-87, declaro conhecer, concordar e atender integralmente às exigências Nº CPF (ou PASSAPORTE, se estrangeiro) da Chamada acima especificada e às Condições Gerais para Apoio Financeiro que regem a concessão dos recursos especificados abaixo:

AUXÍLIO FINANCEIRO

Custeio: R\$ 41.370,00

Valor Global: R\$ 41.370,00

Tenho ciência:

a) de que o prazo para utilização dos recursos financeiros começa a vigorar a partir da data da assinatura deste Termo de Aceitação, pelo período constante na Chamada correspondente, acrescido dos dias necessários para que a vigência final seja no último dia do respectivo mês de término; e

b) das disposições legais e procedimentos para a adequada utilização de recursos financeiros e a correta prestação de contas (Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas).

1. DA CONCESSÃO:

1.1. Ao aceitar o apoio financeiro, o BENEFICIÁRIO declara formalmente:

a) dedicar-se às atividades pertinentes à proposta aprovada;

b) observar o disposto nas Leis nº 8.666/93 e nº 10.973/04, nos Decretos nº 93.872/86 e nº 5.563/05 e na Lei nº 8.112/90, no que couber, bem como os demais instrumentos legais pertinentes;

c) conhecer o Protocolo de Cooperação Técnica firmado entre a instituição de execução do projeto/plano de trabalho e o CNPq, publicado no Diário Oficial da União;

d) conhecer e cumprir as exigências da Chamada à qual a proposta está relacionada, como também as normas do CNPq, ora em validade, relativas à modalidade de apoio financeiro aprovado, ciente que a eventual mudança dessas normas não afeta, altera ou incide sobre o presente documento, exceto quando proposta pelo CNPq e formalmente aceita pelo BENEFICIÁRIO;

e) possuir anuência formal da instituição de execução do projeto/plano de trabalho, seja sob a forma de vínculo empregatício ou funcional ou, na ausência deste, sob a forma de declaração de autoridade institucional competente, segundo modelo disponível na página do CNPq na Internet;

ANEXO IV – Artigo publicado na Revista Cogitare Enfermagem

Cogitare Enferm. (23)2: e53699, 2018

● Artigo original

CARACTERÍSTICAS DEFINIDORAS E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS*

Taize Sbardelotto¹, Érica de Brito Pitilin², Janine Schirmer³, Maicon Henrique Lentsck⁴, Débora Tavares de Resende e Silva⁵, Larissa Hermes Thomas Tombini⁶

RESUMO: **Objetivo:** identificar as características definidoras e os fatores relacionados em Síndromes Hipertensivas Gestacionais. **Método:** estudo longitudinal, retrospectivo, realizado no centro de saúde de pré-natal de alto risco, num município do oeste catarinense em 2016. Como critérios de inclusão adotou-se: gestação única, que não tenha resultado em aborto ou óbito fetal, a data da última menstruação entre janeiro a dezembro de 2015, e a presença de diagnóstico da síndrome. Para a análise dos dados foi utilizado o *software* SPSS, versão 20.0. **Resultados:** foram analisados 90 prontuários, sendo reveladas as características definidoras dos diagnósticos pela elevação da pressão arterial e a presença de proteinúria. Os fatores relacionados foram: idade materna, ganho de peso, índice de massa corporal, antecedentes de doenças hipertensivas, número de consultas pré-natal e o uso de medicação anti-hipertensiva. **Conclusão:** identificou quais características predizem com maior exatidão a ocorrência do diagnóstico investigado, e a redução das formas graves da doença.

DESCRITORES: Saúde da mulher; Hipertensão induzida pela gravidez; Perfil de saúde; Cuidado pré-natal.

DEFINING CHARACTERISTICS AND FACTORS ASSOCIATED WITH THE OCCURRENCE OF GESTATIONAL HYPERTENSIVE SYNDROMES

ABSTRACT: **Objective:** to identify the defining characteristics and related factors of Gestational Hypertensive Syndromes. **Method:** longitudinal retrospective study performed at a high-risk prenatal health center in a city in the west of Santa Catarina in 2016. The inclusion criteria were singleton pregnancy that did not result in miscarriage or intrauterine fetal death, date of last menstrual period between January and December 2015 and diagnosis of Gestational Hypertensive Syndrome. SPSS software, version 20.0 was used in data analysis. **Results:** 90 medical records were analyzed, and the defining characteristics of the diagnoses were revealed by high blood pressure and the presence of proteinuria. The related factors were maternal age, weight gain, body mass index, history of hypertensive diseases, number of prenatal consultations and use of antihypertensive medication. **Conclusion:** the characteristics that more accurately predict the occurrence of the diagnosis investigated and the reduction of the severe forms of the disease were identified.

KEYWORDS: Women's health; Pregnancy-induced hypertension; Health profile; Prenatal care.

CARACTERÍSTICAS DEFINIDORAS Y FACTORES ASOCIADOS A LA OCURRENCIA DE LOS SÍNDROMES HIPERTENSIVOS GESTACIONALES

RESUMEN: **Objetivo:** identificar las características definidoras y los factores relacionados en Síndromes Hipertensivas Gestacionales. **Método:** estudio longitudinal, retrospectivo, realizado en el centro de salud de prenatal de alto riesgo, en un municipio del oeste de Santa Catarina en 2016. Como criterios de inclusión se adoptaron: gestación única que no tenga resultado en aborto u óbito fetal, la fecha de la última menstruación entre enero y diciembre de 2015, y la presencia de diagnóstico del síndrome. Para el análisis de los datos se utilizó el *software* SPSS, versión 20.0. **Resultados:** se analizaron 90 prontuarios, siendo reveladas las características definidoras de los diagnósticos por la elevación de la presión arterial y la presencia de proteinuria. Los factores asociados fueron: edad materna, aumento de peso, índice de masa corporal, antecedentes de enfermedades hipertensivas, número de consultas prenatal y uso de medicación anti

hipertensiva. **Conclusión:** se identificaron cuales características apuntan con más exactitud la ocurrencia del diagnóstico investigado, y la reducción de las formas graves de la enfermedad.

DESCRIPTORES: Salud de la mujer; Hipertensión inducida por la gravidez; Perfil de salud; Cuidado prenatal.

● INTRODUÇÃO

As Síndromes Hipertensivas Gestacionais (SHG) são consideradas umas das mais importantes complicações durante o ciclo gravídico. A incidência varia entre 6% a 30% das gestações, contribuindo para elevados índices de morbidade materna, e a principal causa de morte no mundo⁽¹⁾.

As complicações dos distúrbios hipertensivos como pré-eclâmpsia e eclâmpsia correspondem a 25% de todas as mortes maternas em todo mundo, e, as principais causas de nascimentos prematuros, enquanto que no Brasil, esses números correspondem a 20%⁽²⁻³⁾.

As SHG são definidas pelo *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) – Programa Nacional de Educação de Pressão Arterial – como Hipertensão Gestacional (HG), Hipertensão Arterial Crônica (HAC), Pré-eclâmpsia (PE) e Hipertensão Arterial Crônica sobreposta à Pré-eclâmpsia (HAC+PE) ⁽⁴⁾.

Entre as complicações maternas destacam-se trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, hemólise das hemácias, Síndrome *Hellp - Hemolytic anemia, Elevated Liverenzymes, Low Plateletcount*) e Eclâmpsia; enquanto que no feto ocorre o comprometimento de seu desenvolvimento, o parto prematuro, baixo peso ao nascer e morte perinatal⁽⁵⁻⁶⁾.

A identificação das pacientes de risco para o desenvolvimento das SHG, seja por fatores relacionados à sua ocorrência, ou por características definidoras de suas modalidades, podem contribuir para uma redução da imprecisão na escolha diagnóstica para as situações/problemas apresentadas, prevenindo ou retardando a apresentação clínica das formas mais graves⁽⁷⁾.

As características definidoras são um conjunto de evidências que se agrupam como manifestação dos sinais e sintomas que asseguram a presença de um determinado diagnóstico, enquanto que os fatores relacionados, são aqueles que se constituem como a etiologia desse diagnóstico, ou seja, determinam as causas da origem de um determinado fenômeno⁽⁸⁾.

A partir destas medidas é possível identificar quais características, dentre o conjunto de características, predizem com maior exatidão a ocorrência do diagnóstico investigado, dentro do contexto das SHG. Estudos que visem a melhor definição e aplicação prática destes diagnósticos podem ajudar a tornar o processo de inferência diagnóstica mais fidedigna⁽⁵⁾.

Atualmente não existe nenhum teste para a predição da SHG largamente aceito, ressaltando a importância de medidas preventivas que poderiam prolongar a gestação e diminuir os riscos maternos e fetais⁽³⁾. Diante disso, percebe-se que ainda são incipientes os estudos que abordam os fatores relacionados ao desenvolvimento das SHG, devendo ser cada vez mais valorizados⁽⁵⁾.

Este estudo parte do pressuposto de que as gestantes hipertensas melhores assistidas, resultarão em menor chance de complicações advindas com o advento da doença instalada. Assim, objetivou-se identificar as características definidoras das SHG e os fatores que podem influenciar ou não a sua ocorrência.

● METODOLOGIA

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo, realizado a partir da análise dos prontuários eletrônicos das gestantes com SHG encaminhadas ao serviço de referência para o acompanhamento do pré-natal de alto risco no município de Chapecó, Santa Catarina (SC), referência para os serviços de alta complexidade da região⁽⁹⁾.

Os prontuários foram selecionados segundo os critérios de inclusão: gestação única, que não resultaram em aborto ou óbito fetal, data da última menstruação (DUM) de 2015 e diagnóstico de SHG. Foram excluídos os prontuários que não apresentavam a confirmação diagnóstica. A amostra resultou em 90 prontuários.

Os dados foram coletados a partir do acesso ao programa eletrônico do serviço de saúde, por meio de um instrumento semiestruturado com informações referentes às características sociodemográficas, condições de saúde, antecedentes pessoais e familiares de doenças hipertensivas, medicação, aspectos clínicos laboratoriais (idade gestacional - IG), níveis pressóricos (considerada normal PA < 140/90 mmHg), avaliação nutricional (baixo peso, adequada, sobrepeso, obesidade), índice de massa corpórea (IMC), aferição da altura uterina (AU) e, ausculta do batimento cardíaco fetal (BCF).

Ainda, foram analisados: o número de consultas pré-natal, proteinúria (presente, a partir do exame de fita *Labstic* considerando 2+ como o diagnóstico provável), hematócrito, hemoglobina; desfecho neonatal (tipo de parto, idade do nascimento - termo precoce: 37 semanas a 38 semanas e seis dias; termo completo: 39 semanas a 40 semanas e seis dias; termo tardio: 41 semanas a 41 semanas e seis dias; pós-termo: a partir de 42 semanas); peso do nascimento e Apgar no 1º e 5º minuto de vida (sem asfixia: 8 a 10, asfixia leve: 7 a 5, asfixia moderada 4 e 3, asfixia grave 2 a 0).

As variáveis dependentes foram aquelas relacionadas ao desfecho das SHG classificadas em: HG, aumento da pressão arterial após a 20ª semana de gestação, sem presença de proteinúria, normalizando seus níveis pressóricos até a 12ª semana do puerpério; HAC, definida como a elevação da pressão identificada antes da gestação ou até a 20ª semana, permanecendo elevada após as 12 semanas do puerpério; PE a qual surge após a 20ª semana, acompanhada de proteinúria em nível igual ou maior de 0,3g em período de até 24 horas e HAC+PE que consiste no surgimento da PE em mulheres que já desenvolveram a HAC ou doença renal, gerando, concomitantemente, após a 20ª semana a proteinúria⁽⁴⁾.

A classificação da SHG foi definida, unicamente, ao momento em que foi diagnosticada durante a gestação. As variáveis independentes foram aquelas observadas a partir da primeira consulta do trimestre gestacional verificadas em três momentos – *follow up* ((1º, 2º e 3º trimestre).

No que tange à confidencialidade dos dados assegurou-se o anonimato por um código caracterizado pela inicial “P”, da palavra “prontuário”, acompanhado do algarismo arábico referente à ordem da coleta (P1, P2, P3...).

Para a análise dos dados foi utilizado o *software* SPSS, versão 20.0. Utilizou-se a estatística descritiva e análise bivariada por meio do teste Qui-quadrado de *Pearson* e, para a avaliação das afirmações das médias dos trimestres foi realizado o teste ANOVA. Todos os testes estatísticos inferenciais tiveram nível de significância $p < 0,05$ e a qualidade do ajuste avaliada pelo teste de *Hosmer-Lemeshow*.

O referencial teórico utilizado para interpretação dos dados foi proposto pelas recomendações internacionais *American Congress Of Obstetrician and Gynecogistis Executive Summary*⁽¹⁰⁾. O desenvolvimento desta pesquisa seguiu as normas e diretrizes éticas, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), sob o parecer n.º 1.621.337.

● RESULTADOS

As características das gestantes com SHG segundo condições sociodemográficas, história reprodutiva, fatores de risco para doenças crônicas hipertensivas e desfecho neonatal encontram-se na Tabela 1.

Cogitare Enferm. (23)2: e53699, 2018

Tabela 1 - Características das gestantes com SHG segundo condições sociodemográficas, história reprodutiva, fatores de risco para doenças hipertensivas e desfecho neonatal. Chapecó, SC, Brasil, 2016. (continua)

Variáveis	n = 90 gestantes		
	Frequência	%	
Idade	15 - 19	01	1,1
	20 - 39	81	90
	≥ 40	08	8,9
Escolaridade (anos de estudo)	1 - 4	42	46,7
	5 - 8	36	40
	9 - 12	04	4,4
	≥ 12	08	8,9
Estado Civil	Solteira	08	8,8
	Casada	53	58,8
	Separada	01	1,1
	Ignorado	28	31,1
Cor	Branca	72	80
	Parda	12	13,3
	Ignorado	06	6,6
Situação Ocupacional	Desempregada	15	16,6
	Empregada	27	30
	Ignorado	48	53,3

História Reprodutiva	Nulípara	22	24,4
	Multipara	68	76,6
	Aborto	22	24,4
	Natimorto	04	4,4
	Baixo peso ao nascer	08	14,3
Tabagismo	Sim	05	5,5
	Não	85	94,4
Tipo de parto	Vaginal	31	34,4
	Cirúrgico	59	65,6
Idade Gestacional Nascimento	Pré-termo	14	15,6

Cogitare Enferm. (23)2: e53699, 2018

Escore Apgar	Sem asfixia (8 – 10)	28	31,1
	Asfixia leve (7 – 5)	06	6,6
	Ignorado	56	62,2
Peso ao nascer	≤ 2,500 g	08	8,8
	> 2,500 g	48	53,3
	Ignorado	34	37,7
História prévia doenças hipertensivas pessoais		42	46,7
História prévia doenças hipertensivas familiares		12	13,3
Uso anti-hipertensivo oral		32	35,6

A média de idade foi de 30,3 anos ($\pm 5,9$ anos), com destaque para a faixa etária entre 20 a 39 anos, baixa escolaridade, casadas, brancas e multíparas. Em relação ao desfecho neonatal, merecem destaque os partos cirúrgicos, no termo completo, sem asfixia ao nascimento e peso maior que 2,500 g.

A Tabela 2 revela a ocorrência de associação entre as formas clínicas da SHG e os fatores de risco relacionados ao seu diagnóstico, de acordo com o trimestre gestacional. A HAC foi mais comum no primeiro trimestre 32 (35,6%), enquanto que a HG prevaleceu como diagnóstico principal no 2º trimestre, com significância estatística para a elevação da pressão arterial em níveis $\geq 140/90$ mmHg. A PE mostrou associação no 3º trimestre bem como proteinúria e obesidade.

Tabela 2 - Associação entre as formas clínicas de SHG e as variáveis estudadas segundo o trimestre gestacional. Chapecó, SC, Brasil, 2016

Variáveis	Trimestre						Valor-p
	Primeiro		Segundo		Terceiro		
	n	%	n	%	n	%	
Síndrome Hipertensiva Gestacional (SHG)							
Hipertensão Arterial Crônica (HAC)	32	35,6*	29	32,2	13	14,4	0,023
Hipertensão Gestacional (HG)	-	-	53	58,9	25	27,8	
Pré-eclâmpsia (PE)	-	-	05	5,6	33	36,7*	
Hipertensão Arterial Crônica sobreposta PE (HAC+PE)	-	-	03	3,3	19	21,1	
Aferição da Pressão Arterial							
Valor normal (< 140x90 mmHg)	23	67,6	26	28,9	49	54,4	< 0,001
Valor alterado ($\geq 140 \times 90$ mmHg)	11	32,4	64	71,1*	41	45,6	
Proteinúria							< 0,001
Negativa (< 2+ fita reagente)	81	90	80	90	38	42,2	
Positiva ($\geq 2+$ fita reagente)	09	10	08	10	52	57,8*	
Estado Nutricional							0,042
Baixo peso	01	2,9	01	1,7	01	1,4	
Adequado	01	2,9	03	5,2	07	9,5	
Sobrepeso	11	32,4	11	19	18	24,3	
Obesidade	21	61,8	43	64,9	48	74,1*	
Avaliação na consulta pré-natal							
BCF	-	-	33	36,7	68	75,6	
Altura uterina	-	-	44	48,9	67	74,4	

* Teste Exato de Fischer

Ao comparar a evolução das variáveis peso, IMC, Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), segundo os trimestres gestacionais foi possível identificar significância estatística para o 3º trimestre, relacionado ao aumento do peso e ao IMC (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação das variáveis paramétricas de gestantes com SHG segundo o trimestre gestacional. Chapecó, SC, Brasil, 2016

Variáveis	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre		P valor
	Média	± SD	Média	± SD	Média	± SD	
Peso (Kg)	88,00 ^a	21,41	88,88 ^a	21,24	93,52 ^b	19,73	< 0,001
IMC (Kg/Alt ²)	33,16 ^a	7,43	33,48 ^a	7,33	35,20 ^b	6,73	< 0,001
PAS (mmHg)	127,64	2,46	127,05	3,06	122,14	2,54	0,166
PAD (mmHg)	81,76	16,23	81,44	11,84	81,44	15,54	0,995

^aTeste Post Hoc de Bonferroni: médias com diferenças significativas entre os grupos

A distribuição das características estudadas segundo as formas clínicas das SHG estão na Tabela 4. A PE esteve relacionada à idade entre 20 a 39 anos, níveis pressóricos $\geq 140/90$ mmHg, proteinúria positiva $> 2+$ e, mais de sete consultas no pré-natal. Por sua vez, a HAC+PE esteve relacionada com os antecedentes de doenças hipertensivas e ao uso de medicação anti-hipertensiva

Tabela 4 - Distribuição das características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e neonatais, segundo as formas clínicas das SHG em gestantes no terceiro trimestre. Chapecó, SC, Brasil, 2016. (continua)

Variáveis	Total		HC		HG		PE		HC + PE		P valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cor											1,000*
Branca	72	80	11	15,3	20	27,8	26	36,1	15	20,8	
Parda	18	20	2	11,1	5	27,8	7	38,9	4	22,2	
Faixa etária											0,034*
15 a 19 anos	1	1,1	-	-	1	100	-	-	-	-	
20 a 39 anos	81	90	9	11,1	23	28,4	32	39,5	17	21	
> 40 anos	8	8,9	4	50	1	12,5	1	12,5	2	25	
Escolaridade (anos de estudo)											0,377*
1 a 4 anos	42	46,7	9	21,4	10	23,8	11	28,6	12	28,6	
5 a 8 anos	36	40	3	8,3	11	30,6	16	44,4	6	16,7	
9 a 12 anos	4	4,4	1	25	1	25	2	50	-	-	
> 12 anos	8	8,9	-	-	3	37,5	4	50	1	12,5	
Estado civil											0,444*
Sem companheiro	7	11,3	1	14,3	1	14,3	2	28,6	3	42,9	
Com companheiro	55	88,7	7	12,7	16	29,1	23	41,8	9	16,4	
Ocupação											0,305*
Desempregada	15	35,7	3	20	3	20	5	33,3	4	26,7	
Empregada	27	64,3	1	3,7	7	25,9	14	51,9	5	18,5	
Paridade											0,289*
Multípara	68	75,6	12	17,6	18	26,5	26	38,2	12	17,6	

Cogitare Enferm. (23)2: e53699, 2018

Antec. Doenç. Hiperten Familiar											0,922*
Não	78	86,7	12	15,4	22	28,2	28	35,9	16	20,5	
Sim	12	13,3	1	8,3	3	25	5	41,7	3	25	
Antec. Doenç. Hiperten. Pessoais											< 0,001*
Não	47	52,2	2	4,3	19	40,4	23	48,9	3	6,4	
Sim	42	46,7	11	26,2	6	14,3	10	23,8	15	35,7	
Medicação anti-hipertensiva prévia											< 0,001*
Não	58	64,4	-	-	25	43,1	33	56,9	-	-	

Idade Gestacional											0,414*
Pré-termo	14	15,6	2	14,3	6	42,9	4	28,6	2	14,3	
Termo precoce	24	26,7	4	16,7	2	8,3	12	50	6	25	
Termo completo	28	31,1	3	10,7	9	32,1	11	39,3	5	17,9	
Termo tardio	24	26,7	4	16,7	8	33,3	6	25	6	25	
Apgar											0,225*
Sem asfixia (8-10)	28	82,4	6	21,4	5	17,9	11	39,3	6	21,4	
Asfixia leve (7-5)	6	17,6	-	-	3	50	1	16,7	2	33,3	
Baixo peso < 2.500kg											0,414*
Não	48	85,7	8	16,7	10	20,8	16	33,3	14	29,2	
Sim	8	14,3	-	-	3	37,5	4	50	1	12,5	
Consulta pré-natal											< 0,001*
≥ 7 consultas	58	64,4	5	8,6	20	34,5	28	48,3	5	8,6	
< 7 consultas	32	35,6	8	25	5	15,6	5	15,6	14	43,8	

* Teste Exato de Fischer

● DISCUSSÃO

Entre os fatores relacionados à ocorrência das SHG identificados neste estudo, a idade materna mostrou relação à ocorrência da PE. As gestantes entre 20 a 39 anos foram as mais acometidas tendo em vista o período reprodutivo em que se encontram. Dados semelhantes também foram encontrados em outros estudos que apresentaram predominância da faixa etária nesse período⁽¹¹⁻¹²⁾.

Ainda que os extremos de idade representam potencial risco para as SHG, nesse estudo não houve significância estatística. Há controvérsia se a gravidez nos extremos no período procriativo eleva os riscos das síndromes hipertensivas⁽¹³⁾.

Quanto ao nível de escolaridade, poucos anos de estudo apresentaram maiores proporções, porém, não estando relacionada estatisticamente à ocorrência da síndrome. O grau de escolaridade de um indivíduo pode estar relacionado à sua capacidade de obter informação acerca dos cuidados sobre sua própria saúde, tornando-se vulnerável a desenvolver determinadas doenças.

Os achados corroboram com o argumento da NHBPEP que reforça que o nível socioeconômico não predispõe à população as diversas formas clínicas da SHG⁽⁴⁾. O contexto de cada gestação é determinante para o seu desenvolvimento, cabendo às equipes de saúde compreender os múltiplos fatores que podem ameaçar a saúde materna.

Demais fatores sociodemográficos também não mostraram associação com as formas clínicas da SHG. Tais fatores não configuraram risco para a ocorrência do desfecho, devido a amostra pertencer à classe menos favorecida e atendida em uma unidade pública de saúde⁽¹³⁾. Outra explicação pode ser dada pela diversidade racial, a qual é composta a sociedade brasileira, o que dificulta a estratificação de *status* raciais bem definidos.

Apesar da literatura indicar a prevalência de HG em primíparas, neste estudo o cenário em múltiparas pareceu ser diferente, uma vez que a paridade não demonstrou associação significativa com as SHG. Um resultado semelhante foi encontrado à luz de outros estudos^(12,14). É possível que as gestantes deste estudo possuam características peculiares diferentes, como o início da idade em que começaram a engravidar.

No que se refere às formas clínicas da SHG, a HAC esteve relacionada ao seu surgimento no 1º trimestre, reforçando a característica que define o seu diagnóstico, sendo um importante fator de risco para a sobreposição da PE. Na atual conjuntura social observa-se o aumento na probabilidade das mulheres serem portadoras de HAC durante a gravidez, ao postergarem a gestação para além dos 30 anos de idade, tornando-se necessárias as orientações pré-concepcional e assistência qualificada do pré-natal⁽¹⁵⁾.

A utilização de anti-hipertensivos e antecedentes pessoais foram outros fatores relacionados à ocorrência da SHG com significância estatística para HAC+PE. Tais achados já eram esperados, uma vez que a pré-eclâmpsia foi o diagnóstico mais comum, e as doenças prévias associadas constituem fatores de risco para a ocorrência das síndromes hipertensivas. Gestantes que apresentem hipertensão na gravidez devem ser aconselhadas quanto ao risco de desenvolverem hipertensão em uma nova gestação.

Por sua vez, a ocorrência da HG mostrou associação a partir do 2º trimestre com elevação dos níveis pressóricos conforme observado em outros estudos^(5,8). Os riscos advindos do aumento pressórico configuram-se em distúrbios de origem circulatória, além de fator de risco para sobrevida neonatal⁽¹⁶⁾.

A PE esteve relacionada ao 3º trimestre, confirmada pelo aumento significativo da PA acompanhado da proteinúria, sendo diagnosticada pela presença de 2+ na fita reagente. A ausência de valores específicos do exame não impediu de verificar a associação com o desfecho, uma vez que não há relação entre a quantidade exata de proteína na urina, e, sim, sua ausência ou presença⁽¹⁷⁾.

O ganho de peso e a obesidade foram significativos no 3º trimestre gestacional. O aumento do peso no decorrer dos trimestres pode estar associado ao próprio crescimento fetal ou ao acometimento pela hipertensão gestacional. Outro estudo também corrobora com o aumento do ganho de peso em gestantes hipertensas, destacando o comprometimento do percurso gestacional em obesas⁽¹³⁾.

Em relação ao desfecho neonatal, a média do Apgar no 1º minuto de vida foi de 8,2 ($\pm 1,0$), e no 5º minuto 9,1 ($\pm 0,6$), condizentes ao encontrado em outros estudos onde os índices estiveram acima do ponto de corte proposto pela literatura⁽⁹⁾. Ainda, o peso do Recém Nascido (RN) também obteve média satisfatória de 3.085 Kg ($\pm 458,6$), bem como a média da idade gestacional ao nascimento de 38,8 semanas ($\pm 1,7$).

A prematuridade contrapôs aos achados da literatura pertinente em que relata a associação desses fatores com a SHG⁽¹⁸⁾. Embora a SHG funcione como um fator de estresse para o RN os achados relacionados à vitalidade fetal extrauterina foram satisfatórios.

Ainda que os achados deste estudo não mostraram associação com a via de parto, a cesariana foi a mais prevalente (65,6%). Seja qual for a forma clínica da SHG a via de parto recomendada pelas diretrizes nacionais e internacionais é o parto vaginal⁽¹⁹⁾. Vale ressaltar que as gestantes neste estudo eram passíveis da realização do parto vaginal.

Por fim, o número de consultas no pré-natal esteve relacionado à ocorrência da SHG, com significância estatística para a PE. Isso reforça a necessidade de monitoramento frequente das gestantes de risco, com o aumento do número de consultas.

Constata-se que a assistência pré-natal alcançou considerável cobertura, com o início precoce no primeiro trimestre e a realização de mais consultas do que o mínimo recomendado. No

entanto, foi possível identificar fragilidades no acompanhamento dessas gestantes uma vez que parte das informações clínicas e laboratoriais necessárias para o monitoramento das SHG não foi registrada.

A ausência de preenchimento dos campos do prontuário por si só é um fator preocupante, pois expressa um dos pontos da qualidade na assistência prestada à gestante, já que esse instrumento de registro tem o papel de permitir o fluxo de informações entre os serviços de saúde e o acompanhamento da evolução da gravidez, do parto e do puerpério⁽²⁾.

● CONCLUSÃO

No universo pesquisado foi possível identificar a complexidade das SHG e observar que alguns fatores estão relacionados com a ocorrência das suas formas clínicas ao longo dos trimestres gestacionais. As características definidoras de cada diagnóstico foram reveladas pelo conjunto de evidências manifestadas por meio da elevação da pressão arterial e presença de proteinúria.

Por outro lado, os fatores relacionados foram: a idade materna, ganho de peso, IMC, antecedentes pessoais de doenças hipertensivas, número de consultas no pré-natal e uso de medicação anti-hipertensiva, contribuindo para a etiologia do desfecho.

Em relação às formas clínicas a HAC mostrou associação com a ocorrência no primeiro trimestre, seguida da HG no segundo trimestre e PE no terceiro trimestre, está associada à presença de proteinúria, ganho de peso e obesidade. No entanto, o nível socioeconômico, escolaridade, raça/cor, situação ocupacional, paridade, via de parto e prematuridade não mostraram associação significativa.

A identificação das pacientes de risco para o desenvolvimento das SHG pode subsidiar ações para prevenir ou retardar a apresentação clínica das formas mais graves, corroborando com a hipótese inicial deste estudo. Essas observações ainda permanecem como os principais fatores preditores dos distúrbios hipertensivos na gestação.

A captação precoce das gestantes no pré-natal possibilitou a identificação antecipada da gestação de risco, bem como o encaminhamento oportuno para o serviço de referência.

No entanto, a ausência de informações nos prontuários resultou no impedimento de análises de associação de maior impacto sobre a causalidade; como risco relativo por exemplo, configurando uma limitação deste estudo. Também não foi possível o acompanhamento dessas mulheres no puerpério, uma vez que as SHG podem aparecer nesse período.

Apesar da assistência pré-natal estar no escopo das ações praticadas pelos enfermeiros nos serviços de saúde, até o momento, permanecem questões que devem ser discutidas quanto à qualidade da atenção prestada. Tal contexto, induz à reflexão sobre a prática clínica e ao questionamento sobre o que pode ser feito para minimizar os índices da SHG na comunidade de gestantes da região estudada.

Mesmo trabalhando com uma doença complexa e desafiadora os resultados deste estudo oportunizaram conhecer as características definidoras da SHG e a ocorrência da evolução de suas formas clínicas ao longo dos trimestres gestacionais.

● REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. [Internet]. Genebra: WHO; 2011 [acesso em 15 jan 2018]. Disponível: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf.
2. World Health Organization (WHO). Trends in maternal mortality: 1900 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. [Internet] Genebra: WHO; 2015 [acesso em 15 jan 2018]. Disponível: <http://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-05/trends-in-maternal-mortality-1990-to-2015.pdf>.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. [Internet] Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [acesso em 17 jan 2018]. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2014_analise_situacao.pdf.
4. National Institutes Of Health (NIH). Working group report on high blood pressure in pregnancy. National High Blood Pressure Education Program. [Internet] Bethesda: NIH; 2000 [acesso em 17 nov 2016] Disponível: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/hbp_preg_archive.pdf.
5. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. [Internet] 2011;25(4) [acesso em 17 nov 2016]. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006>.
6. de Moura MDR, Margotto PR, Rugolo LMSS. Alterações do fluxo sanguíneo em artéria umbilical na síndrome hipertensiva gestacional e suas implicações nos resultados neonatais. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet] 2013;35(2) [acesso em 8 nov 2016]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032013000200006>.
7. Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Laivuori H, et al. Strategy for Standardization of Preeclampsia Research Study Design. *Hypertension*. [Internet] 2014;63 [acesso em 14 dez 2017]. Disponível: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02664>.
8. Dalmáz CA, dos Santos KG, Botton MR, Roisenberg I. Risk factors for hypertensive disorders of pregnancy in Southern Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet] 2011;57(6) [acesso em 9 nov 2016]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000600018>.
9. Chapecó (SC). Secretaria da Saúde (SESAU). Plano Municipal de Saúde de Chapecó 2014-2017. [Internet] Chapecó: SESAU; 2014 [acesso em 10 nov 2016]. Disponível: <https://secsaude.chapeco.sc.gov.br/uploads/oplanejamento/2/plano-de-saude-ii-ed-13052015.pdf>.
10. American College Of Obstetricians And Gynecologists (ACOG). Hypertension in Pregnancy. [Internet] Washington: ACOG; 2013 [acesso em 18 nov 2016]. Disponível: <https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>.
11. Oliveira ACM, Santos AA, Bezerra AR, Barros AMR, Tavares MCM. Fatores Maternos e Resultados Perinatais Adversos em Portadoras de Pré-eclâmpsia em Maceió, Alagoas. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet] 2016;106(2) [acesso em 20 nov 2016]. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000200113&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
12. Romero-Arauz JF, Ortiz-Díaz CB, Leños-Miranda A, Martínez-Rodríguez OA. Evolución de hipertension gestacional a pré-eclâmpsia. *Ginecol. Obstet. Mex.* [Internet] 2014;82(4) [acesso em 21 nov 2016]. Disponível: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2014/gom144c.pdf>
13. Moodley J, Onyangunga OA, Maharaj NR. Hypertensive disorders in primigravid black South African women: a one-year descriptive analysis. *Hypertens Pregnancy*. [Internet] 2016;35(4) [acesso em 22 nov 2016]. Disponível: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1193190>.

14. Linhares JJ, Macêdo NMQ, de Arruda GM, Vasconcelos JLM, Saraiva TV, Ribeiro AF. Fatores associados à via de parto em mulheres com pré-eclâmpsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet] 2014;36(6) [acesso em 25 nov 2016]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-720320140004812>.
15. Gravena AAF, de Paula MG, Marcon SS, de Carvalho MDB, Pelloso SM. Idade materna e fatores associados a resultados perinatais. *Acta paul. enferm.* [Internet] 2013;26(2) [acesso em 22 nov de 2016]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002013000200005>.
16. Nama V, Antonios TF, Onwude J, Manyonda IT. Mid-trimester blood pressure drop in normal pregnancy: myth or reality? *J. Hypertens.* [Internet] 2011;29(4) [acesso em 26 nov 2016]. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178781>.
17. Vaiman D, Miralles F. An Integrative Analysis of Pre-eclampsia Based on the Construction of an Extended Composite Network Featuring Protein-Protein Physical Interactions and Transcriptional Relationships. *Plos One.* [Internet] 2016;11(11) [acesso em 26 nov 2016]. Disponível: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165849>.
18. Venkatesh KK, Cantonwine DE, Zera C, Arjona M, Smith NA, Robinson JN, et al. Is There an Association between Body Mass Index and Cervical Length? Implications for Obesity and Cervical Length Management in Pregnancy. *Am. J. Perinatol.* [Internet] 2017;34(6) [acesso em 14 fev 2017]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-159424.2>
19. Jacob L, Taskan S, Macharey G, Sechet I, Ziller V, Kostev K. Impact of caesarean section on mode of delivery, pregnancy-induced and pregnancy-associated disorders, and complications in the subsequent pregnancy in Germany. *GMS German Medical Science.* [Internet] 2016;14 [acesso em 27 nov 2016]. Disponível: <https://dx.doi.org/10.3205%2F000233>.
20. Goudard MJF, Simões VMF, Batista RFL, Queiroz RCS, Brito e Alves MTSS, Coimbra LC, et al. Inadequação do conteúdo da assistência pré-natal e fatores associados em uma coorte no nordeste brasileiro. *Ciência &Saúde Coletiva.* [Internet] 2016;21(4) [acesso em 27 nov 2016]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015214.12512015>.

ANEXO V - ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA NUTRITION JOURNAL

Hypertension Research



**DIETARY CALCIUM INTAKE IN HYPERTENSIVE PREGNANT
WOMEN AND ITS ASSOCIATION WITH RISK FACTORS FOR
PRE-ECLAMPSIA**

Journal:	<i>Hypertension Research</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pitilin, Erica; Universidade Federal da Fronteira Sul Kappes, Simone; Universidade Federal da Fronteira Sul Massaroli, Aline; Universidade Federal da Fronteira Sul Bagatini, Margarete; Universidade Federal da Fronteira Sul Oliveira, Patrícia; Unochapecó Medicina Schirmer, Janine; Universidade Federal de São Paulo Silva, Débora; Universidade Federal da Fronteira Sul
Keyword:	Calcium, Food consumption, Gestational hypertension, Pre-eclampsia, Risk factors
Category:	Pregnancy, Renin-Angiotensin-Aldosterone System

SCHOLARONE™
Manuscripts

CONSUMO ALIMENTAR DE CÁLCIO EM GESTANTES HIPERTENSAS E A SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO PARA PRÉ-ECLÂMPسيا

Erica de Brito Pitilin
Simone Kappes
Aline Massarole
Patrícia Pereira de Oliveira
Margarete Dulce Bagatini
Janine Schirmer

RESUMO: Objetivo: Identificar o consumo de cálcio alimentar de gestantes hipertensas e a sua associação com os fatores de risco para pré-eclâmpسيا. **Método:** Estudo transversal quantitativo realizado com gestantes atendidas em um ambulatório de gestação de alto risco durante o período de junho de 2018 a julho de 2019 diagnosticadas com hipertensão gestacional a partir da 20ª semana de gestação. **Resultados:** Identificou-se um consumo diário médio de cálcio na dieta abaixo da necessidade recomendada e uma correlação negativa determinada pelo baixo consumo e a pressão arterial sistólica ($p= 0,049$), proteína C-reativa ($p= 0,033$) e índice de massa corporal ($p= 0,022$). Também estiveram associados com a baixa ingestão do cálcio o trimestre gestacional de diagnóstico, renda, intercorrência na gestação atual e obesidade. **Conclusão:** A necessidade do consumo ampliado de cálcio parece promover a regulação pressórica no organismo materno, além de contribuir para a redução dos processos inflamatórios.

Palavras-chave: Cálcio. Hipertensão gestacional. Consumo alimentar. Pré-eclâmpسيا. Fatores de Risco.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpسيا (PE) é um dos distúrbios hipertensivos mais frequente durante o período gestacional, sendo responsável por cerca de 40 a 60% da mortalidade materna nos países em desenvolvimento [1]. Todos os anos, quase 30.000 mulheres morrem no mundo por complicações dos distúrbios hipertensivos, o correspondente a 25% de todas as mortes maternas e as principais causas de nascimentos prematuros[2][3].

A cada ano, o sistema público de saúde brasileiro gasta mais de R\$ 22 milhões de reais para o custeio do tratamento de pré-eclâmpسيا/ eclâmpسيا, caracterizando uma despesa substancial para um país em desenvolvimento [4].

Trata-se de uma complicação obstétrica decorrente da invasão trofoblástica anormal da placenta resultando em isquemia placentária e lesões endoteliais dos vasos sanguíneos e, portanto, uma disfunção orgânica sistêmica [5][6]. Entre os fatores de risco para o

desenvolvimento da PE destacam-se a doença renal crônica, hipertensão, obesidade, antecedentes pessoais ou familiares de PE, nuliparidade e idade materna avançada [7].

Os potenciais mecanismos subjacentes das síndromes hipertensivas parecem estar diretamente relacionados à ingesta alimentar materna de micronutrientes, minerais, antioxidantes e vitaminas [8]. Exposições dietéticas ao cálcio e o risco do desenvolvimento dessas síndromes, em especial a pré-eclâmpsia, têm sido um foco particular de atenção em estudos epidemiológicos de intervenção [9].

Acredita-se que o cálcio esteja relacionado com a redução do sistema renina-angiotensina atuando no equilíbrio entre o sódio e o potássio e, desse modo, minimizando a vasoconstrição da musculatura lisa dos vasos sanguíneos tornando-a proporcional à sua resistência [10]. Entre outros benefícios, o cálcio está relacionado também com o desenvolvimento fetal adequado, controle do peso e redução dos riscos de partos prematuros [11].

Apesar da ingestão diária de cálcio na dieta principalmente por meio de produtos lácteos, mais de um terço das mulheres consomem menos da quantidade de cálcio adequada para a idade gestacional, sendo esta condição relacionada a precariedade da ingesta alimentar basicamente nos países de baixa renda [12].

Alguns estudos já destacaram o consumo alimentar diário do cálcio em populações de baixa renda, mulheres e gestantes [13]. No entanto são incipientes os estudos que abordam a ingesta alimentar do nutriente em gestantes hipertensas. Assim, este estudo parte do pressuposto de que a baixa ingestão alimentar do cálcio pode estar associada aos fatores de risco para o desenvolvimento da PE.

Nessa perspectiva, o cenário atual traz a necessidade de pensar a saúde no nível primário da população de gestantes hipertensas, pois tão importante quanto conhecer os seus hábitos alimentares, estilo de vida é identificar e explorar os fatores de risco associados às complicações advindas da própria patologia adquirida.

A assistência obstétrica pressupõe atuação interdisciplinar e em equipe para a integralidade das ações, e dessa forma desempenhar papel fundamental para reduzir ou evitar as complicações advindas dos distúrbios hipertensivos. Ao identificar os fatores passíveis de melhorias nessa área, pretende-se contribuir para que profissionais insiram novas condutas e rotinas no atendimento dessa população específica recomendando um maior consumo diário do cálcio na dieta.

Diante do exposto, objetivou-se identificar o consumo de cálcio alimentar de gestantes

hipertensas e a sua associação com os fatores de risco para pré-eclâmpsia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal quantitativo realizado com gestantes atendidas em um ambulatório de gestação de alto risco (AGAR) no sul do país durante o período de junho de 2018 a julho de 2019. Este serviço oferece atendimento multiprofissional de no atendimento à gestante de risco.

Para a população do estudo foram considerados todas as gestantes que foram encaminhadas e diagnosticadas no período por hipertensão gestacional, totalizando 142 gestantes. No entanto, 49 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, 18 se recusaram a participar 25 por outras razões (mudança de cidade, não obteve retorno, outra etnia, óbito fetal, entre outros), resultando em uma amostra final de 50 gestantes.

A amostra foi selecionada por conveniência e entre aquelas que atenderam aos critérios de inclusão: maior de 18 anos, primigestas, diagnosticadas com hipertensão gestacional a partir da 20ª semana de gestação sem proteinúria associada e sem a ingestão de suplemento de cálcio. Foram excluídas as gestantes com proteinúria ≥ 300 mg/ 24 horas antes da 20ª semana, gestação múltipla, malformação fetal e com alguma condição pré-existente (hipertensão arterial sistêmica, doença renal, diabetes, doença autoimune, anemia severa, hiperparatireoidismo, entre outras).

As gestantes foram entrevistadas após a consulta de pré-natal em sala reservada no próprio ambulatório. Na ocasião foram retirados 10 ml de sangue venoso para posterior análise laboratorial no laboratório de apoio. Esses exames complementares incluíram as seguintes dosagens: hemograma, colesterol total e frações, triglicérides, creatinina e ureia. Para estas dosagens foi empregado o procedimento analítico padronizado no laboratório em conformidade ao protocolo definido pelo fabricante dos kits comerciais utilizados.

O questionário aplicado continha questões acerca de características socioeconômicas, maternas, sobre a gestação, bem como o inquérito alimentar recordatório das últimas 24 horas (R 24h).

A medida da pressão arterial foi padronizada de acordo com as recomendações da Sociedade Britânica de Hipertensão (http://www.bhsoc.org/últimas_diretrizes/como_medir_a_pressão_sanguínea/).

O estado nutricional foi classificado a partir da curva de Atalah et al., (1997)[15], utilizando peso corporal e altura da paciente, conforme o índice de massa corporal (IMC),

segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) por idade gestacional: (IMC < 18kg/m²: baixo peso; IMC entre 18,5 Kg/m² e 24,9 Kg/m²: adequado; IMC entre 25 Kg/m² e 29,9kg/m²: sobrepeso; IMC ≥30 Kg/m²: obesidade [14].

Para tanto, o peso corporal foi aferido com a gestante descalça e sem adornos por meio de balança digital portátil (modelo HCM 5110 M; GAMA Italy Professional, San Pietro in Casale, Itália) com capacidade de 150kg, sensibilidade de 100g e calibrada antes do trabalho de campo. O estadiômetro portátil utilizado tinha capacidade máxima de 200cm e resolução de 1mm. Todas as entrevistadas foram pesadas e medidas seguindo procedimento padrão descrito na literatura [16].

O consumo alimentar foi avaliado a partir das informações registradas em prontuário através do recordatório alimentar de 24 horas (R24h) de um dia anterior à consulta. Todos os recordatórios alimentares foram aplicados usando-se o método *Multiple Pass Methods* (MPM), pelo qual o entrevistador conduz a entrevista por meio de listagens de alimentos por horários e refeição [17]. Esse método reduz o viés da medida dietética, pois contribui para que o entrevistado relembra da alimentação do dia anterior [18]. As informações sobre bebidas consumidas foram também coletadas no recordatório.

A estimativa da ingestão habitual de cálcio foi calculada com o software DietWin® (2008). Para a inclusão dos valores foram realizadas quantificações dos alimentos de acordo com a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)[19]. Estes resultados foram comparados com o preconizado na Dietary Reference Intakes (DRI)[20][21].

Os valores da EAR (*Estimated Average Requirement*), para a ingestão de cálcio por gestantes adultas foi de 800mg/dia utilizados como ponto de corte [22]. A EAR é a estimativa da ingestão média diária de nutrientes necessária para suprir a necessidade da metade dos indivíduos saudáveis em determinado estágio de vida e gênero, sendo o ponto de corte mais adequado para estimar a ocorrência de inadequação da ingestão de grupos populacionais.

A probabilidade de inadequação alimentar do mineral foi determinada com base na Dietary Reference Intakes, calculando a diferença (D) entre a ingestão individual observada e a Estimativa de Necessidade Média (EAR).

Os fatores considerados de risco para a PE foram àqueles propostos pela OMS como idade materna, sedentarismo, estado nutricional, antecedentes familiares, pressão arterial elevada e proteinúria [23].

Os dados foram analisados por meio de tabelas descritivas e analíticas pelos testes estatísticos de Exato de Fisher, t-Student para uma amostra e Correlação de Pearson. Os

resultados foram considerados significativos a um nível de significância máximo de 5% ($p < 0,05$) e o software utilizado para esta análise foi o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) sob protocolo número 2.659.764 e CAAE 81829417.3.0000.5505.

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [números de concessão 430240/2018-0] e mantido pelo Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior (FUMDES) [protocolo 10079].

RESULTADOS

Foram avaliadas 50 gestantes hipertensas primíparas com idade média de 30,3 anos (DP 5,1 anos). Apesar de hipertensas, a média da PAS foi 130,10 mmHg (DP 12,14 mmHg) e da PAD 83,60 mmHg (DP 11,38 mmHg). As demais características demográficas, econômicas e de saúde estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Característica demográficas, econômicas e de saúde das gestantes hipertensas. Chapecó, SC, Brasil. 2020.

Variáveis	Gestantes hipertensas n (%)
Faixa etária	
20 a 29 anos	25 (50)
30 a 39 anos	24 (48)
> 40 anos	1 (2)
Escolaridade	
≤ 8 anos	18 (36)
> 8 anos	32 (64)
Renda	
≤ 4 salários mínimos	6 (12)
> 4 salários mínimos	44 (88)
Vínculo empregatício	
Sim	30 (60)
Não	20 (40)
Situação conjugal	
Com companheiro	46 (92)
Sem companheiro	4 (8)
Trimestre encaminhamento	
2º trimestre	35 (70)
3º trimestre	15 (30)
Início pré-natal	
1º trimestre	30 (60)
2º trimestre	18 (36)
3º trimestre	2 (4)
Atividade física	
Sim	20 (40)
Não	30 (60)
Frequência	
1 a 2 vezes/semana	9 (18)
3 a 4 vezes/semana	9 (18)
5 a 6 vezes/semana	2 (4)
Duração	
Menos 20 min	4 (8)
20 a 30 min	14 (20)
> 30 minutos	2 (4)
Estado nutricional	
Adequado	5 (6)
Sobrepeso	6 (12)
Obesidade	39 (78)
Antecedentes familiares	
Não	3 (6)
Sim	47 (94)
Intercorrência gestação atual	
Não	22 (44)
Sim	28 (56)
IMC gestacional (kg/m ²)	34,17 (DP 6,7)
PAS (mmHg)	131,20 (DP 12,2)
PAD (mmHg)	83,90 (DP 11,4)

A ingestão média de cálcio alimentar das gestantes hipertensas do estudo está descrita na Tabela 2. É possível observar a comparação entre o consumo médio de cálcio alimentar

com a estimativa da necessidade média proposta pela DRIs, observando um consumo abaixo da necessidade adequada, com diferença significativa.

Tabela 2 – Comparação entre o consumo médio alimentar e a necessidade média estimada de cálcio na dieta de gestantes hipertensas. Chapecó, SC, Brasil. 2020.

Variável	n	Consumo Médio (DP)	EAR Médio (DP)	Recomendação	P - valor
Cálcio (mg/dia)	50	652,68 (426,72)	-127,52 (454,32)	800 mg/dia	0,000

Teste T-student

Está na Tabela 3 a correlação da ingesta alimentar de cálcio com os fatores de risco para a PE, segundo as variáveis clínicas e laboratoriais. Existe uma correlação negativa entre o consumo e a PAS (mmHg), PCR (mg/dl) e IMC (Kg/m²), onde quanto maior o consumo menor são esses parâmetros, enquanto que para a idade a correlação foi positiva.

Tabela 3 - Correlação da ingesta média de cálcio alimentar (mg/dl) com os fatores de risco para PE segundo as variáveis clínicas e laboratoriais em gestantes hipertensas. Chapecó, SC, Brasil. 2020.

	Média	Desvio Padrão	r	P - valor
Variáveis clínicas				
Idade, anos	30,3	5,1	0,301	0,013
PAS, mmHg	135,5	14,2	- 0,280	0,049
PAD, mmHg	83,6	11,3	0,160	0,267
IMC, Kg/m ²	32,7	6,6	- 0,222	0,022
Variáveis laboratoriais				
PCR, mg/dl	12,5	8,4	- 0,302	0,033
Proteinúria, mg/dl	13,8	19,8	0,050	0,728
Triglicérides	207,3	77,16	0,061	0,672
Colesterol Total, mg/dl	220,2	40,2	0,165	0,253
HDL, mg/dl	65,8	16,2	0,173	0,299
LDL, mg/dl	116,0	36,2	0,009	0,950
Creatinina, mg/dl	90,8	45,3	- 0,110	0,448
Ureia, mg/dl	17,7	5,7	0,199	0,165

Correlação de Pearson.

A associação entre o consumo de cálcio alimentar de acordo com a EAR e os fatores de risco para PE segundo as condições de saúde das gestantes hipertensas está descrita na Tabela 4. Estiveram associados com uma ingesta inferior a 800mg/dia o diagnóstico da hipertensão gestacional no segundo trimestre (13^a a 27^a semana), renda inferior a 4 salários, sedentarismo, complicações na gestação e obesidade.

Tabela 4- Associação entre o consumo de cálcio alimentar conforme a EAR (800mg/dia) os fatores de risco para PE segundo as condições de saúde das gestantes hipertensas. Chapecó-SC. 2019.

Variável	EAR >800mg/dia n (%)	EAR ≤800mg/dia n (%)	Total n (%)	IC _(95%)	p-valor
Diagnóstico				1,63 – 24,21	0,007
13 ^a a 27 ^a sem	5 (10)	28 (56)	33 (66)		
> 28 ^a sem	9 (18)	8 (16)	17 (34)		
Renda				0,02 – 0,54	0,006
≤ 4 salário					
> 4 salários	7 (14)	4 (8)	39 (78)		
Pratica atividade física	32 (64)	7 (14)	11 (22)	0,06 – 1,10	0,055
Sim	3 (6)	17 (34)	20 (40)		
Não	18 (36)	12 (24)	30 (60)		
Complicações				0,07 – 0,93	0,036
Sim	5 (10)	23 (46)	28 (56)		
Não	10 (20)	12 (24)	22 (44)		
Estado nutricional				0,03 – 0,56	0,004
Sobrepeso	10 (20)	8 (16)	18 (36)		
Obesidade	5 (10)	27 (54)	32 (64)		
Antecedentes familiares				0,01 – 2,29	0,211
Sim	13 (26)	34 (68)	47 (94)		
Não	2 (4)	1 (2)	3 (6)		

Teste Qui-quadrado – Correção Yates.

DISCUSSÃO

O presente estudo observou que a ingestão média de cálcio na dieta foi menor do que o recomendado pelas DRIs entre as gestantes hipertensas, estando esse consumo associado aos fatores de risco para a PE, corroborando com a hipótese inicial do estudo.

A ingestão dietética de cálcio de mulheres grávidas em países de média e baixa renda como, África e América Latina, também é baixa sendo menor de 800 mg por dia [12]. Mesmo com a

ingestão diária de cálcio na dieta principalmente por meio de produtos lácteos, mais de um terço das mulheres consomem menos da quantidade de cálcio adequada[24].

Esta baixa ingestão é típica de dietas específicas desses países e contrasta com a ingestão diária superior à 1.000 mg de cálcio por dia de mulheres grávidas residentes em países desenvolvidos, evidenciando a relação direta do status socioeconômico e a dieta [25]. No Brasil, o consumo médio do micronutriente é inferior a 580 mg por dia, aquém das diretrizes internacionais e nacionais recomendadas [26]. Nesse estudo, a baixa ingestão de cálcio também esteve associada com a baixa renda, corroborando com as estimativas nacionais.

Em relação ao consumo alimentar de cálcio e os fatores de risco para PE foi possível identificar que a PAS (mmHg) das gestantes hipertensas foi maior naquelas com baixo consumo, pressupondo um efeito do cálcio na redução dos níveis pressóricos. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos que identificaram uma redução de cerca de 2,79 mmHg na PAS e 1,14 mmHg na PAD após a suplementação de cálcio elementar com doses entre 1.000mg e 1500mg [24][27].

A quantidade de cálcio diária está relacionada com a redução do sistema renina-angiotensina e influência no equilíbrio entre o sódio e o potássio, além de minimizar a vasoconstrição da musculatura lisa ampliando a passagem da circulação sanguínea e dessa maneira, melhorando os níveis pressóricos [10].

Ainda, o consumo alimentar do nutriente também esteve associado ao trimestre gestacional de diagnóstico e encaminhamento para o serviço de referência, indicando a correlação entre o menor consumo e o início da síndrome hipertensiva nas semanas gestacionais iniciais. A hipertensão arterial precoce está ligada a um maior risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, acidente vascular cerebral materno, nascimento prematuro, natimorto e baixo peso ao nascer [28]. Desse modo, o cálcio pode auxiliar na prevenção dessas complicações.

Um outro parâmetro que esteve correlacionado com o consumo médio do cálcio das gestantes hipertensas desse estudo foi o IMC e a obesidade. Tais índices foram maiores naquelas mulheres com baixo consumo alimentar diário. O mesmo pode ser observado em outro estudo que identificou que a gordura corporal foi menor em pessoas com maior consumo de cálcio em torno de 400 a 1000mg/dia, durante um ano, o que resultou em uma redução média de 4,9 kg de gordura corporal em obesos, demonstrando também redução no risco de obesidade proporcional ao aumento de ingestão de cálcio [29].

Algumas teorias apontam uma provável associação entre o consumo dietético de cálcio e a regulação do peso corporal, pressupondo um efeito anti-obesidade, pois há um forte argumento de que o cálcio pode modular o metabolismo lipídico no adipócito por meio da elevada excreção de ácidos graxos pelas fezes, além de reduzir o apetite e potencializar a perda de calorias e a oxidação lipídica [30][31][32]. No entanto, a correlação entre a ingestão alimentar de cálcio com o metabolismo lipídico (colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL) não foi significativa nesse estudo.

A média do consumo diário alimentar do cálcio também esteve correlacionado com os valores médios da proteína C-reativa (PCR) estando mais elevada nas gestantes com baixa ingestão, inferindo que o cálcio pode contribuir para uma redução do processo inflamatório que a própria condição patológica resulta.

A PCR, é o melhor marcador de resposta de fase aguda atualmente disponível, cuja concentração sanguínea se eleva quando há indicativo de processos inflamatórios ou infecciosos [33]. Um dos seus mecanismos de ação se relaciona com a capacidade de ligação da fosfocolina da parede de alguns vasos em uma ligação dependente de cálcio. Desse modo, o cálcio potencializa a redução dos níveis de óxido nítrico no endotélio vascular, flexibilizando a sua complacência e promovendo a redução de níveis pressóricos e de marcadores inflamatórios [34][10].

A dosagem seriada da PCR em intervalos de tempo variáveis tem sido recomendada, pois seus níveis séricos refletem a resposta ao tratamento ou a evolução clínica em várias doenças melhorando assim o seu prognóstico [35].

Por fim, o baixo consumo diário alimentar de cálcio na dieta esteve associado às complicações na gestação atual, entre elas o pico hipertensivo (PAS \geq 160 mmHg e PAD \geq 110 mmHg). A ausência dos mecanismos compensatórios do cálcio pode resultar em um descontrole dos níveis pressóricos. Portanto, quanto maior o consumo deste micronutriente menor a probabilidade de um pico hipertensivo.

O mecanismo do efeito protetor do cálcio ainda parece ser desconhecido, mas há indícios de que a deficiência de cálcio pode causar o aumento da pressão arterial ao estimular o PHT, bem como a liberação de renina, que por sua vez provoca o aumento do cálcio intracelular no músculo liso vascular conduzindo a vasoconstrição [10]. Dessa forma, o cálcio em quantidades ideais pode interferir também na contratilidade da musculatura lisa uterina, reduzir a liberação de marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo e assim, evitar o parto prematuro [36].

Nessa perspectiva, uma alimentação equilibrada, balanceada e rica em nutrientes pode ter um efeito modulador e contribuir para o controle dos processos metabólicos e a prevenção de agravos e doenças, entre elas a pré-eclâmpsia.

CONCLUSÃO

No universo pesquisado foi possível identificar que as a ingestão média de cálcio alimentar das gestantes hipertensas está aquém das necessidades estimadas diárias propostas pelas diretrizes internacionais e nacionais. Ao analisar a relação entre os fatores de risco para a PE e o consumo médio diário do nutriente evidenciou-se que quanto maior o consumo menor os parâmetros da PAS, IMC e o marcador inflamatório da proteína C-reativa, além de menor ocorrência das complicações gestacionais como o pico hipertensivo. Ainda, o baixo consumo esteve associado ao surgimento da doença precoce, baixa renda e obesidade.

Os achados deste estudo apontaram para a necessidade de fortalecer a área do cuidado à gestante de risco, reestruturando os serviços em redes de atenção e garantindo acesso a informação de qualidade quanto aos benefícios do cálcio, incentivando o seu consumo na dieta diariamente. Acredita-se que essa prática não rotineira possa estar atribuída ao desconhecimento dos benefícios do cálcio pelos profissionais de saúde.

Destaca-se que a obtenção dos cálculos da composição dos alimentos é um processo complexo, devendo ser levada em consideração quanto a sua interpretação para a população brasileira visto que as DRIs foram projetadas para indivíduos americanos.

No entanto, deve-se destacar que a mesma realidade geopolítica e socioeconômica das gestantes deste estudo está presente em muitas comunidades do país, o que enseja uma reflexão mais profunda sobre questões de acesso à uma nutrição de qualidade.

Espera-se que deste estudo resultem informações que possam subsidiar ações à promoção de melhorias e na construção de um cuidado diferenciado no replanejamento das ações em saúde em atender à demanda de gestantes hipertensas.

REFERÊNCIAS

[1] ENDESHAW, M et al. Diet and Pre-eclampsia: A Prospective Multicentre Case-Control Study in Ethiopia. *Midwifery, Ethiopia*, v. 6, n. 31, p.617-624, jun. 2015.

[2] AN, Li-bin et al. Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: A meta-analysis of multicentre randomized controlled trials. *International Journal of Nursing Practice, Changchun*, v. 2, n. 21, p.19-31. 2015.

- [3] HOFMEYR, G Justus et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 393, n. 10169, p.330-339, jan. 2019.
- [4] XAVIER, Rozânia Bicego et al. Itinerários de cuidados à saúde de mulheres com história de síndromes hipertensivas na gestação. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, [s.l.], v. 19, n. 55, p.1109-1120, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1807-57622014.0112>.
- [5] CHEN, Kuo-hu; SEOW, Kok-min; CHEN, Li-ru. Progression of gestational hypertension to pre-eclampsia: A cohort study of 20,103 pregnancies. *Pregnancy Hypertension*, [s.l.], v. 10, p.230-237, out. 2017. Elsevier BV.
- [6] SAVA, Ruxandra I.; MARCH, Keith L.; PEPINE, Carl J.. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clinical Cardiology*, Gainesville, v. 41, n. 2, p.220-227, fev. 2018.
- [7] PHIPPS, Elizabeth A. et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. **Nature Reviews**, Boston, v. 15, n. 1, p.275-289, fev. 2019.
- [8] DUBOIS, Lise et al. Adequacy of nutritional intake from food and supplements in a cohort of pregnant women in Québec, Canada: the 3D Cohort Study (Design, Develop, Discover). *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 106, n. 2, p.541-548, 14 jun. 2017. Oxford University Press (OUP).
- [9] MEERTENS, Linda J. E. et al. Should women be advised to use calcium supplements during pregnancy? A decision analysis. *Maternal & Child Nutrition*, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-8, 18 jun. 2017.
- [10] EGELAND, Grace M et al. Low Calcium Intake in Midpregnancy Is Associated with Hypertension Development within 10 Years after Pregnancy: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *The Journal Of Nutrition*, Norway, p.1757-1763, 12 jul. 2017.
- [11] MARANGONI, Franca et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*, [s.l.], v. 8, n. 10, p.629, 14 out. 2016.
- [12] OMOTAYO, Moshood O et al. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries. *Advances in Nutrition*, [s.l.], v. 7, n. 2, p.275-278, 1 mar. 2016.
- [13] MOSHA, Dominic et al. Dietary iron and calcium intakes during pregnancy are associated with lower risk of prematurity, stillbirth and neonatal mortality among women in Tanzania. *Public Health Nutrition*, [s.l.], v. 20, n. 4, p.678-686, 7 nov. 2016.
- [14] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. 253 p. (WHO Obesity Technical Report Series, n. 894). Disponível em:

[https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO TRS 894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/). Acesso em: 11 nov. 2019.

[15] ATALAH, Eduardo Samur et al. Propuesta de um nuevo estandar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile*, Chile, v. 12, n. 125, p.1429-1436.1997.

[16] LOHMAN, Timothy G; ROCHE, Alex F; MARTORELL, Reynaldo. *Anthropometric standardization reference manual*. [s.l.]: Champaign, II: Human Kinetics Books. 1988.

[17] MOSHFEGH, A J et al. O método de passagem múltipla automatizada do Departamento de Agricultura dos EUA reduz o viés na coleta de entradas de energia. *Am J Clin Nutr.*, Beltsville, v. 2, n. 88, p.324-332, ago. 2008.

[18] RAPER, Nancy et al. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *Journal Of Food Composition And Analysis*, [s.l.], v. 17, n. 3-4, p.545-555, jun. 2004.

[19] NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO – NEPA. *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO*. 4. Ed. Campinas: Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, 2011. 164 p.

[20] Institute of Medicine. *Dietary reference intakes: applications in dietary assessment*. Washington DC: National Academy of Science; 2000.

[21] SILVA, Marcos Gontijo et al. O perfil epidemiológico de gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde de Gurupi, Tocantins. *Universitas: Ciências da Saúde*, Gurupi, v. 13, n. 2, p.93-102, 7 dez. 2015.

[22] BARQUERA, Simón et al. Energy and nutrient consumption in adults: analysis of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, [s.l.], v. 51, n. 4, p. 562-573. 2009.

[23] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia*: OMS. 2014. Disponível em:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789248548338_por.pdf?sequence=11>. Acesso em: 11 nov. 2019.

[24] CORMICK, Gabriela; BELIZÁN, Jose M. Calcium Intake and Health. *Nutrients*, [s.l.], v. 11, n. 7, p.1606-1606, 15 jul. 2019.

[25] CORMICK, G et al. Global inequities in dietary calcium intake during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, [s.l.], v. 126, n. 4, p.444-456, 27 nov. 2018.

[26] GOMES, Caroline de Barros et al. Alta prevalência de inadequação da ingestão dietética de cálcio e vitamina D em duas coortes de gestantes. *Cadernos de Saúde Pública*, [s.l.], v. 32, n. 12, p.1-12, 2016.

[27] HOFMEYR, G.j. et al. The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: An exploratory, randomized placebo controlled study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*,

[s.l.], v. 5, n. 4, p.273-279, out. 2015.

[28] American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Gestational hypertension and preeclampsia (Practice Bulletin No. 202). *Obstetrics & Gynecology*, 133(1), e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018

[29] ISMAIL, Mohamed S.; QAHIZ, Nora M Al. Can Dietary Calcium Consumption be Beneficial in Body Weight Loss RegimeN? *Research Journal of Medicine And Medical Sciences*. Saudi Arabia, p. 282-289. jun. 2016.

[30] SANTOS, Ronaide Paula dos. Ingestão Alimentar de Cálcio e sua Associação com parâmetros de adiposidade corporal em adultos. 2017. 37 f. Trabalho de conclusão de curso – Curso de Nutrição, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto – SE, 2017.

[31] RINALDI, Damiane Bresciani; FRANKENBERG, Anize Delfino Von. Efeito do cálcio na perda de peso e na composição corporal: uma revisão de ensaios clínicos randomizados. *Revista da associação brasileira de nutrição*, São Paulo, n. 2, p.66-78, jul. 2016.

[32] SKOWROŃSKA-JÓŪWIAK, Elżbieta et al. Low dairy calcium intake is associated with overweight and elevated blood pressure in Polish adults, notably in premenopausal women. *Public Health Nutrition*, [s.l.], v. 20, n. 4, p.630-637, 16 nov. 2016.

[33] TRYCHTA, Kathleen A. et al. Extracellular esterase activity as an indicator of endoplasmic reticulum calcium depletion. *Biomarkers*, [s.l.], v. 23, n. 8, p.756-765, 10 ago. 2018.

[34] GREZZANA, Guilherme Brasil et al. Inflammation Markers, Microalbuminuria and Blood Pressure Control in Primary Health Care. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, Porto Alegre, v. 4, n. 29, p.295-302, jul. 2016.

[35] SPROSTON, Nicola R.; ASHWORTH, Jason J.. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers In Immunology*, v. 9, n. 754, apr. 2018.

[36] HOFMEYR, G Justus et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [s.l.], p.1-32, 24 jun. 2014.

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE I

Termo de consentimento livre e esclarecido conforme Comitê de Ética

EFEITOS DO USO DO CÁLCIO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DE GESTANTES COM HIPERTENSÃO GESTACIONAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Você está sendo convidada a participar voluntariamente da pesquisa desenvolvida pela pesquisadora Érica de Brito Pitilin sob a orientação da Professora Janine Schirmer da UNIFESP. O objetivo central desse estudo é investigar os efeitos do uso do cálcio em gestantes que apresentam hipertensão gestacional para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da dosagem apropriada desse suplemento, com a finalidade de reduzir os níveis da pressão arterial e o risco de complicações futuras como a pré-eclâmpsia e assim garantir o nascimento de uma criança saudável. Esclarecemos também que, apenas os pesquisadores que assinam este documento, terão acesso aos dados das análises de seu sangue, e todas as precauções serão tomadas para manter sigilo absoluto sobre seu nome e respectivos dados. A sua participação consistirá em responder a um formulário, ter avaliação clínica como pesagem, medida de altura e aferição da pressão arterial, medida da altura da barriga, ausculta dos batimentos cardíacos do feto. Ainda será necessário a realização de exames laboratoriais, para o qual você deverá comparecer ao laboratório municipal ou de apoio. Quanto ao uso do cálcio, você poderá receber comprimidos contendo 500mg desse suplemento ou comprimidos contendo 1500mg, estando este disponível na rede pública de saúde. A alocação dos grupos será aleatória, ou seja, mediante sorteio. O cálcio deverá ser ingerido diariamente antes das refeições até o parto. Asseguramos que a coleta de sangue é realizada por profissionais capacitados. Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador. Desde já agradecemos sua participação! O TCLE garante seus direitos como participante da pesquisa e nela está presente o contato e o endereço dos pesquisadores, bem como do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIFESP para quaisquer dúvidas que você venha a ter futuramente.

Eu, (NOME COMPLETO) _____ declaro que li (ou tive este documento lido por uma pessoa de confiança) e entendi os objetivos, benefícios de minha participação na pesquisa, bem como, tive todos os esclarecimentos que julguei necessários sobre a pesquisa repassados pelos pesquisadores. Portanto opto por livre e espontânea vontade em participar da pesquisa.

Assinatura: _____.

Eu, Érica de Brito Pitilin, como pesquisadora, atesto que esclareci cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante, bem como comprometo-me a conduzir esta pesquisa de acordo com as leis preconizadas na Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos _____ participantes _____ dessa _____ pesquisa.

Assinatura: _____.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP: Rua Francisco de Castro nº 55, Vila Clementino, CEP 04020-050 São Paulo/SP – Tel: (11) 5571-1062 fax: (11) 5539-7162 e-mail: cep@unifesp.edu.br

CONTATOS DOS PESQUISADORES

Érica de Brito Pitilin – UFFS. Endereço: Campus Chapecó, SC 484, Km 02, s/n, Bairro Fronteira Sul; CEP 89802-000. Chapecó SC. Telefone: (49) 2049-6456 e-mail: erica.pitilin@uffs.edu.br

APÊNDICE II

Instrumento coleta de dados/follow up

Grupo cálcio: () GIMin 500mg () GIMax 1500mg					
Código:		Data início coleta: ___/___/___		Data intervenção: ___/___/___	
Número do estudo:					
Endereço:					
Aspectos sociodemográficos, hábitos de vida, história sexual e reprodutiva					
Idade: _____					
Escolaridade: _____			Ocupação: _____		
Raça/cor: ()branca () preta () parda () outra					
Renda (em salários mínimos): _____					
Situação conjugal: ()solteira ()casada () união estável () viúva () divorciada					
Tabagista: () Sim () Não Uso de outras drogas: () Sim () Não Álcool: () Sim () Não					
Prática de atividade física: () sim () não Frequência: _____ Duração: _____					
Modalidade: _____					
Intercorrências obstétricas: _____					
Internamentos durante gestação: () Sim () Não Motivo: _____					
Encaminhamentos: () Sim () Não Referência: _____					
Morbidades associadas na gestação atual:					
Diabetes Gestacional () Sim () Não; Hipertensão: () Sim () Não; Sangramento Vaginal: () Sim () Não;					
Placenta Prévia: () Sim () Não; Descolamento da Placenta: () Sim () Não; Pré eclâmpsia: () Sim () Não;					
Eclâmpsia: () Sim () Não; Oligodrâmnio: () Sim () Não; Polidrâmnio: () Sim () Não; Infecção do trato					
urinário: () Sim () Não; Corrimento vaginal: () Sim () Não; Anemia: () Sim () Não; Óbito fetal: () sim ()					
não. Feto morto () sim () não.					
História familiar de:					
Diabetes () Sim () Não; Hipertensão: () Sim () Não; Insuficiência renal () Sim () Não; Insuficiência					
cardíaca: () Sim () Não; Insuficiência pulmonar: () Sim () Não; Neoplasia: () Sim () Não; Outras doenças					
crônicas: _____					
História pregressa de IST: () Sim () Não Tratamento: _____					
Acompanhamento ginecológico : () Sim () Não Periodicidade _____					
G__P__A__PC__					
Método contraceptivo: : () Sim () Não Qual _____					
Diário alimentar autoreferido					
Alimentos ingeridos nas últimas 24 horas: (descrever o tipo e a porção): _____					
Aspectos clínicos					
Data consulta: ___/___/___ Idade gestacional (linha de base): _____					
	Follow up	Sem 4	Sem 8	Sem 12	Sem 16
	IG				
	PESO				
	ALTURA				
	IMC				
	PAS				
	PAD				
	AU				
	BCF				

Observação				
Atenção Pré-natal				
Nº de consultas realizadas: _____				
Idade gestacional do início do pré-natal: _____				
Consulta clínica: Aferição PA: () Sim () Não; Peso () Sim () Não; AU () Sim () Não BCF () Sim () Não.				
Esquema vacinal: () Tétano () Hepatite B () Influenza Realizado teste rápido sífilis/HIV/ Hep C () sim () não Qualidade da atenção recebida: () positiva () negativa; presteza na realização do exame: () Sim () Não; Rapidez no acesso aos resultados: () Sim () Não; Facilidade na marcação de consultas: () Sim () Não; Acesso de acompanhantes às consultas: () Sim () Não; Conhecimento do local do parto: () Sim () Não; Facilidade de admissão na maternidade: () Sim () Não.				
Aspectos laboratoriais				
Data realização exame: __/__/__ Idade gestacional (linha base): _____				
Follow up	Sem 4	Sem 8	Sem 12	Sem 16
Glicemia				
Hb				
Ht				
Leucócitos				
Plaquetas				
Uréia				
Creatinina				
Proteinúria				
Micro				
Triglicérides				
Colesterol				
HDL				
LDL				
Citonina				
TSH				
PTH				
Cálcio ionizado				
ATP linfócitos /plaquetas				
ADO linfócitos /plaquetas				
AMP linfócitos /plaquetas				
ADO linfócitos /plaquetas				

Perfil do neonato – condições nascimento.	
Sexo: () Feminino () Masculino Idade gestacional _____	
Tipo de parto: () vaginal () cirúrgico () fórceps () episiotomia Posição _____	
Duração do trabalho de parto (horas): _____	
Alojamento conjunto: () sim () não Admissão UTI neo () sim () não Data de Admissão na UTIN: _____	
_____/_____/_____ Tempo de Internação: _____ dias	
Peso ao nascer: _____ g Apgar 1ºmin _____ Apgar 5ºmin _____	
Infecções: () Sim () Não	
Chorou ao nascer: () Sim () Não	
Contato pele a pele () Sim () Não	
Reanimação ao nascer: () Sim () Não	

Apêndices

Relação peso e idade gestacional: ()PIG ()GIG ()AIG

Comprimento: _____ cm; Perímetro Cefálico: _____

Mal formação congênita: () Sim () Não Qual: _____

Síndrome Associada: () Sim () Não Qual: _____

Tipo de Aleitamento: _____