

Preparações Farmacêuticas e Suplementos Nutricionais Promissores na Prevenção da Pré-Eclâmpsia: uma Revisão Integrativa

Pharmaceutical Preparations and Promising Nutritional Supplements in the Prevention of Preeclampsia: an Integrative Review

Ingridy da Silva Medeiros¹

Alana Santos Monte²

Aline Santos Monte³

RESUMO

Objetivo: Identificar evidências disponíveis na literatura a respeito de preparações farmacêuticas e suplementos nutricionais promissores na prevenção da pré-eclâmpsia. **Métodos:** realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases MEDLINE, CINAHL e SCOPUS, utilizando os descritores "Pre-eclampsia", "Pharmaceutical preparations" e "Dietary Supplements". Foram incluídos estudos publicados entre 2010 e 2020 e escritos em português, inglês e espanhol, e excluídos aqueles que não respondiam à pergunta norteadora ou eram artigos de revisão. **Revisão da Literatura:** No total, foram identificados 517 artigos no PUBMED, 242 na CINAHL e 1.014 na SCOPUS. Considerando os critérios de inclusão e exclusão, 11 artigos foram selecionados, os quais mostraram um efeito profilático de vitaminas, antioxidantes, doador de óxido nítrico, ácido fólico, ferro e probióticos. A redução da incidência de pré-eclâmpsia foi observada em especial nos grupos que apresentavam maior risco. Além disso, a heterogeneidade das amostras dos estudos sugere que as características dos indivíduos devem ser consideradas na escolha da medida profilática. **Conclusão:** Substâncias relativamente acessíveis e seguras podem ser utilizadas, contudo, uma ampliação da amostra e uma melhor definição das doses utilizadas são indispensáveis para consolidar os resultados.

DESCRIPTORIOS

Pré-eclâmpsia. Prevenção primária. Preparações Farmacêuticas. Suplementos nutricionais.

ABSTRACT

Objective: to identify evidence available in the literature regarding promising pharmaceutical preparations and nutritional supplements in the prevention of preeclampsia. **Methods:** A bibliographic survey was carried out on the MEDLINE, CINAHL and SCOPUS databases, using the descriptors "Preeclampsia", "Pharmaceutical preparations" and "Dietary Supplements". Studies published between 2010 and 2020 and written in Portuguese, English and Spanish were included, and those that did not answer the guiding question or were review articles were excluded. **Literature revision:** In the search, 517 articles were identified in PUBMED, 242 in CINAHL and 1,014 in SCOPUS. Considering the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected, which show a prophylactic effect of vitamins, antioxidants, nitric oxide donor, folic acid, iron and probiotics. However, the distinct characteristics of the samples suggest that interventions that consider them may be more effective in preeclampsia prophylaxis. In conclusion, this review highlights the possibility of using relatively accessible and safe substances, however, an increase in the sample, as well as a better definition of the doses used, are indispensable to better consolidate the findings.

DESCRIPTORS

Preeclampsia. Primary prevention. Pharmaceutical preparations. Dietary Supplements

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza - CE - Brasil. ORCID: 0000-0003-0349-2912

² Professora do Magistério Superior. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). Redenção – Ceará – Brasil. ORCID: 0000-0002-8626-3527

³ Professora do Magistério Superior. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). Redenção – Ceará – Brasil. ORCID: 0000-0002-2107-1196

A pré-eclâmpsia (PE) é definida por hipertensão arterial, pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, identificada pela primeira vez após a 20ª semana de gestação associada à proteinúria, a qual corresponde à perda de 300 mg ou mais de proteína em urina de 24 horas (1). Contudo, para o diagnóstico de PE também são consideradas adequadas avaliações em amostra isolada de urina com relação proteinúria/creatininúria $\geq 0,3$ ou pelo menos 1+ em fita reagente, desde que garantida a qualidade do método (1).

Na ausência de proteinúria, o diagnóstico de PE pode ser baseado na presença de hipertensão associada a disfunções orgânicas maternas, como perda de função renal, disfunção hepática, complicações neurológicas, complicações hematológicas ou estado de angiogênese, ou à disfunção uteroplacentária. Além disso, a intensidade da proteinúria não deve mais ser associada ao prognóstico materno ou pautar decisões isoladamente (FEBRAGO, 2017). Em contrapartida, a instalação de convulsão caracteriza uma das formas graves da pré-eclâmpsia, que passa a ser denominada eclâmpsia, enquanto a síndrome de HELLP, outra forma grave da doença, caracteriza-se por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia (2).

No Brasil, a incidência de PE foi estimada em 1,5%, menor do que a incidência de alguns países da América, como Argentina (10%), México (5,5%), Chile (3,4%) e Estados Unidos (2,3%) (3). Porém, essa incidência é subestimada e certamente varia de acordo com a região do País (1).

Quanto aos fatores de risco associados

ao desenvolvimento dessa doença, os mais citados na literatura são: fatores sociodemográficos, história familiar e pessoal de PE, índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional elevado, ganho de peso gestacional acima do esperado, extremos de idade reprodutiva, presença de doenças crônicas, raça negra e primiparidade (4). Além disso, considerando a importância do estresse oxidativo na etiopatogenia da PE, destaca-se o perfil lipídico e a alteração de fatores angiogênicos como importantes para o surgimento da doença (2).

Diante do exposto, é evidente que as síndromes hipertensivas provocam risco real e impacto relevante nos indicadores relacionados à saúde materna e infantil (1). As complicações maternas graves da pré-eclâmpsia incluem eclâmpsia, acidente vascular cerebral, hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia e coagulação intravascular disseminada (5). Além disso, as síndromes hipertensivas são a segunda maior causa de morte materna direta, antecedidas apenas pelas hemorragias (6).

A saúde infantil também é afetada, sendo mais elevado nessa população o risco de crescimento intrauterino reduzido e de nascimento prematuro, seja por início espontâneo do trabalho de parto prematuro ou por trabalho de parto prematuro induzido para proteger a mãe ou o feto (7). Ademais, ao analisar a associação entre condições potencialmente ameaçadoras de vida de mulheres em UTI, principalmente utilização de hemoderivados, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, e variáveis do conceito, um estudo identificou que mães com alguma condição potencialmente ameaçadora de vida apresentam maior chance de ter filho com Apgar <7 no quinto minuto e com peso menor

que 1.500g (8). Há também consequências a longo prazo para as crianças expostas à pré-eclâmpsia, como aumento do risco de paralisia cerebral (9).

A respeito do tratamento da PE, a droga de primeira escolha para controle da crise hipertensiva é a nifedipina, porém a hidralazina também pode ser utilizada (10). Quanto à prevenção da eclâmpsia, a principal conduta empregada é a administração de sulfato de magnésio, o qual é capaz de reduzir em 57% o risco de ocorrência de eclâmpsia e de diminuir o risco de morte materna sem efeitos deletérios sobre o feto (11). A indução do trabalho de parto também é considerada uma alternativa terapêutica conforme a gravidade do quadro e a maturidade fetal (1).

Diante do exposto, considerando que as síndromes hipertensivas estão entre as principais causas maternas de internação em unidade de terapia intensiva e que suas complicações afetam a saúde materna e infantil, a prevenção primária da pré-eclâmpsia contribuiria amplamente para melhoria da saúde materno-infantil. No entanto, observa-se uma escassez de estudos que abordem essa temática. Nessa perspectiva, a seguinte questão norteadora foi elaborada: “Quais preparações farmacêuticas e suplementos nutricionais demonstram capacidade de prevenir a pré-eclâmpsia?”. Assim, o objetivo do presente estudo foi identificar evidências disponíveis na literatura a respeito de preparações farmacêuticas e suplementos nutricionais promissores na prevenção da pré-eclâmpsia.

MÉTODOS

As revisões oferecerem acesso veloz a resultados importantes, logo, a síntese do

conhecimento contido nos estudos incluídos nesse tipo de trabalho diminui incertezas facilitando a tomada de decisões (12,13). Entre os métodos de revisão, destaca-se a revisão integrativa, a qual reúne os resultados de pesquisas primárias acerca de um assunto com a finalidade de sintetizar e analisar esses dados, além de ser mais ampla que outros tipos por permitir a inclusão de pesquisas experimentais e quase-experimentais (14).

Nesse contexto, optou-se pelo desenvolvimento de uma revisão integrativa a fim de alcançar o objetivo traçado. Para operacionalizar este método, as seguintes etapas foram seguidas: (1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; (4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (5) interpretação dos resultados; e (6) apresentação da revisão/ síntese do conhecimento (14).

A análise prévia da literatura a respeito da pré-eclâmpsia favoreceu a elaboração da seguinte pergunta norteadora: “Quais preparações farmacêuticas e suplementos nutricionais demonstram capacidade de prevenir o desenvolvimento de pré-eclâmpsia?”. Para respondê-la, um levantamento bibliográfico foi realizado em novembro de 2020 por meio de uma busca eletrônica nas bases de dados *Medical Literature Analysis an Online Retrieval System* (MEDLINE) via PUBMED, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e SCOPUS utilizando os descritores “Pre-

eclampsia”, “*Pharmaceutical preparations*” e “*Dietary Supplements*” conforme os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e os *Medical Subject Headings* (MeSH).

Os descritores supracitados foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Os critérios de inclusão das publicações seguiram a seguinte ordem: possuir como temática: Pré-eclâmpsia, Prevenção, Preparações farmacêuticas ou suplementos nutricionais; estar disponível na íntegra; ser classificado como artigo original; divulgado em inglês, espanhol ou português; publicados entre 2010 e 2020. Os resumos dos artigos foram lidos e analisados criteriosamente conforme os parâmetros de condução do estudo, pelo autor e por mais um revisor, aqueles que se repetiam ou que não englobavam a temática foram excluídos da amostra. Em seguida foi realizada a avaliação crítica dos artigos selecionados, para verificar se respondiam plenamente à pergunta norteadora. Posteriormente, os seguintes dados de cada estudo foram selecionados e apresentados sistematicamente em uma tabela: autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo, preparação farmacêutica ou suplemento dietético utilizado, número de participantes e resultados (Tabela 1).

Após avaliação dos estudos e interpretação dos resultados, os dados foram agrupados em categorias temáticas relacionadas ao tipo de preparação farmacêutica e suplemento nutricional que os mesmos descreviam.

RESULTADOS

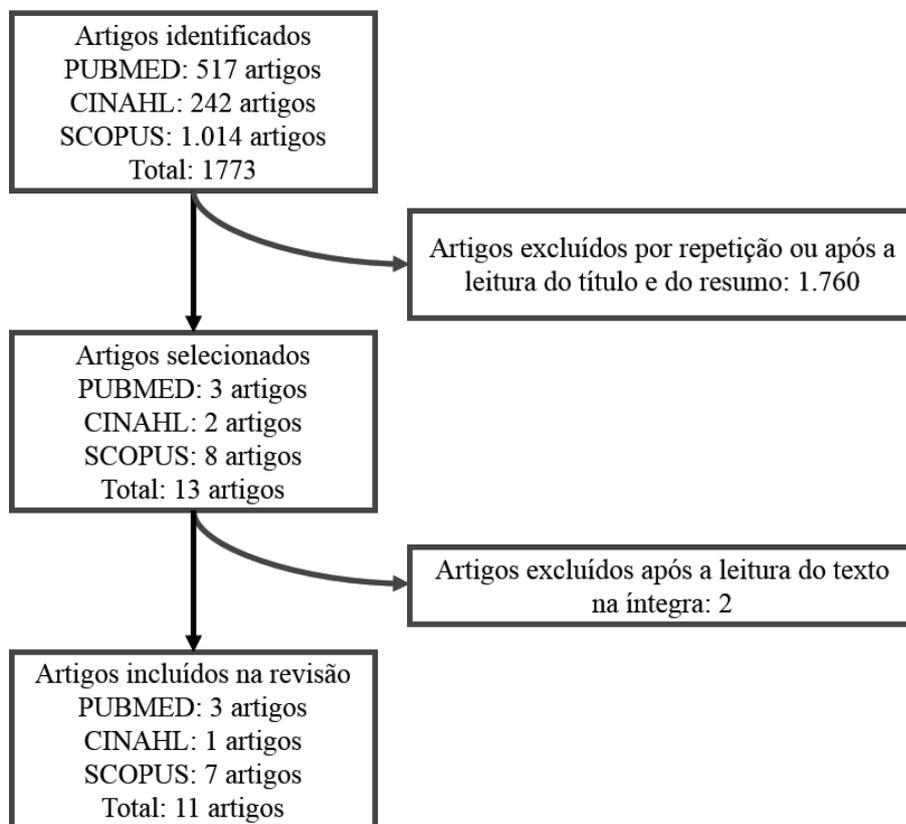
As combinações dos descritores nas bases de dados possibilitaram a identificação

de 517 artigos no PUBMED, 242 na CINAHL e 1.014 na SCOPUS, totalizando 1.773 artigos. Considerando os critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e do resumo dos artigos, permaneceram na amostra 13 estudos. Contudo, após a leitura na íntegra, 11 artigos foram selecionados (Figura 1), os quais avaliaram os efeitos de vitaminas, antioxidantes, doador de óxido nítrico, ácido fólico, ferro e probióticos sobre a incidência de PE. Para melhor organização dos resultados, as informações relevantes desses estudos foram organizadas na Tabela 1.

Vitaminas e antioxidantes

Em relação ao efeito da suplementação de vitaminas sobre a incidência de PE, um estudo de coorte foi realizado na Austrália a fim de investigá-lo. Participaram da pesquisa 1.066 mulheres que não ingeriram multivitamínico, 719 que ingeriram multivitamínico e 476 que ingeriram folato isoladamente. A amostra foi ainda estratificada por índice de massa corporal (IMC) conforme o peso pré-gestacional. Os pesquisadores identificaram uma redução do risco de PE em gestantes com sobrepeso ou obesas que ingeriram multivitaminas no primeiro trimestre da gravidez ou folato isoladamente (15), sugerindo a suplementação de vitaminas como uma estratégia promissora para prevenção de PE, especialmente, em gestantes acima do peso.

No que diz respeito aos antioxidantes, na Indonésia, um ensaio clínico duplo-cego randomizado, envolvendo 110 grávidas entre 8 e 12 semanas de gestação com baixa capacidade de redução férrica do plasma, identificou maior incidência de PE no grupo controle comparado ao suplementado. O grupo

Figura 1 – Identificação e seleção da amostra.

Fonte: Elaborada pela autora.

suplementado recebeu 80g de leite contendo maiores quantidades de vitaminas A, C, E, B6 e B12, ácido fólico, cálcio, ferro, magnésio, zinco, selênio, cisteína, cobre e manganês, que o leite recebido pelo grupo controle, até 2 semanas após o parto (16). Assim, este estudo aponta que a suplementação de antioxidantes pode ser uma boa opção para prevenção da PE em gestantes com baixo status antioxidante.

L-arginina e doador de óxido nítrico

Um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo realizado no

México comparou o efeito da ingestão de placebo, L-arginina associada a vitaminas antioxidantes ou vitaminas antioxidantes isoladamente por 672 gestantes entre 14 e 32 semanas de gestação consideradas de risco aumentado para PE devido à história de gravidez complicada por PE ou PE em parente de primeiro grau. Nesse estudo, identificou-se que apenas a ingestão de L-arginina associada a vitaminas antioxidantes reduziu significativamente a incidência de PE (17), evidenciando, que o uso de vitaminas antioxidantes isoladamente não é eficaz em alguns indivíduos.

Além da avaliação do efeito da L-arginina,

Tabela 1 – Informações relevantes dos estudos selecionados.

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivo	Preparação farmacêutica ou suplemento dietético	Nº de gestantes	Resultado
(15)	Estudo de coorte.	Investigar se o uso de multivitamínico durante a gravidez está associado a um risco reduzido de PE em mulheres magras e com sobrepeso/obesas.	Multivitamínico e folato isolado.	2.261	Redução do risco de PE em gestantes com sobrepeso ou obesas que ingeriram multivitaminas no primeiro trimestre da gravidez ou folato isoladamente.
(16)	Ensaio randomizado controlado por placebo.	Investigar o benefício da suplementação com antioxidantes em mulheres com baixo status antioxidante e determinar as alterações no RNAm livre de células.	80g de leite com quantidades aumentadas de vitaminas A, C, E, B6 e B12, ácido fólico, cálcio, ferro, magnésio, zinco, selênio, cisteína, cobre e manganês.	110	Incidência de pré-eclâmpsia significativamente menor no grupo suplementado.
(17)	Ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo.	Testar a hipótese de que uma deficiência relativa de L-arginina pode estar associada ao desenvolvimento de PE em uma população de alto risco.	Placebo, barras contendo L-arginina e vitaminas antioxidantes ou barras contendo vitaminas antioxidantes isoladas.	672	Apenas a ingestão de L-arginina associada a vitaminas antioxidantes foi capaz de reduzir significativamente a incidência de PE.

Continuação

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivo	Preparação farmacêutica ou suplemento dietético	Nº de gestantes	Resultado
(18)	Estudo piloto	Avaliar o tratamento profilático da PE com doadores de óxido nítrico em adolescentes primigestas de alto risco.	Comprimido mononitrato de isossorbida 20mg ou placebo uma vez ao dia por via vaginal até o parto.	40	Menor incidência de PE, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e de internação neonatal em UTI.
(19)	Estudo de coorte.	Avaliou se a suplementação de ácido fólico e a ingestão de folato na dieta reduzem o risco de PE.	Ácido fólico (isolado ou contido em suplementos polivitamínicos) e folato na dieta.	10.041	A suplementação reduziu o risco de PE leve e a ingestão elevada de folato na dieta reduziu o risco de PE grave.
(20)	Estudo de coorte.	Avaliar os efeitos da duração do uso de suplementos contendo ácido fólico sobre o risco de hipertensão gestacional e PE.	Ácido fólico	3.247	A suplementação por $\geq 39,47$ semanas reduziu de forma significativa as chances de desenvolver hipertensão gestacional e PE.
(21)	Estudo de coorte.	Avaliar o efeito da suplementação de ácido fólico na gravidez sobre o risco de PE.	Ácido fólico	7.669	A taxa de PE foi menor no grupo suplementado e a diferença foi significativa em mulheres de alto risco.
(22)	Estudo de coorte.	Avaliar se a ingestão de ácido fólico durante o primeiro trimestre da gravidez está relacionada à PE, baixo peso ao nascer ou parto prematuro.	Ácido fólico	3.647	As gestantes que não apresentavam IMC elevado e usaram suplementação um mês antes da gravidez tiveram uma redução de 40% do risco de desenvolver PE.

conclusão

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivo	Preparação farmacêutica ou suplemento dietético	Nº de gestantes	Resultado
(23)	Estudo de coorte.	Avaliar se a suplementação de ácido fólico está associada a resultados maternos e fetais favoráveis.	Ácido fólico.	215	Redução da incidência de PE e menor taxa de RN pequenos para a idade gestacional no grupo tratado.
(24)	Estudo transversal.	Avaliar a associação entre ingestão dietética adequadamente diversificada, suplementação de ferro e ácido fólico e sintomas sugestivos de PE ou E.	Ácido fólico e ferro.	39.657	Menor probabilidade de relatar os sintomas de PE ou E entre as mulheres que tiveram uma ingestão dietética adequadamente diversificada ou tomaram suplementos.
(25)	Estudo de coorte.	Investigar se o momento da ingestão de leite probiótico influencia associações com PE e pré-termo.	Leite probiótico (duas preparações disponíveis no mercado norueguês).	70.149	A ingestão de leite probiótico no final da gravidez reduziu o risco de PE e no início reduziu o risco de parto prematuro.

Fonte: Elaborada pela autora. PE: pré-eclâmpsia; E: Eclâmpsia; RN: recém nascidos.

aminoácido utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase em células endoteliais para a produção de óxido nítrico (17), outro estudo avaliou a capacidade de um doador de óxido nítrico prevenir a PE. Nesse estudo, as participantes, 40 mulheres com 20 anos ou menos, primigestas e de alto risco para pré-eclâmpsia devido à presença de incisão diastólica nas artérias uterinas, foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo recebeu placebo e o segundo um comprimido de mononitrato de isossorbida de 20 mg diariamente por via vaginal. Verificou-se menor incidência de PE, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e de

internação neonatal em terapia intensiva no grupo tratado (18), ressaltando a importância do óxido nítrico na fisiopatologia da doença e o seu uso como uma alternativa promissora para a prevenção da PE.

Ácido fólico

Quanto ao ácido fólico, seis estudos selecionados evidenciaram os benefícios da ingestão deste suplemento em relação à incidência da PE. Um estudo de coorte realizado na China avaliou se a suplementação de ácido fólico e a ingestão de folato na dieta reduzem o risco de PE. Observou-se que as

gestantes que suplementaram ácido fólico tiveram um risco significativamente reduzido de PE leve e que uma ingestão elevada de folato na dieta durante a gestação reduziu o risco de PE grave (19).

Outra pesquisa investigou os efeitos do tempo de suplementação de ácido fólico sobre o risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Nesse estudo, foram incluídas 3.247 mulheres, dentre as quais as que apresentaram chances significativamente menores de desenvolver hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia foram aquelas que fizeram suplementação por 39,47 semanas ou mais com ácido fólico (20). Os pesquisadores concluíram, portanto, que as chances de desenvolvimento dessas alterações reduzem à medida que a duração do uso de suplementos contendo ácido fólico aumenta.

Um estudo de coorte prospectivo realizado no Canadá também avaliou o efeito da suplementação de ácido fólico na gravidez sobre o risco de PE. Participaram da pesquisa 7.669 grávidas com menos de 20 semanas de gestação que fizeram ou não suplementação de ácido fólico durante a gravidez. Verificou-se uma taxa menor de PE no grupo com suplementação do que no grupo sem suplementação, e a diferença foi estatisticamente significativa em mulheres de alto risco (21), reforçando a possibilidade de emprego da suplementação de ácido fólico na gravidez para redução do risco de PE, especialmente em mulheres de alto risco.

Nos Estados Unidos, também foi desenvolvida uma pesquisa para avaliar se a ingestão de ácido fólico durante o primeiro trimestre da gravidez está relacionada à PE, baixo peso ao nascer ou parto prematuro.

Um total de 3.647 mulheres, que foram acompanhadas desde o primeiro trimestre da gravidez, fizeram parte da amostra e foram estratificadas em acima do peso ou não de acordo com o IMC. As gestantes que não apresentavam IMC elevado e usaram suplementação de ácido fólico um mês antes da gravidez tiveram uma redução de 40% do risco de desenvolver PE, entretanto, não houve associações significativas entre a suplementação de ácido fólico e baixo peso ao nascer (22).

A incidência de PE também foi menor no grupo com suplementação de ácido fólico, bem como a taxa de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, em um estudo com 215 grávidas, o qual avaliou se a suplementação de ácido fólico está associada a desfechos maternos e fetais favoráveis (23). Além disso, a suplementação de ácido fólico combinado com ferro também se mostrou benéfica em um estudo indiano com 39.657 participantes, no qual a probabilidade de relatar os sintomas de PE ou eclampsia foi significativamente menor entre as mulheres que tiveram uma ingestão dietética adequadamente diversificada ou tomaram suplementos de ácido fólico e ferro (24), ratificando a importância do ácido fólico na prevenção da PE.

Leite probiótico

Por fim, apenas um dos estudos selecionados investigou se o momento da ingestão de leite probiótico (antes, no início ou no final da gestação) influencia associações com PE e nascimentos pré-termo. Do total de 70.149 participantes, 37.050 foram incluídas na análise de PE a qual mostrou que somente a ingestão de leite probiótico no final da

gravidez (3º trimestre) foi significativamente associada com menor risco de PE. Em contrapartida, apenas a ingestão no início da gestação (1º trimestre) foi significativamente associada a menor risco de parto prematuro (25), sugerindo que o uso de probióticos pode contribuir não só para a redução da incidência de PE, mas também de parto prematuro.

DISCUSSÃO

Os artigos selecionados, conforme os critérios de inclusão e exclusão determinados, evidenciaram um efeito benéfico do uso de vitaminas, antioxidantes, doador de óxido nítrico, ácido fólico, ferro e probióticos sobre a incidência de PE. Contudo, embora as preparações farmacêuticas ou suplementos nutricionais investigados pelos estudos analisados tenham demonstrado capacidade de prevenir essa patologia, observou-se uma heterogeneidade em relação às características da amostra que merece atenção.

O uso de multivitamínicos foi capaz de reduzir a incidência de PE entre mulheres com sobrepeso ou obesidade de acordo com o IMC pré-gestacional (15), o qual é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de PE, provavelmente devido ao aumento da inflamação e do estresse oxidativo associados à obesidade (26), uma vez que os níveis de leptina aumentam exponencialmente com a gordura corporal (27). Essa adipocina estimula a produção de citocinas e aumenta a agregação das plaquetas, causando disfunção endotelial e induzindo o estresse oxidativo (28), alterações relacionadas à fisiopatologia da PE.

Nessa perspectiva, o uso de antioxidantes em mulheres com baixo status

oxidativo, avaliado por meio da capacidade de redução férrica do plasma, foi investigado e mostrou-se capaz de reduzir a incidência de PE (16). Em contrapartida, um estudo randomizado controlado por placebo não verificou efeito profilático da suplementação de vitaminas C e E em gestantes com risco aumentado para PE (29). Entretanto, nesse estudo, o status oxidativo das participantes não foi considerado, o que sugere que esse aspecto é um fator relevante para um resultado benéfico da suplementação de vitaminas antioxidantes.

Por outro lado, a associação entre L-arginina e vitaminas antioxidantes reduziu significativamente a incidência de PE em mulheres com risco aumentado para essa patologia (17). A L-arginina é um aminoácido utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase em células endoteliais para a produção de óxido nítrico, o qual é um potente vasodilatador cuja síntese encontra-se defeituosa na PE (17). Logo, uma maior disponibilidade de L-arginina pode contribuir para uma menor deficiência de óxido nítrico.

Um estudo anterior, que avaliou a suplementação de L-arginina em grávidas com hipertensão crônica, identificou partos com idades gestacionais maiores e bebês com peso ao nascer maiores no grupo suplementado (30). De acordo com os autores, embora a redução da incidência não tenha sido significativa, esses dados sugerem associação entre L-arginina e menor incidência de partos indicados antes da 34ª semana e de complicações neonatais, mostrando que a suplementação de L-arginina pode ser benéfica especialmente quando associada a outras medidas, conforme realizado por Vadillo-Ortega e colaboradores (2011).

Reforçando a importância do óxido nítrico na prevenção da pré-eclâmpsia, um dos estudos selecionados verificou efeito benéfico de mononitrato de isossorbida na PE (18). Tal fato pode ser explicado pela ativação endotelial, mecanismo que ocorre na PE, que provoca vasoconstrição e consequente aumento da resistência vascular periférica, alterações na permeabilidade capilar e ativação do sistema de coagulação (1). O espasmo arteriolar determina a hipertensão e dificulta a circulação uteroplacentária, cerebral, causando convulsão, e hepática, resultando em aumento das transaminases; o aumento da permeabilidade capilar glomerular provoca a proteinúria; e os distúrbios na expressão endotelial de fatores de coagulação resultam em consumo progressivo de plaquetas (1,2).

Em relação à suplementação de ácido fólico para prevenção de PE, diversos estudos evidenciaram efeito profilático desse composto (19,21–24), revelando que a suplementação impacta não só a saúde materna, mas também a saúde fetal. Contudo, vale destacar que as chances de desenvolvimento de alterações são inversamente proporcionais ao tempo de suplementação (20). Quanto ao provável mecanismo envolvidos no efeito profilático do ácido fólico, um ensaio clínico randomizado, que não avaliou a incidência de PE, mas investigou o efeito de baixa dose (0,5 mg) e alta dose (5 mg) de ácido fólico sobre os níveis de homocisteína, verificou concentrações significativamente maiores desse aminoácido no grupo tratado com a menor dose (31). Considerando que grávidas com hiperhomocisteinemia têm um risco de 7,7 vezes para PE (32), sugere-se uma possível relação entre a redução dos níveis de homocisteína e o efeito profilático do ácido fólico.

No Brasil, a recomendação de suplementação de ácido fólico no período pré-natal é bem consolidada, o Ministério da Saúde recomenda a ingestão de 5mg por dia três meses antes da gestação até o final do primeiro trimestre para a prevenção de anormalidades congênitas do tubo neural, especialmente nas mulheres com antecedentes desse tipo de malformações (33). Porém, sabendo que quanto maior o tempo de suplementação, maior o efeito profilático (20), acredita-se que a ampliação do tempo de suplementação pode contribuir para a redução da incidência de PE.

O Ministério da Saúde também afirma que o uso do cálcio parece ser benéfico em mulheres que apresentam alto risco de desenvolver hipertensão na gestação e naquelas que têm baixa ingestão de cálcio (33). Entretanto, nenhum artigo sobre o efeito do cálcio sobre a incidência de PE encontrado na busca mostrou efeito profilático de sua suplementação, até mesmo quando associado à aspirina (34,35).

Quanto à ingestão de probióticos, a ingestão de leite probiótico no final da gravidez foi significativamente associada a um menor risco de PE (25). Além de terem demonstrarem efeito anti-inflamatório em estudos in vitro, os probióticos provocam redução da pressão arterial em não grávidas (36). Assim, é provável que o efeito preventivo do uso de probiótico deva-se a redução da inflamação e à modulação da pressão arterial. No entanto, um estudo de revisão recente observou que a suplementação com probióticos é mais eficaz no controle da diabetes gestacional e redução da incidência de dermatite atópica em crianças, não sendo possível concluir se o uso de probióticos poderia fazer parte do

tratamento dietético para gestantes enquanto protocolo (37).

CONCLUSÃO

Em conjunto, os resultados obtidos evidenciam um efeito benéfico do uso de vitaminas, antioxidantes, doador de óxido nítrico, ácido fólico, ferro e probióticos sobre a incidência de PE, bem como, em alguns casos, efeitos desejáveis sobre a saúde fetal, como ao peso ao nascer adequado. Contudo, as amostras dos estudos selecionados mostraram certa heterogeneidade entre si, revelando que intervenções que considerem as características específicas de alguns

grupos podem ser mais eficazes na profilaxia da pré-eclâmpsia.

De modo geral, essa revisão salienta a possibilidade de uso de substâncias relativamente acessíveis e seguras como alternativas promissoras para a prevenção da pré-eclâmpsia, sendo, necessária, entretanto, uma ampliação da amostra de alguns ensaios para consolidar melhor os achados, uma vez que esta foi uma das limitações encontradas em parte dos estudos selecionados, bem como uma melhor definição das doses das preparações farmacêuticas ou dos suplementos nutricionais, já que em alguns casos a dose foi apenas estimada.

REFERÊNCIAS

1. FEBRASGO. Pré-eclâmpsia: Série Orientações e Recomendações. FEBRASGO. 2017.
2. Montenegro CABa, Rezende Filho J de. Rezende: obstetrícia fundamental. Vol. 14, Rio de Janeiro: Guanaba Koogan. 2017.
3. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2022 Jul 30];170(1):1–7. Available from: <http://www.ejog.org/article/S0301211513001966/fulltext>
4. Soares T da C, Santana LCB, Soares T da C, Ferreira JCSC, Luz A de C, Vilarinho M de FSB, et al. Fatores de risco relacionados a pré-eclâmpsia: uma revisão integrativa da literatura. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet]. 2019 Feb 3 [cited 2022 Jul 30];Sup(20):e437. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/437>
5. Kahhale S, Francisco RPV, Zugaib M. Pré-eclâmpsia. *Rev Med*. 2018;97(2):226.
6. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 30];2(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103301/>
7. Mesquita CS, Souza ABP De, Lage BM, Abreu D, Sousa L De, Murta M, et al. Pré-eclâmpsia e mortalidade materna : relação entre fatores de risco , diagnóstico precoce e prevenção Pre-eclampsia and maternal mortality : relationship between risk factors , early diagnosis y prevención. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2022;15(7):6–13.
8. Monte AS, Teles LMR, Costa CC da, Gomes LF de S, Damasceno AK de C. Analysis of the potentially life threatening conditions of women in intensive care units. *Rev da Rede Enferm do Nord*. 2017 Sep 18;18(4):461.
9. Strand KM, Heimstad R, Iversen AC, Austgulen R, Lydersen S, Andersen GL, et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347.
10. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, Passos EP, Freitas F. Rotinas em Obstetrícias. 2017.
11. Cirilo MV da SP, Dantas GB, Saad FGA, Espindola GM, Laureano KG, Horbylon AJQL, et al. Terapia com sulfato

- de magnésio no controle e prevenção de convulsões associadas a pacientes com pré-eclâmpsia / Magnesium sulfate therapy in the control and prevention of seizures associated with patients with pre-eclampsia. *Brazilian J Heal Rev.* 2021;4(4):16546–59.
12. Roman AR, Friedlander MR. REVISÃO INTEGRATIVA DE PESQUISA APLICADA À ENFERMAGEM. *Cogitare Enferm* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jul 30];3(2). Available from: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/44358>
 13. Stetler CB, Morsi D, Rucki S, Broughton S, Corrigan B, Fitzgerald J, et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. *Appl Nurs Res.* 1998 Nov 1;11(4):195–206.
 14. Mendes KDS, Pereira Silveira RC de C, Galvão CM. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto e Context Enferm.* 2019;28:1–13.
 15. Vanderlelie J, Scott R, Shibl R, Lewkowicz J, Perkins A, Scuffham PA. First trimester multivitamin/mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women. 2014;
 16. Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Idriansyah L, Fitriana I. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Jul 29];38(9):1152–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1447-0756.2012.01855.x>
 17. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BJM* [Internet]. 2011;342:1–8. Available from: <http://www.bmj.com/>
 18. Razik MA, El-Berry S, Abosereah M, Edris Y, Sharafeldein A. Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors: a pilot study. <http://dx.doi.org/10.3109/1476705820151094793> [Internet]. 2015 Aug 17 [cited 2022 Jul 30];29(16):2617–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2015.1094793>
 19. Wang Y, Zhao N, Qiu J, He X, Zhou M, Cui H, et al. Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jul 29];69(10):1145. Available from: [/pmc/articles/PMC4517985/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870524/)
 20. De Ocampo MPG, Araneta MRG, Macera CA, Alcaraz JE, Moore TR, Chambers CD. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Women Birth* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jul 30];31(2):e77–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870524/>
 21. Wu Wen S, Guo Y, Rodger M, Rennicks White R, Yang Q, Smith GN, et al. Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study. 2016;
 22. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Jul 30];195:94–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500184/>
 23. Kim MW, Ahn KH, Ryu K-J, Hong S-C, Lee JS. Preventive Effects of Folic Acid Supplementation on Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 29];9(5):97273. Available from: www.plosone.org
 24. Agrawal S, Fledderjohann J, Vellakkal S, Stuckler D. Adequately Diversified Dietary Intake and Iron and Folic Acid Supplementation during Pregnancy Is Associated with Reduced Occurrence of Symptoms Suggestive of Pre-Eclampsia or Eclampsia in Indian Women. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2022 Jul 30];10(3). Available from: [/pmc/articles/PMC4364955/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500184/)
 25. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter AL, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 30];8(1):e018021. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/1/e018021>
 26. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The Role of Obesity in Preeclampsia. 2010;
 27. Francisqueti FV, Nascimento AF do, Corrêa CR. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 30];40(1):81–9. Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/141079>
 28. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 30];24(5):789–801. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2006/05000/Role_of_leptin_in_blood_pressure_regulation_and.1.aspx

29. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Apr 8 [cited 2022 Jul 30];367(9517):1145–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616557/>
30. Neri I, Monari F, Sgarbi L, Berardi A, Masellis G, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. <http://dx.doi.org/10.3109/14767051003677962> [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Jul 30];23(12):1456–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767051003677962>
31. Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojzadeh M, Bidadi S. The Effect of High Dose Folic Acid throughout Pregnancy on Homocysteine (Hcy) Concentration and Pre-Eclampsia: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jul 30];11(5):e0154400. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154400>
32. López-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2022 Jul 30];108(1):45–9. Available from: <http://www.ejog.org/article/S0301211502003676/fulltext>
33. Brasil. ATENÇÃO BÁSICA - CADERNOS DE ATENÇÃO AO PRÉ-NATAL DE BAIXO RISCO [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 30]. Available from: <http://www.saude.gov.br/editora>
34. Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki 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 Jan 26;393(10169):330–9.
35. Souza E V, Torloni MR, Atallah AN, Santos GMS Dos, Kulay L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. 2014 [cited 2022 Jul 30]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143629>
36. Bloise E, Torricelli M, Novembri R, Borges LE, Carrarelli P, Reis FM, et al. Heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG Modulates Urocortin and Cytokine Release in Primary Trophoblast Cells. *Placenta*. 2010 Oct 1;31(10):867–72.
37. Salvador B, Rocha K, Palma GHD, Bragantine A. Impactos de suplementação de probióticos na prevenção de complicações maternas durante a gestação | *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*. *Rev Terra Cult Cad Ensino e Pesqui* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 30];37:313–27. Available from: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2442>

CORRESPONDÊNCIA

Aline Santos Monte
Rua Bento Albuquerque, 1599, ap 902
Cocó, Foraltea, Ceará CEP: 60192-095
Email: alinesmonte@unilab.edu.br