

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

BAIXA INGESTA DE CÁLCIO EM PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPIA

Elisa Macedo Brietzke

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Coordenador do Curso: Profa. Dra. Sandra Fuchs

Dissertação de Mestrado

2003

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração desta dissertação e, em particular,

ao Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos,

ao Prof. Dr. Sérgio Martins-Costa,

à Dra. Janete Vetorazzi Stuczynski,

à Acadêmica Clarissa Carvalho,

ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA,

ao Grupo de plantonistas do Hospital Mãe de Deus,

ao Prof. Dr. Edson Nunes de Moraes e demais professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal de Santa Maria,

a Vânia Hirakata,

a Nutricionista Sigléia,

aos funcionários do SAMIS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

ao Dr. Ricardo Palma Dias e demais médicos e bolsistas do Setor de Medicina Fetal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

ao Prof. Dr. Eduardo Brietzke,

ao Dr. Luciano Hames.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de símbolos e abreviaturas	7
Lista de Figuras, Tabelas e Gráficos	9
Lista de Anexos	11
1. Introdução	10
1.1 Fisiopatogenia da pré-eclâmpsia	19
1.1.2 Predisposição genética	22
1.1.3 Mecanismos imunológicos	24
1.1.3 Componentes vasoativos	27
1.1.4 Processo inflamatório	32
1.1.5 <i>Stress</i> oxidativo	34
1.1.6 Intolerância à expansão de volume	35
1.1.7 Resistência à insulina	37
1.1.8 Causas ambientais	39
1.1 Testes preditivos para pré-eclâmpsia	40
1.2 Metabolismo do cálcio na gravidez	44
1.3 Estudos em animais	48
1.4 Ingesta de cálcio e pré-eclâmpsia	49
1.5 Estudos sobre calcemia	51
1.6 Estudos sobre calciúria	52
1.7 Mecanismos de atuação de cálcio na hipertensão arterial e pré-eclâmpsia	56
1.8 Outras estratégias nutricionais para a prevenção de pré-eclâmpsia	59
1.8.1 Suplementação de magnésio	59
1.8.2 Suplementação de zinco	59
1.8.3 Óleo de peixe	59
1.9 Estudos com suplementação de cálcio	61

2. Bibliografia	70
3. Objetivos	86
4. Artigo em português	
4.1 Resumo	89
4.2 Introdução	90
4.3 Pacientes e métodos	92
4.4 Resultados	94
4.5 Discussão	97
4.6 Bibliografia	108
5. Artigo em inglês	
5.1 Abstract	112
5.2 Introduction	113
5.3 Methodology	115
5.4 Results	117
5.5 Discussion	120
5.6 References	131
6. Anexos	
6.1. Anexo 1. Termo de consentimento	134
6.2 . Anexo 2. Conteúdo de cálcio dos alimentos	135

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicílico
AIG	Adequado para a idade gestacional
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
CT	Calcitonina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPP	Descolamento prematuro de placenta
FNT- α	Fator de necrose tumoral α
g	Gramas
GIG	Grande para a idade gestacional
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>
IC	Intervalo de confiança
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Insuficiência renal crônica
kg	quilogramas
mg	Miligramas
ml	mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
NNT	<i>Number needed to threat</i>
NO	Óxido Nítrico

I	litro
LDH	Desidrogenase láctica
LDL	<i>Low density lipoproteins</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> ou Razão de chances
PA	Pressão arterial
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PTH	Paratormônio
RR	Risco relativo
SFA	Sofrimento fetal agudo
TPP	Trabalho de parto prematuro

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Classificação diagnóstica da HAS na gravidez	12
Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave	14
Tabela 3. Fatores de risco para pré-eclâmpsia	16
Tabela 4. Calciúria de 24 horas em pacientes normotensas e portadoras de HAS e pré-eclâmpsia	53
Tabela 5. Estudos de suplementação de óleo de peixe na prevenção de pré-eclâmpsia	60
Tabela 6. Estudos de suplementação de cálcio versus placebo	62
Tabela 7. Outros desfechos de interesse nos estudos de cálcio versus placebo	64
Figura 1. Formato de onda característico de artérias uterinas com baixa impedância ao fluxo (normal)	41
Figura 2. Formato de onda característico de artérias uterinas com alta impedância ao fluxo (anormal)	41

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento	134
Anexo 2. Conteúdo de cálcio nos alimentos	135

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) na gravidez é uma importante causa de morte materna na maioria dos países, representando também significativas morbidade e mortalidade perinatais. Em um estudo de 20 anos realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a hipertensão arterial representou 18,5% das causas de morte materna. (Ramos, 2003) Nos Estados Unidos, as doenças hipertensivas são a complicação médica mais comum na gravidez (Zuspan, 1993) e a segunda causa de morte materna, representando 15% delas. A HAS na gravidez é responsável por aproximadamente 75.000 mortes materna por ano ao redor do mundo. (Senior, 2001) Além disso, constitui-se em uma entidade altamente prevalente ocorrendo em cerca de 10% das gestações no nosso meio. (Martins-Costa, 2001)

A HAS é uma das principais causas do crescimento intra-uterino restrito, nascimento pré-termo e mortalidade perinatal. Vinte a 25% do total da mortalidade perinatal é causada por doenças hipertensivas associadas à gravidez (Yallampalli, 1993) Além disso, tem grande impacto social e econômico, principalmente por envolver os gastos com o nascimento de fetos pré-termo, que necessitarão de suporte ventilatório e nutricional. (Morris, 2001) A HAS na gestação é responsável por 40% dos partos prematuros iatrogênicos. (Chambers, 2001)

As doenças hipertensivas da gravidez têm sido classificadas pela OMS, *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)*, *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)* e *U. S. National Group on Hypertension in Pregnancy*. Esta última é a classificação mais aceita mundialmente por sua clareza e simplicidade e será descrita abaixo e resumida na Tabela 1. (van Beek, 1998; Solomon, 2001)

Tabela 1. Classificação diagnóstica da HAS na gravidez.

HAS crônica	PA \geq 140/90mmHg, ocorrendo antes das 20 semanas de gravidez e/ou persistindo após 6 semanas do parto.
Pré-eclâmpsia	PA \geq 140/90mmHg associada a proteinúria significativa, ocorrendo após 20 semanas.
HAS crônica com pré-eclâmpsia sobreposta	Ocorrência de pré-eclâmpsia em paciente portadora de HAS crônica.
HAS transitória	PA \geq 140/90mmHg sem proteinúria significativa, ocorrendo nas últimas semanas da gravidez.

Considera-se como HAS a constatação de pressão arterial (PA) de, no mínimo, 140/90 mmHg em, no mínimo, duas oportunidades diferentes. A medida da PA na gestação sempre é feita com a paciente sentada ou em decúbito lateral esquerdo. Considera-se a quinta fase de Korotkov (último som audível) para a verificação do nível diastólico. (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997*)

Não há consenso na literatura se um incremento de, no mínimo 30 mmHg na PA sistólica, ou de, no mínimo, 15 mmHg na PA diastólica também representaria HAS. (Martins-Costa, 2001) Levine (2000) realizou um grande estudo e concluiu que 92% das pacientes primigestas apresentavam pelo menos uma medida de PA diastólica que excedia em 15 mmHg a PA basal e que 50% delas tinham duas ou mais medidas desse tipo, podendo a PA diastólica exceder ou não 90 mmHg. O autor verificou que, quando existia um aumento de 15 mmHg na PA diastólica, mas seu nível era inferior a 140/90 mmHg, a morbidade e as taxas de CIUR e mortalidade perinatal eram semelhantes as de pacientes normotensas, mesmo quando havia proteinúria significativa associada. (Levine, 2000)

A pré-eclâmpsia é uma disfunção de múltiplos sistemas que ocorre durante a gestação e o puerpério. É uma doença da placenta, o que fica claro pela sua ocorrência em gestações que possuem tecido trofoblástico, mas ausência de tecido fetal. (Norwitz, 1999) O diagnóstico de pré-eclâmpsia é feito pela presença dos seguintes elementos: hipertensão arterial (níveis maiores ou iguais a 140/90 mmHg) em uma mulher inicialmente normotensa e proteinúria (acima de 300 mg em 24 horas). Considera-se, também, como proteinúria significativa a constatação de 1 g ou mais de proteinúria por litro de urina coletada em, no mínimo 6 horas, ou relação proteinúria/creatininúria em amostra de 0,5 ou mais, ou presença de no mínimo 2 cruces de proteinúria em fita reagente. (Martins-Costa, 2001).

A presença de PA persistentemente acima de 160/110 mmHg ou proteinúria de 24 horas superior a 2 gramas ou presença de algum dos critérios listados na Tabela 2 configura pré-eclâmpsia grave.

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave.

Perda progressiva da função renal: oligúria (abaixo de 400 ml/24 horas), aumento da creatinina sérica (especialmente acima de 2,0 mg/dl)
Aumento de enzimas hepáticas
Sinais de hemólise microangiopática (hiperbilirrubinemia direta, aumento da LDH, esquisócitos no sangue periférico)
Plaquetopenia (abaixo de 100.000/mm ³)
Edema agudo de pulmão
Hemorragia retiniana, exsudatos, edema de papila
Eclâmpsia
Sinais de eclâmpsia iminente: visão turva, diplopia, escotomas cintilantes, cefaléia, tontura e perda de consciência
Crescimento intra-uterino restrito
Oligodrâmnio

A eclâmpsia é a ocorrência de convulsões em uma paciente portadora de pré-eclâmpsia. É um fenômeno reconhecido há muito tempo, com o primeiro relato feito no papiro Kahum, no Egito, há 3000 anos. (Redman, 1999; Roberts, 2001) A eclâmpsia pode ser causada por isquemia cerebral focal resultante de vasoconstrição, consistente com a evidência de alterações demonstradas em novas técnicas de imagem cerebral. (Redman, 1999)

A maioria dos casos de pré-eclâmpsia ocorre entre mulheres saudáveis e jovens, com uma incidência descrita de 5 a 7% das gestações. Cerca de 85% dos casos ocorrem em nulíparas e as múltiparas com HAS crônica têm um risco de 25% de apresentarem pré-eclâmpsia sobreposta. (Zuspan, 1993) Na década de 80, foram publicados muitos estudos sobre fatores de risco e de proteção para pré-eclâmpsia. A maioria deles, entretanto, tinha pequenas amostras e usava delineamentos do tipo caso-controle. A partir do fim dos anos 90, iniciou-se a publicação de estudos mais consistentes. Alguns dos fatores de risco identificados para o surgimento de pré-eclâmpsia serão resumidos na Tabela 3. (Clausen, 2001)

Tabela 3. Fatores de risco para pré-eclâmpsia.

Primigestação	RR entre 5 e 10 (Martins-Costa, 2001)
Primipaternidade	RR de 3,7 para pré-eclâmpsia e 4,8 para HELLP (Dekker, 1998)
Gestação gemelar	RR de 3,5 (3 a 4,2)(Coonrod, 1995)
Obesidade	RR ajustado de 1,6 com IC de 95% de 0,96 a 2,69 para um IMC de 19,8 a 26 kg/m ² em relação a um IMC abaixo de 19,8 kg/m ² , um RR ajustado de 2,21 com IC de 95% de 1,3 a 3,75 para um IMC de 26 a 35 mg/m ² e um RR ajustado de 3,22 com um IC de 95% de 1,79 a 5,81 para um IMC maior ou igual a 35 kg/m ² .(Sibai, 1997)
Pa sistólica entre 13 e 21 semanas	RR ajustado de 1,93 com IC 95% de 1.37 a 2,72 para PA entre 101 e 119 mmHg em relação a PA menor que 101 mmHg. RR de 2,26 com IC95% de 1,66 a 4,26 para PA entre 120 e 136 mmHg. (Sibai, 1997)
PA diastólica entre 13 e 21 semanas	RR de 1,72 com IC 95% de 1,34 a 2,21 para PA acima de 60 mmHg quando comparado com PA abaixo desse nível. (Sibai, 1997)
Tabagismo	RR de 0,5 a 0,85 em nulíparas. (não-significativo)(Klonoff-Cohen, 1993; Cnattingus, 1997; Sibai, 1997)
Um aborto prévio	RR de 0,86 com IC 95% de 0,63 a 1,19 (Sibai, 1997)
Dois ou mais abortos prévios	RR de 0,73 com IC 95% de 0,41 a 1,31 (Sibai, 1997)
Diabete melito e intolerância a glicose	OR e 1,41 e 1,48, respectivamente (Joffe, 1998)
Idade acima de 40 anos	OR de 3, comparado com mulheres entre 25 e 29 anos. (Spellacy, 1986)
História familiar	RR de 2,5 a 4 se mãe ou irmã com pré-eclâmpsia (Martins-Costa, 2001)
HAS crônica	25% das portadoras desenvolvem pré-eclâmpsia. HAS com pré-

	eclâmpsia sobreposta tem risco de recorrência de 70%. (Martins-Costa, 2001)
Gravidez molar	RR de 10 (Martins-Costa, 2001)
Hidropsia fetal não-imune	RR de 10 (Martins-Costa, 2001)
Triglicerídeos acima de 2,4 mmol/l	OR de 5,1 com IC 95% de 1,1 a 23,1 comparado com dosagem \leq 1,5 mmol/l para pré-eclâmpsia precoce. (Clausen, 2001)
Doenças auto-imunes	OR=10 (van Beek, 1998)
IRC (creatinina \geq 1,4 mg/dl)	OR=20 (van Beek, 1998)
Trombofilias	Aumenta o risco com magnitude não-especificada. (van Beek, 1998)
Método anticoncepcional de barreira	Aumenta o risco com magnitude não-especificada. (Martins-Costa, 2001)

A HAS percebida antes da vigésima semana de gestação ou que persiste após a sexta semana pós-parto é classificada como HAS crônica prévia à gestação. Algumas vezes, pode haver associação de HAS crônica com pré-eclâmpsia, com a PA piorando após a vigésima semana e surgindo proteinúria significativa.

Na HAS transitória, há aumento da PA após a vigésima semana, mais freqüentemente próximo ao parto ou no puerpério imediato. Em geral a HAS é leve e normaliza nas primeiras horas pós-parto.

A pré-eclâmpsia tem sua cura estabelecida somente com o término da gravidez, ou seja, não há intervenção efetiva além do parto, o que se constitui em uma situação de difícil manejo quando o obstetra se depara com sua ocorrência em uma gestação pré-termo. Por isso, a comunidade tem dirigido seus esforços a fim de encontrar possíveis estratégias preventivas que sejam capazes de reduzir a incidência dessa patologia tão grave.

1.1 Fisiopatogenia da pré-eclâmpsia

Esta doença, conhecida desde a antiguidade, tem sido denominada hoje de "doença das teorias", refletindo a confusão que circunda as causas e a fisiopatogenia desse transtorno. A fisiopatogenia da pré-eclâmpsia é muito mais que o aumento da PA e as alterações renais que determinam o diagnóstico. A perfusão é virtualmente reduzida em todos os órgãos, secundariamente ao intenso vasoespasmó devido ao aumento da sensibilidade da vasculatura a praticamente qualquer agente pressor. A perfusão fica ainda mais comprometida com a ativação da cascata da coagulação, especialmente de plaquetas, levando à formação de microtrombos. Adicionalmente, o volume plasmático é diminuído por perda de fluido do espaço intravascular com prejuízo adicional do fluxo para os órgãos-alvo.(Roberts, 2001)

A pré-eclâmpsia ocorre apenas na presença da placenta e sua resolução começa com a remoção da mesma. Há mais de 50 anos atrás, E. W. Page sugeriu que a característica principal da placenta na pré-eclâmpsia era sua exposição à perfusão diminuída.(Roberts, 2001) Dessa observação deriva a principal e mais antiga teoria a respeito da fisiopatologia da pré-eclâmpsia, a qual diz respeito à adaptação circulatória materno-fetal inadequada.

A placenta humana recebe seu suprimento sangüíneo a partir de numerosas artérias útero-placentárias. Tais artérias se desenvolvem pela ação migratória intersticial e endovascular do trofoblasto nas artérias espiraladas do leito placentário até o terço interno do miométrio, aumentando o diâmetro luminal em até quatro a seis vezes, remodelando as paredes desses vasos e reduzindo a musculatura lisa. (van Beek, 1998; Granger, 2001; Roberts, 2001) Também há denervação adrenérgica da base das artérias espiraladas, impedindo a responsividade vascular usual. (Zuspan, 1993; Granger, 2001) Estas modificações, que ocorrem na gestante hígida, produzem uma circulação de baixa resistência, resultando em um sistema de alto fluxo no espaço interviloso, que é importante para a adequada nutrição e oxigenação fetais. Além disso, o endotélio desses vasos neoformados produz, na grávida normal, uma quantidade significativa de prostaciclina, uma prostaglandina com potente ação vasodilatadora e inibidora da agregação plaquetária. Provavelmente é a presença dessa substância que, contrapondo-se aos efeitos

vasoconstritores do tromboxano, confere à gestante uma refratariedade vascular ao efeito de substâncias vasopressoras, tais como a angiotensina. (Martins-Costa, 2001)

Por razões ainda não completamente conhecidas, possivelmente ligadas a alterações imunológicas, algumas gestantes apresentam falha no processo de invasão trofoblástica que ocorre da décima sexta à vigésima semana. (Roberts, 2001) Com isso a camada muscular das artérias espiraladas fica preservada e ocorre aumento da resistência ao fluxo placentário. Além disso, alguns desses vasos ficam obstruídos ou com seu diâmetro estreitado em até 40% do normal por deposição de material fibrinóide. (van Beek, 1998)

As gestantes que irão desenvolver pré-eclâmpsia também apresentarão uma produção diminuída de prostaciclina, o que desencadeia uma cascata de eventos de dano endotelial e produção plaquetária de tromboxano e de seus precursores. O resultado disso é a perda da refratariedade a substâncias vasoconstritoras, tais como a angiotensina II, vasoespasmo e diminuição do volume intravascular. O aumento da pressão arterial materna seria um mecanismo para manter um fluxo sanguíneo mínimo eficaz em um sistema vascular de alta resistência. O vasoespasmo é a característica principal da pré-eclâmpsia. Vasoespasmo, dano endotelial e agregação plaquetária aumentada produzem hipóxia em diversos órgãos-alvo (placenta, rins, fígado e cérebro), que levará à expressão clínica final da pré-eclâmpsia. (Ramos, 1995; Martins-Costa, 2001)

No rim, a lesão clássica é a endoteliose glomerular, porém pode ocorrer também dano tubular subclínico. (Goren, 1987)

Entretanto, esta teoria não é suficiente para explicar algumas características da doença, como as descritas a seguir:

- as mulheres com maior probabilidade de desenvolverem a doença são as que estão sendo expostas aos vilos coriônicos pela primeira vez;
- a abundância de vilos em situações como mola hidatiforme ou gestações gemelares aumenta o risco de doença;
- a doença vascular pré-existente predispõe a pré-eclâmpsia;
- há predisposição genética para a pré-eclâmpsia.

A partir daí derivam várias teorias que visam explicar todos ou alguns aspectos da pré-eclâmpsia, que serão brevemente descritas a seguir.

1.1.1 Predisposição genética

Desde os primeiros relatos da existência da pré-eclâmpsia, verificou-se que esta doença ocorria nos mais diferentes locais do mundo. Isto logo sugeriu que uma hipótese baseada puramente em fatores ambientais para a gênese da pré-eclâmpsia era implausível. As tentativas iniciais de interpretar dados genéticos de suscetibilidade se tornaram um tema recorrente na pesquisa da pré-eclâmpsia/eclâmpsia por mais de um século. (Roberts, 2001) Em 1961, Chesley e colaboradores publicaram o primeiro estudo prospectivo a respeito da hereditariedade da pré-eclâmpsia. Eles relataram uma incidência marcadamente aumentada de pré-eclâmpsia e eclâmpsia na primeira gravidez de irmãs e filhas de mulheres com eclâmpsia. (van Beek, 1998)

A eclâmpsia é um fenótipo não ambíguo, mas a pré-eclâmpsia é facilmente confundida com outras doenças hipertensivas da gravidez. A inexistência da doença em homens, a lentidão do ciclo reprodutivo humano e a incerteza do diagnóstico têm reduzido o poder da análise genética convencional de revelar o modo de herança. (van Beek, 1998; Roberts, 2001)

Não é claro se o genótipo materno, fetal ou uma combinação de ambos é responsável pelo componente genético da pré-eclâmpsia. A maioria dos dados familiares sugere que o genótipo materno é responsável pela maior parte da suscetibilidade à pré-eclâmpsia. Porém, a falta de concordância entre gêmeas monozigóticas poderia ser a explicação para a influência do genótipo fetal. (Roberts, 2001)

A natureza da herança é desconhecida. Cooper (1988) propôs que um único gene recessivo codificava a pré-eclâmpsia, fato que se tornou claramente incompatível com os dados coletados subseqüentemente. Já Amgrimsson (1994) propôs que era um único gene, porém dominante com penetrância incompleta, o responsável pela doença. Thronton (1999) corroborou esta hipótese com o exemplo de gêmeas monozigóticas em que apenas uma apresentou o diagnóstico. Outros autores, porém, contestaram os estudos com gêmeas através das seguintes críticas: a zigosidade foi estabelecida por semelhanças físicas, o que nem sempre é correto; e gêmeos discordantes são bem conhecidos em outras doenças genéticas monogênicas (ocorre silenciamento do gene alterado por metilação). (O'Shaughnessy, 2000) Broughton-Pipkin

(1999), porém, sugeriu que o controle da doença era multifatorial. Se a hipótese de um único gene é correta, um teste baseado em DNA poderia identificar um grupo de mulheres suscetíveis à pré-eclâmpsia. Entretanto, se a doença for poligênica um teste desse tipo acabaria se tornando caro e pouco específico. (Roberts, 2001)

Em relação aos genes do complexo HLA os resultados são controversos. Roberts (2001) acredita que estudos de *linkage* excluíram qualquer influência direta na pré-eclâmpsia, pelo menos na população ocidental.

Os genes que poderiam afetar a PA e que permanecem sob investigação são os envolvidos na síntese ou regulação da produção de:

- angiotensinogênio; (Hefler, 2001)
- lipoproteína lipase; (Hefler, 2001)
- metilenotetraidrofolato redutase; (Hefler, 2001)
- fator V de Leiden; (Hefler, 2001)
- fator de necrose tumoral α ; (Hefler, 2001)
- apolipoproteína E; (Roberts, 2001)
- NO sintetase; (Bashford, 2001)
- Glutathione S-transferase. (Bashford, 2001)

1.1.2 Mecanismos imunológicos

Quando uma mulher engravida, passa a carregar, em contato íntimo com o seu corpo, o feto que é antigenicamente muito diferente dela, pois contém antígenos paternos. A tolerância materno-fetal é o que permite uma íntima interação de células genotipicamente diferentes no espaço interviloso. Um dos mecanismos responsáveis pela manutenção dessa tolerância é o HLA. Os antígenos HLA classe Ia são expressos em todas as células nucleadas e servem como elemento para rejeitar tecidos estranhos, através do seu reconhecimento e destruição pelos linfócitos T citotóxicos. As células do tecido trofoblástico são uma exceção. Nessas células é expresso um tipo de HLA diferente, o HLA-G. (van Beek, 1998) Quando não acontece a tolerância materno-fetal, poderiam ocorrer as seguintes situações: aborto espontâneo recorrente, infertilidade, CIUR, defeitos de tubo neural e, possivelmente, pré-eclâmpsia. Este raciocínio parte da observação lógica de que a pré-eclâmpsia é, pelo menos no seu início, uma doença da placenta, ou seja, do órgão que é o centro do intercâmbio imunológico materno-fetal. (Li, 2000)

Um dos suportes para a teoria de que existem fatores imunológicos envolvidos na etiologia da pré-eclâmpsia deriva de estudos epidemiológicos, que mostram o efeito protetor da exposição ao esperma, o impacto da mudança de parceiro, o aumento da incidência com o uso de métodos anticoncepcionais de barreira e o aumento da frequência de pré-eclâmpsia seguindo-se a inseminação com esperma de doador ou após doação de oócito. O mecanismo pelo qual é exercido o efeito protetor do esperma não é conhecido. O HLA solúvel e o fator de crescimento $\beta 1$ no fluido seminal têm sido estudados. (Dekker, 2000)

Este efeito poderia ser também o responsável pelos resultados do estudo de Robillard (1994) envolvendo o tempo de coabitação e o risco de pré-eclâmpsia. Foi arbitrada uma OR de 1,0 para um tempo de coabitação de 12 meses ou mais antes da gravidez. Em relação a esta categoria, um tempo de 0 a 4 meses apresentou uma OR de 11,6, um tempo de 5 a 8 meses uma OR de 5,9 e um tempo de 9 a 12 meses uma OR de 4,2.

O risco para pré-eclâmpsia está aumentado em situações em que a formação de anticorpos contra sítios antigênicos na placenta possa estar prejudicada, como na terapia

imunossupressora para proteger um transplante renal, na primigestação ou quando o número de regiões antigênicas é excessivo, como no caso da gemelaridade.

O conceito de “imunização” é mantido pela observação de que a pré-eclâmpsia ocorre com frequência aumentada nas múltiparas que engravidam de um novo parceiro. Segundo Robillard (1994) e Dekker (1998), este efeito é tão marcante que justificaria o uso do termo primipaternidade para denominar esta situação. Eles chegaram a esta conclusão após estudarem todos os nascimentos ocorridos na Noruega entre 1967 e 1992. Homens que tinham um filho com uma mulher em cuja gravidez ocorreu pré-eclâmpsia tinham cerca de duas vezes mais chance de que a doença ocorresse na gravidez de uma nova parceira (*OR* de 1,8 com IC 95% de 1,2 a 2,6), após ajuste para a paridade. (Dekker, 2000)

Li e colaboradores (2000), por sua vez, estudaram 140.147 mulheres cujos nascimentos ocorreram na Califórnia e concluíram que as que não apresentaram pré-eclâmpsia na primeira gestação e mudaram de parceiro tinham uma *OR* para pré-eclâmpsia de 1,3 com IC 95% de 1,1 a 1,6. Porém, nas que haviam apresentado pré-eclâmpsia na gravidez anterior e mudaram de parceiro, existia um efeito protetor com *OR* de 0,7 e IC 95% de 0,4 a 1,2 (não significativo). Os pesquisadores propuseram então que havia uma pequena proporção de homens que carregavam em seu perfil imunológico algum fator que conferia alto risco para pré-eclâmpsia, possivelmente algum tipo especial de HLA. Se isto se confirmasse em pesquisas futuras, o que não ocorreu, teria sido possível identificar um casal que apresentasse alto risco para pré-eclâmpsia através de uma tipagem HLA.

Nos estudos realizados até o momento a taxa de mudança de parceiro fica em torno de 9%. (Li, 2000)

A teoria imunológica poderia explicar, também, a frequência aumentada da doença em primigestas. A história de pré-eclâmpsia é um marcador para identificar mulheres que não responderam adequadamente à estimulação imune em relação às que engravidaram e não tiveram pré-eclâmpsia. (Li, 2000)

Embora muitos dados apontem para uma causa imunológica, evidências diretas para esta teoria ainda não existem. Resultados de estudos *in vitro* com medidas clássicas da

imunidade celular têm resultados conflitantes. A maioria dos estudos não demonstra diferenças nas concentrações de IgM, IgA, IgG e IgD entre gestantes normais e com pré-eclâmpsia. (van Beek, 1998) Alterações na imunidade mediada por células ocorrem na gravidez normal. Essas alterações incluem redução da atividade das células *natural killer* e elaboração de inibidores que bloqueiam a produção de interleucina-2 por células T específicas. (Hawkins, 1993)

O aumento da atividade pró-coagulante dos monócitos poderia ser o gatilho para a ativação do sistema de coagulação materno. O metabolismo anormal do ácido araquidônico é sabidamente alterado, pelos relatos de prevenção ou melhora da pré-eclâmpsia pelo uso de AAS em baixa dose, que serão melhor descritos a seguir. (Hawkins, 1993)

A maioria dos estudos nessa área é limitada pela falta de entendimento da tolerância ao feto e também pela pouca correlação entre resultados *in vitro* e *in vivo*. (van Beek, 1998)

1.1.3 Componentes Vasoativos

Os variáveis e complexos distúrbios maternos que são causados pela pré-eclâmpsia careciam de uma explicação até 1989, quando Roberts e colaboradores, em um artigo clássico evocaram a ativação do endotélio materno como o processo subjacente à maioria, senão todos, os aspectos clínicos da pré-eclâmpsia. (Redman, 1999)

Uma grande variedade de agentes intra e extracelulares pode exercer um papel na etiologia da pré-eclâmpsia. Segundo Dekker e Sibai (2000), os mediadores vasoativos poderiam explicar o aumento da incidência de pré-eclâmpsia com o aumento da idade. Com o tempo, o endotélio poderia estar menos apto a reagir ao *stress* inflamatório associado com o estado gravídico.

De todos os componentes vasoativos, os mais estudados são a prostaciclina e o tromboxano A2. Vários estudos (a maioria de caso-controle ou transversal) publicados nos anos 80 e início dos anos 90 sugerem que a pré-eclâmpsia é caracterizada por um desbalanço entre a prostaciclina e o tromboxano A2. Este desbalanço poderia explicar algumas manifestações da doença e a partir daí, iniciaram-se várias tentativas de corrigir esta anormalidade ou de minimizar suas conseqüências. (Dekker, 2000)

A mais utilizada dessas estratégias foi o uso de AAS em baixa dose. Este composto é usado como agente medicinal há mais de 1000 anos, é o fármaco mais usado no mundo e atua inibindo a enzima ciclo-oxigenase. (Zuspan, 1993) As plaquetas não são aptas a ressintetizar esta enzima porque as mesmas são anucleadas. Conseqüentemente, a capacidade de síntese depende da produção de novas plaquetas, que leva de dez a doze dias para ocorrer. O AAS também inibe a ciclo-oxigenase endotelial, porém as células endoteliais têm a capacidade de ressintetizar esta enzima assim que o composto é removido de seu ambiente. Além disso, um efeito farmacocinético também auxilia na seletividade da ação do AAS sobre as plaquetas. Quando uma dose baixa do mesmo é absorvida por via oral, há uma concentração mais alta da droga na circulação porta, levando a uma maior atuação sobre as plaquetas que passam

lentamente pelos capilares dessa circulação. No endotélio periférico ocorre o contrário e as concentrações do AAS, agora desacetilado pelo fígado, são mais baixas. (Dekker, 2000)

Como o AAS cruza a placenta, existe a preocupação com a inibição das plaquetas do feto e a biossíntese de prostaglandinas. Estudos da década passada presumiram que essa é uma droga segura na gravidez. O estudo de Sibai de 1993, entretanto, encontrou uma incidência de DPP maior no grupo tratado com AAS do que no placebo (0,7 x 0,1 %), o que fez com que a maioria dos clínicos concordassem que a droga não deve ser usada em gestantes normais. (Zuspan, 1993)

A *Cochrane Library* atualizou sua revisão sobre o uso de antiagregadores plaquetários para a prevenção da pré-eclâmpsia encontrando os seguintes resultados: foram selecionados 32 estudos, envolvendo 29.331 pacientes. O uso de AAS profilaticamente representou um RR para pré-eclâmpsia de 0,85 com IC de 95% de 0,78 a 0,92. Este decréscimo é independente do risco basal, mas é maior quando o placebo não foi usado, quando a dose de AAS foi maior e quando a randomização ocorreu com idade gestacional mais precoce. (Knight, 2000)

Uma metanálise recente concluiu que, em pacientes com fatores de risco identificados pela história clínica (pré-eclâmpsia em gestação anterior, HAS crônica, DM e doença renal), o uso de AAS reduziria a mortalidade perinatal (OR de 0,79 com IC de 95% de 0,64 a 0,96) e a ocorrência de pré-eclâmpsia (OR de 0,86 com IC de 95% de 0,79 a 0,84). Não foi observado aumento da incidência de DPP (OR de 0,98 com IC de 95% de 0,79 a 1,21). (Coomarasay, 2003)

Resta então a seguinte pergunta: se o AAS corrige o desbalanço entre a prostaciclina e o tromboxano A₂, por que esta droga apresenta um efeito tão fraco sobre a incidência de pré-eclâmpsia? Mills e colaboradores (1999) afirmam que, embora o interesse nos eicosanóides seja grande, a literatura ainda apresenta-se deficiente em dados coletados prospectivamente e em estudos com grande número de pacientes. Em 1999, estes autores realizaram o maior estudo até o momento relacionando pré-eclâmpsia e eicosanóides. Eles documentaram alterações nos níveis de prostaciclina e tromboxano A₂ e na relação tromboxano/prostaciclina. Mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia apresentam produção de prostaciclina reduzida e alta relação

tromboxano/prostaciclina no segundo trimestre. O tromboxano, no entanto, tem valores normais, no início da gravidez, aumentando somente a partir da vigésima primeira semana. Assim o aumento do tromboxano pode ser uma alteração secundária, sendo a primária a deficiência de prostaciclina. O AAS em baixa dose, no entanto, atua reduzindo o tromboxano e não aumentando a prostaciclina. (Mills, 1999)

A explicação mais provável, porém é que o metabolismo alterado dos eicosanóides não é o único fator implicado na fisiopatogenia da doença e talvez não seja nem o mais importante. (Dekker, 2000)

As endotelinas são potentes vasoconstritores e a endotelina-1 é a única substância desse tipo secretada pelo endotélio na espécie humana. Como o dano endotelial é um conhecido estímulo para a liberação de endotelina, foi postulado que a mesma poderia estar envolvida na fisiopatogenia da pré-eclâmpsia. (Granger, 2001) Os resultados dos estudos que avaliam os níveis de endotelina-1 encontraram resultados divergentes a respeito do aumento ou não dos seus níveis em portadoras de pré-eclâmpsia. A maioria dos investigadores, porém, encontrou níveis sérios 2 a 3 vezes mais altos em portadoras da doença. Geralmente, os níveis eram mais altos em uma fase mais tardia, sugerindo que a endotelina pode não estar envolvida na iniciação da pré-eclâmpsia, mas contribuir para a sua progressão. (Granger, 2001)

O óxido nítrico (*NO*) é um potente vasodilatador que também está envolvido na redução da resposta pressórica característica da gravidez normal. É uma molécula pequena, lipofílica, que rapidamente se difunde para fora das células de origem até atingir as células-alvo. Nestas ocorre a ativação de enzimas que produzem GMPc, que por sua vez se liga ao cálcio livre intracelular e produz relaxamento da musculatura lisa vascular. O GMPc também inibe a agregação plaquetária e a adesão às superfícies endoteliais. (Seligman, 1994)

Sabe-se que a produção de *NO* por muitos tipos celulares, incluindo células endoteliais, cerebelo, hepatócitos, macrófagos e plaquetas, está aumentada no fim da gravidez. (Seligman, 1994; Kanashiro, 1999)

O substrato para a formação do *NO* é a L-arginina, transformada em *NO* e L-citrulina pela NO-sintetase. O *NO* é espontaneamente oxidado a nitrito e nitrato, que podem ser medidos

no sangue. (Seligman, 1994) E foi justamente o nível sangüíneo de nitritos que Seligman e colaboradores (1994) descreveram com estando diminuídos nas pacientes portadoras de pré-eclâmpsia.

O *NO* pode ser usado imediatamente após a sua produção ou ser conjugado à albumina, formando a S-nitrosalbumina. O *NO* armazenado no sangue, se não for liberado em quantidades grandes o suficiente para manter um fluxo sangüíneo adequado pode levar a profunda vasoconstrição. (Sowers, 1989)

Para a liberação do *NO* é essencial o ascorbato. Pode-se especular que a deficiência de vitamina C pode ser associada a pré-eclâmpsia. Antioxidantes, particularmente a vitamina C poderia, então, ser útil para a prevenção da pré-eclâmpsia. (Sowers, 1989)

Chambers (2001) e Kublickiene (2000) demonstraram em pacientes não-gestantes que haviam tido diagnóstico de pré-eclâmpsia em uma gravidez anterior ao estudo, que havia redução da vasodilatação mediada pelo fluxo (endotélio-dependente). Este prejuízo era mais marcado quando havia alguns fatores de risco: obesidade, HAS, distúrbios metabólicos associados com resistência a insulina, dislipidemia, aumento da homocisteína. Além disso, a vasodilatação podia ser inibida pela infusão de N-manometil-L-arginina, um antagonista do *NO*. Com isso, os autores concluíram que anormalidades no *NO* podem estar presentes mesmo antes da gravidez. (Chamber, 2001)

Savidou e colaboradores (2001) demonstraram que um polimorfismo no gene da NO-sintetase, quando presente em homozigose, induzia menor resposta vasodilatadora em gestantes com 12 semanas de gravidez. Este mesmo alelo foi associado à ocorrência de pré-eclâmpsia grave.

Em ratas, quando havia inibição da NO-sintetase, era produzida HAS associada a vasoconstrição renal e periférica, proteinúria, CIUR e aumento da morbidade perinatal, em um padrão que lembra a pré-eclâmpsia. (Granger, 2001)

O sistema renina-angiotensina exerce um importante papel na regulação a longo prazo da pressão arterial e da função renal. Durante a gravidez normal há redução da responsividade

vascular a angiotensina 2. Na pré-eclâmpsia isto não ocorre, sendo este efeito provavelmente causado por uma redução do *NO* ou da prostaciclina. (Granger, 2001)

Também podem estar envolvidos na gênese da pré-eclâmpsia, uma série de elementos envolvidos no balanço da coagulação/anticoagulação. Os níveis de fibronectina são significativamente aumentados em portadoras de pré-eclâmpsia, bem como os de trombomodulina plasmática e fator Von Willebrand. (Granger, 2001)

O volume de plasma é, no mínimo, 10% menor que o normal, e isto poderia ser causado por aumento da concentração de peptídeo atrial natriurético e aldosterona no plasma. (van Beek, 1998)

As mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia têm um débito cardíaco anormalmente aumentado no segundo e terceiro trimestres. A circulação hiperdinâmica poderia contribuir para a patogênese da pré-eclâmpsia. Em um modelo hiperdinâmico, o alto débito cardíaco e a vasodilatação compensatória expõem a microvasculatura a pressões elevadas que estimulam a ativação endotelial e o dano. Carr e colaboradores (2001) descreveram uma relação entre a circulação hiperdinâmica e marcadores plasmáticos de ativação inflamatória e endotelial durante a gravidez.

1.1.4 Processo inflamatório

Redman e colaboradores (1999) sugeriram que a pré-eclâmpsia não é um estado intrinsecamente diferente da gravidez normal, mas representa um extremo numa resposta materna à gravidez. (Redman, 1999) Todas as gestações apresentariam algum grau de resposta inflamatória, porém na pré-eclâmpsia, esta seria suficiente para produzir disfunção endotelial, ocasionando regulação anormal do tônus vascular, aumento da permeabilidade vascular e trombose, levando a danos em órgãos-alvo e produzindo as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia. (Wolf, 2001)

A resposta inflamatória é inespecífica e estimulada por qualquer forma de dano celular, incluindo ativação imunológica. A maioria das respostas inflamatórias é localizada, mas em algumas circunstâncias elas podem se espalhar e envolver o compartimento vascular inteiro, como na sepse. Importante no processo inflamatório é o aumento dramático na expressão de moléculas na superfície endotelial que se aderem a leucócitos estimulados por trombina ou histamina dentro de minutos ou por FNT α , interleucina 1 ou endotoxina em horas. Assim, a ativação endotelial é uma parte intrínseca da resposta inflamatória e media sua resposta por um aumento do fluxo sangüíneo para a área inflamada com aumento da permeabilidade capilar, adesão de leucócitos, quimiotaxia e fagocitose.

O FNT- α é uma citocina inflamatória que tem sido demonstrada como sendo capaz de induzir alterações estruturais e funcionais nas células endoteliais. Ela estimula a formação de endotelina, reduz a vasodilatação mediada pela acetilcolina e induz a dano oxidativo direto pela liberação de radicais livres oxidativos e formação de peróxidos de lipídios. Também referendando o papel do FNT- α , estão os níveis plasmáticos desta substância, cerca de duas vezes os encontrados em gestantes normais. O FNT- α também pode estimular a liberação de IL-6. Em ratas, a infusão de FNT- α leva a aumento da PA e redução da perfusão renal. (Granger, 2001)

A seguir são descritos alguns achados que corroboram a hipótese de uma causa, ou pelo menos de uma contribuição das alterações inflamatórias na gênese da pré-eclâmpsia:

- ativação de granulócitos e monócitos na circulação uterina e periférica; (Mellembakken, 2002)
- aumento do FNT α pró-inflamatório, IL6 e fosfolipase A2 solúvel na circulação; (Carr, 2001; Mellembakken, 2002)
- o complemento está anormalmente ativado na placenta de portadoras de pré-eclâmpsia; (Carr, 2001)
- sistema de coagulação anormalmente ativado; (Carr, 2001)
- observações *post mortem* da pré-eclâmpsia lembram as da reação de Schwartzman, uma forma particular de resposta inflamatória a endotoxinas em animais; (Carr, 2001)
- técnica de citometria de fluxo, analisando antígenos de superfície e espécies reativas de oxigênio nos leucócitos do sangue periférico, encontrou alterações semelhantes às vistas na sepse aguda; (Carr, 2001)
- a disfunção endotelial é uma parte da resposta inflamatória que ocorreria na pré-eclâmpsia (células endoteliais poderiam ativar leucócitos e vice-versa); (Carr, 2001)
- a pré-eclâmpsia acontece à medida que a gravidez se aproxima do termo, quando a resposta inflamatória característica da gravidez normal se torna excessiva, causando um grau de descompensação em alguns sistemas maternos; (Carr, 2001)
- em estudos com animais, uma única microdose de endotoxina (1,0 μ g/kg de peso) administrada a ratas com quatorze dias de gestação acarretava HAS e proteinúria. Este efeito não ocorria em ratas não grávidas. (Carr, 2001)

Outro fato que fez com que fosse postulado que a pré-eclâmpsia ocorreria por uma resposta inflamatória inadequada foi a semelhança de alguns aspectos dessa doença com a aterosclerose. Ambas compartilham alguns fatores de risco (obesidade, diabetes e HAS), têm alterações metabólicas em comum (resistência a insulina, dislipidemia e hipercoagulabilidade) e em ambas estão elevados os níveis de proteína C reativa, um marcador de inflamação sistêmica. (Wolf, 2001)

1.1.5. *Stress oxidativo*

O *stress oxidativo* é um estado patológico em que pró-oxidantes dominam anti-oxidantes. Espécies reativas de oxigênio, especialmente íons superóxido podem danificar as membranas celulares, proteínas e DNA. (Roberts, 1999; Poston, 2001) Estas espécies podem agir no endotélio e danificá-lo.

Marcadores da peroxidação de lipídios, incluindo o malonaldeído e a 8-epi prostaglandina I 2 α estão aumentados no plasma de mulheres com pré-eclâmpsia. E ainda, baixas concentrações de antioxidantes hidro e lipossolúveis sugerem que a pré-eclâmpsia é um estado de *stress oxidativo*. (Poston, 2001)

Existe um tipo especial de LDL, menor e denso, que acessa o espaço subendotelial, onde se liga a proteoglicanas e permanece por mais tempo que o usual. Este LDL é facilmente oxidável e depois que isso ocorre o composto fica mais reativo alterando as proteínas e os fosfolipídeos de membrana e aumentando a expressão de moléculas sinalizadoras que recrutam macrófagos. A localização subendotelial garante maior proteção contra os antioxidantes circulantes. O dano à membrana pelo LDL oxidado altera a função endotelial e sua junção com macrófagos forma as células esponjosas e eventualmente as placas características da aterosclerose. Este dano endotelial poderia ser o desencadeador da síndrome sistêmica característica da pré-eclâmpsia, e, sendo ainda determinado geneticamente, poderia ser também, a explicação para a maior concentração de casos da doença em determinadas famílias. (Granger, 2001)

A administração de antioxidantes à mulher no início da gravidez diminui o *stress oxidativo*, a ativação endotelial e a frequência de pré-eclâmpsia. (Roberts, 1999) A vitamina C e a vitamina E em pacientes com alto risco para pré-eclâmpsia modificam a concentração sanguínea de um marcador de disfunção endotelial, o ativador do plasminogênio-1. A segurança dessas drogas para o feto ainda não está estabelecida. (Roberts, 1999)

1.1.6. Intolerância à expansão de volume

Ward e colaboradores identificaram um polimorfismo genético no gene codificador do angiotensinogênio que, em população não-gestante, branca e asiática, parece aumentar o risco para HAS essencial sensível a sódio. Mulheres nulíparas e homozigotas para este alelo podem ter volume plasmático significativamente mais baixo que as heterozigotas e não-portadoras.

Já foi amplamente demonstrado que a redução do volume plasmático relaciona-se com pré-eclâmpsia e CIUR. Estes achados levam a crer que o genótipo anormal possa ser o evento central na patogênese da pré-eclâmpsia. Em caso de volume plasmático diminuído, a PA deve ser mantida. É necessário manter a perfusão cerebral e, para isso, ocorre aumento do tônus vascular periférico, por aumento da atividade simpática.

A gestação cria um aumento substancial da demanda de volume. À medida que o volume intravascular aumenta, a PA também aumenta, a menos que uma resposta adaptativa ocorra. Um dos mecanismos adaptativos é a produção de vasorrelaxantes que aumentam o diâmetro dos vasos. Bernstein e colaboradores (1998) desenvolveram a hipótese que a resposta vasodilatadora ao aumento do volume intravascular não se desenvolve normalmente pelo incremento crônico do tônus simpático. Ocorre, assim, aumento da pressão intraluminal iniciando uma seqüência de dano endotelial e futura exacerbação da HAS.

Os autores citados explicam a proteção conferida pela primeira gravidez através do seguinte raciocínio: já foi demonstrado por outros autores que a gravidez acarreta modificações no sistema cardiovascular que são duradouras ou até permanentes. O volume ventricular esquerdo e o débito cardíaco continuam significativamente elevados em relação aos seus valores pré-gravídicos por mais de um ano após o parto. A resistência vascular sistêmica, por sua vez, permanece reduzida por um período semelhante. As mulheres que já gestaram teriam o seu sistema cardiovascular mais acomodado à gravidez do que as nulíparas. A maior tolerância à expansão de volume após a primeira gestação poderia ser o porquê da pré-eclâmpsia não ocorrer.

Os autores postulam, também, que as anormalidades associadas com a pré-eclâmpsia podem resultar de falha da invasão trofoblástica por hipoperfusão uterina por contração do volume intravascular. Isto pode ser produzido experimentalmente criando-se hipoperfusão no período periconcepcional. (Bernstein, 1998)

1.1.7. Resistência a insulina

Há mais de quarenta anos, foi descrita uma relação entre resistência a insulina e pré-eclâmpsia. Porém, somente nos anos mais recentes postulou-se que a insulina poderia exercer um papel na patogênese da pré-eclâmpsia.

A hiperinsulinemia e a resistência a insulina são marcadores da gravidez normal. A resistência a insulina aumenta durante a gravidez, com pico no terceiro trimestre e rapidamente retorna aos níveis pré-gravídicos após o parto. A causa do aumento da tolerância à insulina não é conhecida, mas pode estar relacionada ao hormônio lactogênio placentário, cortisol, progesterona ou estrógeno.

São fatores que sugerem que a pré-eclâmpsia está associada à resistência insulínica:

- o início usual da pré-eclâmpsia é tardiamente na gravidez, momento em que a resistência insulínica atinge seu máximo; (Solomon, 2001)
- a diabetes gestacional, a síndrome de ovários hiperandrogênicos, a obesidade e o excessivo ganho de peso aumentam o risco para pré-eclâmpsia; (Solomon, 2001)
- há aumento do risco de pré-eclâmpsia e HAS com níveis altos de insulina em mulheres não-diabéticas; (Solomon, 2001)
- as anormalidades dos lipídios características da resistência aumentada à insulina são acentuadas em mulheres portadoras de pré-eclâmpsia ou HAS gestacional; (Dekker, 1999)
- a hiperinsulinemia poderia levar a hiperatividade simpática, retenção de sódio e disfunção endotelial; (Solomon, 2001)
- obesidade, intolerância a glicose e resistência elevada a insulina estão fortemente relacionadas a HAS não-gestacional; (Solomon, 2001)
- Roberts e colaboradores (2001) encontraram que os níveis de hemoglobina glicosilada são preditores de HAS gestacional, mas não de pré-eclâmpsia.

Porém, o fato dos estudos realizados até o momento terem poder limitado, bem como as conclusões serem extraídas de análises de subgrupos limitam as conclusões a respeito desse assunto. (Solomon, 2001)

1.1.8. Causas Ambientais

Alguns autores postulam a influência de fatores climáticos na ocorrência da pré-eclâmpsia. O primeiro relato desse tipo é de 1905 na Noruega, quando verificou-se que havia mais casos de eclâmpsia nos meses de outono e inverno. Em Singapura (1988), foi relatado que a incidência de pré-eclâmpsia nos meses quentes e secos de fevereiro, março e abril era duas vezes maior que a dos meses de outubro, novembro e dezembro. Em Ghana (1994) foram relatados mais casos de eclâmpsia nas estações chuvosas. No Zimbábue (1998) houve mais pré-eclâmpsia no fim da estação seca e início da chuvosa (novembro a março). No Kuwait (1999) a incidência foi mais alta em novembro, quando a temperatura é baixa e a umidade alta. Na Suécia, em 1998 foi realizado um estudo com 10.666 pacientes demonstrando uma incidência menor no verão quando comparada com o inverno. Finalmente, em 2001, foi realizado um grande estudo na Noruega envolvendo mais de 1,8 milhão de nascimentos, abrangendo todos os nascimentos no país de 1967 a 1998. O mês com menor incidência foi agosto e o com maior foi dezembro, com *OR* de 1,26 com *IC* 95% de 1,2 a 1,31. Em um estudo realizado em nosso meio, foi encontrada maior incidência de transtornos hipertensivos no mês de setembro, na primavera.(Vetorazzi, 2003)

2. Testes preditivos para pré-eclâmpsia

Numerosos testes clínicos, biofísicos e bioquímicos têm sido propostos para a predição ou detecção precoce da pré-eclâmpsia. Porém, a maioria deles apresenta pobre sensibilidade e valor preditivo positivo baixo. A maioria nem está disponível para a prática clínica. Entretanto, é importante conhecê-los porque eles são usados para selecionar pacientes para receberem estratégias preventivas nos ensaios clínicos.

O estudo Doppler das artérias uterinas é um marcador não invasivo de risco para pré-eclâmpsia. Ele refletiria a implantação do trofoblasto e a perfusão placentária. No início da gravidez, a artéria uterina é caracterizada por um perfil de alta resistência, que normalmente vai gradativamente se modificando até adquirir um perfil de baixa resistência ao fluxo na vigésima quarta semana. A pré-eclâmpsia e o CIUR são associados com falha da invasão trofoblástica das artérias espiraladas que gera uma forma de onda característica de resistência elevada, conforme ilustrado nas Figuras 1 e 2. (Poston, 2001; Papageorghiu 2002)

Figura 1. Formato de onda característico de artérias uterinas com baixa impedância ao fluxo (normal).

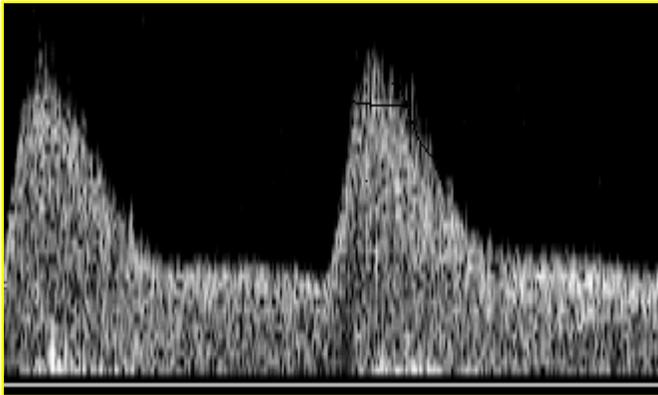
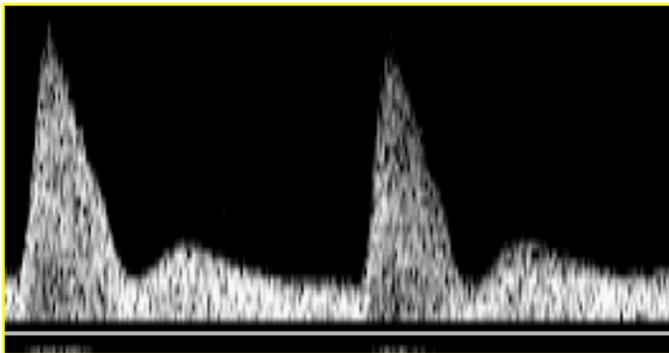


Figura 2. Formato de onda característico de artérias uterinas com alta impedância ao fluxo (anormal).



Existem, até o momento, pelo menos 15 estudos relevantes documentando a relação entre anormalidades no estudo Doppler das artérias uterinas e risco para pré-eclâmpsia e CIUR. Os resultados encontrados foram discrepantes, provavelmente devido a diferenças na técnica utilizada, na definição de onda anormal, a diferenças no risco basal da população examinada, na idade gestacional no momento do exame e diferenças nos critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia e CIUR. O resultados encontrados na reunião desses estudos sugerem que o aumento na impedância ao Doppler (índice de pulsatilidade acima do percentil 95 para a idade gestacional) identifica cerca de 40% das pacientes que desenvolverão pré-eclâmpsia e 20% das que apresentarão CIUR. A sensibilidade para pré-eclâmpsia e CIUR é maior nas pacientes de alto risco (58,3%) (Zimmermann, 1997). Seguindo um teste positivo, a probabilidade dessas complicações aumenta em 3,5 vezes (Irion 1998, Papageorghiu 2002, Caforio, 1999) Além dos índices de pulsatilidade ou resistência, pode ser feita também uma análise qualitativa da onda obtida insonando-se as artérias uterinas. O principal achado anormal é a presença de incisura protodiastólica bilateral. O inconveniente no uso da incisura protodiastólica é que este é um critério subjetivo. O uso de medidas para quantificar a incisura (*IN* ou "*notch index*") apresentou resultados discrepantes na melhora da sensibilidade ou do valor preditivo positivo. (Aardema, 2000; Ohkuchi 2000) A sensibilidade da incisura protodiastólica em predizer pré-eclâmpsia é semelhante ao índice de pulsatilidade elevado, mas a taxa de falsos positivos é maior (9,3% X 5,1%). (Bower, 1998; Albaiges, 2000, Aquilina, 2000; Papageorghiu, 2001) Estes achados parecem ser semelhantes em pacientes de diferentes raças e etnias e entre primigestas e múltiparas. (Harrington, 1996). A dopplervelocimetria de artérias uterinas alteradas, não se relaciona, entretanto, à quantidade de proteinúria nem aos níveis pressóricos maternos. (van Asselt, 1998) É importante notar, porém, que a sensibilidade deste exame é maior para os casos mais graves de pré-eclâmpsia. A sensibilidade para pré-eclâmpsia necessitando interrupção pré-termo foi de 83%. (Todros, 1995)

O uso de medidas preventivas, especificamente a prescrição de aspirina em baixa dose para gestantes de baixo risco portadoras de anormalidades no Doppler de artérias uterinas, não

se mostrou efetivo em reduzir nenhum desfecho adverso, como CIUR, pré-eclâmpsia ou mortalidade perinatal. (Goffinet, 2001)

Alguns autores tentaram melhorar a sensibilidade dos testes preditivos através da combinação de métodos. Aquilina (2001) testou uma combinação de Doppler de artéria uterina com a inibina-A sérica. A inibina-A elevou a sensibilidade para pré-eclâmpsia de 60 para 71%. Benedetto (1998) combinou o primeiro método com a monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas e demonstrou aumento da especificidade (de 55 para 93%) e do valor preditivo positivo (de 27 para 63%).

O teste de sensibilidade a angiotensina II mostrou bom valor preditivo positivo, mas sua utilidade na prática clínica é reduzida devido à dificuldade em sua realização. Este teste permaneceu, portanto, limitado ao contexto de pesquisa. (Conde-Agudelo, 1994)

Testes de resposta da pressão arterial ao exercício isométrico apresentaram altos valores preditivos, mas foram feitos em apenas dois estudos. (Conde-Agudelo 1994)

A pressão arterial média no segundo trimestre elevada também foi estudada para prever pré-eclâmpsia. A sensibilidade e o valor preditivo positivo foram de 39 e 48%, respectivamente. Para hipertensão transitória, esses valores alcançaram 72 e 92%. Sendo assim, este teste não foi considerado adequado para predição de pré-eclâmpsia. (Conde-Agudelo, 1993; Shaarawy 2000).

Outros métodos preditivos potenciais, mas ainda menos testados incluem: padrões anormais na monitorização da pressão arterial de 24 horas (Hermida, 1998), taxa de excreção urinária de albumina (Paternoster, 1999), ácido úrico sérico (Paternoster, 1999), fibronectina sérica (Paarlberg, 1998; Paternoster, 1999), calciúria de 24 horas (Suarez, 1996), relação cálcio/creatinina urinária (Ozcan, 1995; Saudan, 1998), beta-hCG (Ashour, 1997; Lee, 2000; Aquilina, 2000; Stamilio, 2000), ativina-A e inibina-A (Aquilina, 1999; Grobman, 2000; Aquilina, 2000; Muttukrishna, 2000), hormônio liberador da corticotrofina (CRH) (Leung, 2000), alfa-fetoproteína (Raty, 1999; Leung, 2000; Stamilio, 2000) e endotelina-1. (Shaarawy, 2000)

3. Metabolismo do cálcio na gravidez

O cálcio exerce funções vitais dentro das células de todos os organismos vivos, predominantemente como um segundo mensageiro transmissor de sinais entre a membrana plasmática e o maquinário intracelular. As concentrações intracelulares controlam a contração muscular, o acoplamento estímulo-secreção nos nervos, a exocitose dos hormônios e a atividade de inúmeras enzimas. O cálcio extracelular é, também, um cofator essencial para a atuação dos fatores de coagulação e moléculas de adesão, sendo, além disso, essencial para a formação do osso. (Power, 1999)

O organismo humano contém aproximadamente 1 kg de cálcio distribuído entre três principais compartimentos: osso, líquido intracelular e líquido extracelular. Mais de 99% do cálcio do corpo humano está nos ossos e dentes, dando sustentação ao corpo e funcionando como um grande reservatório deste íon. A segunda maior reserva de cálcio no organismo encontra-se no meio intracelular. Existem 10 g de cálcio nesse compartimento, a maior parte ligada a proteínas ou seqüestrada nas mitocôndrias e retículo endoplasmático. Sob condições basais, as concentrações citosólicas de cálcio são muito pequenas, variando de 10^{-8} a 10^{-7} moles/litro, sendo mantidas por bombas dependentes de energia localizadas na membrana. O cálcio difere da maioria dos outros nutrientes pela necessidade de ter sua homeostase mantida de forma muito precisa. Diferenças acentuadas existentes no conteúdo de cálcio da dieta fazem com que o organismo humano necessite de grande potencial adaptativo para manter níveis sanguíneos adequados. Esta adaptação é feita pela regulação da absorção, excreção e redistribuição do cálcio e de outros minerais através do corpo. (Hedge, 1988)

Cerca da metade do cálcio no soro circula ligado a proteínas, predominantemente à albumina. Uma pequena fração do cálcio circula ligada a citrato e o restante fica sob a forma ionizada livre. Apenas esta fração apresenta atividade biológica e está sujeita a regulação.

O metabolismo do cálcio e fosfato inclui o movimento desses íons para dentro e para fora do organismo e entre os vários compartimentos do corpo. O metabolismo do cálcio é regulado por três hormônios: o hormônio paratireóideo (PTH), a calcitonina (CT) e a vitamina D.

Esses agentes participam de dois sistemas de controle, cada qual regulando um aspecto diferente do metabolismo do cálcio. Um desses sistemas é responsável pela homeostasia do cálcio, que é a regulação contínua do cálcio plasmático. Esse sistema é extremamente sensível e é por isso que o cálcio é controlado com tanta precisão. As concentrações plasmáticas variam menos de 5% nos adultos normais. O outro sistema é responsável pelo equilíbrio de cálcio, permitindo que, em semanas a meses, a ingestão de cálcio seja equivalente à sua excreção. (Hedge, 1988)

O cálcio é fundamentalmente obtido através da dieta. A ingestão de cálcio varia acentuadamente entre os indivíduos, porém, em média é de aproximadamente 1 g por dia nos adultos normais. Vários elementos da dieta afetam a absorção de cálcio. Filatos e oxalatos tendem a formar complexos grandes e estáveis e não são digeridos. A ingestão de sódio concomitante aumenta a excreção urinária do cálcio e também afeta seu balanço. Já as proteínas aumentam a absorção no estômago, porém, também aumentam a perda obrigatória de cálcio. Uma alta ingestão de fosfato pode reduzir a absorção intestinal de cálcio e estimular a secreção de PTH. Além disso, o cálcio interage com o ferro, zinco e magnésio. (Power, 1999)

Outro ponto de interesse é que a baixa ingestão de cálcio está relacionada a outras deficiências alimentares. Isto enfatiza o fato do cálcio ser visto como nutriente e não como agente farmacológico. (Power, 1999) Há uma grande variação na ingestão de cálcio através do mundo, com muitas áreas com ingesta substancialmente menor que a recomendada nos Estados Unidos. Em Gambia, por exemplo, a ingesta média em lactantes é de 400 mg/dia. Estas mulheres têm concentrações elevadas de PTH e absorção fracional de cálcio cerca de 50% maior que o observado na Grã-Bretanha. (Power, 1999)

Normalmente cerca de 40% do cálcio ingerido é absorvido (0,4 g), principalmente no íleo e jejuno. Entretanto, aproximadamente 0,2 g/dia também são excretadas no intestino com as enzimas digestivas. Conseqüentemente, a absorção total diária de cálcio é de 0,2 g, sendo o restante do cálcio ingerido (0,8 g) excretado nas fezes. (Hedge, 1988)

A absorção do cálcio ocorre por dois mecanismos: difusão passiva e transporte ativo. A difusão pasiva não é saturável e ocorre apenas com elevadas concentrações intestinais de

cálcio. O transporte ativo ocorre primeiro por difusão segundo seu gradiente para dentro da célula intestinal e depois é transportado ativamente para o líquido extracelular. Este sistema é saturável e, por esse motivo, a absorção de cálcio é autolimitada. A taxa de transporte ativo também varia com o cálcio dietético, aumentando em vigência de pequena ingestão e diminuindo com o aumento do conteúdo de cálcio na dieta, sendo essas variações mediadas pela vitamina D. (Hedge, 1988)

Tolaymat e colaboradores (1996) compararam a absorção intestinal de cálcio entre pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e gestantes normais, através da ingestão de cálcio radioativo. A fração de cálcio marcado que era vista no sangue não diferiu significativamente entre os dois grupos (30% nas normotensas e 28% nas com pré-eclâmpsia). Suarez e colaboradores (1996) encontraram que tanto as pacientes com hipercalcúria entre 16 e 20 semanas, quanto as com calcúria normal respondiam igualmente a uma sobrecarga oral de cálcio, evidenciando que a absorção deste elemento não está alterada nas pacientes com disfunção no metabolismo do cálcio sugestiva de pré-eclâmpsia. (Suarez, 1996)

Aproximadamente 10 g de cálcio por dia são filtrados pelos túbulos renais, sendo 9,8 g reabsorvidos e 0,2 g excretados na urina. Entre 50 e 60% do cálcio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. A reabsorção nesse segmento não é saturável e não responde a controle hormonal. Aproximadamente 10% do cálcio é absorvido na porção ascendente da alça de Henle e o restante no túbulo distal. A reabsorção no túbulo distal é um processo ativo, que se torna saturado à medida que as concentrações séricas aumentam. Esta saturabilidade tem como objetivo aumentar a perda de cálcio na urina quando há hipercalcemia.

Um feto a termo contém cerca de 25 a 30 g de cálcio elementar, quase que totalmente armazenado no esqueleto e é relativamente hipercalcêmico em relação à mãe. (Gertner, 1986) Ele tem níveis maiores de calcitonina e menores de PTH e 1,25- di-hidroxitamina D. Para suprir o aumento da necessidade, observa-se um aumento significativo do transporte de cálcio da mãe para feto. Em humanos, observa-se um aumento na transferência de cálcio para o feto de 50 mg em 24 horas na vigésima semana de gravidez para 300 mg em 24 horas na trigésima quinta. (Pitkin, 1985) As concentrações séricas de cálcio tendem a ser menores na gravidez do que fora

dela, mas este achado pode ser explicado em grande parte pela redução dos níveis de albumina. As concentrações de cálcio ionizado, que correspondem à sua porção biologicamente ativa, tendem a permanecerem estáveis.

Além do aumento da necessidade de cálcio pelo feto, verifica-se um aumento da calciúria na gravidez normal, provavelmente fruto do aumento do fluxo plasmático renal provocado pela expansão de volume própria desta fase. Esse efeito também pode contribuir para um aumento na necessidade materna de cálcio.

Este aumento da necessidade poderia ser, teoricamente, suprido pelo aumento da absorção intestinal. Durante a gravidez, observa-se aumento significativo na absorção, fruto, provavelmente, de aumento nos níveis de 1,25-di-hidroxitamina D, parte dela com origem na placenta. Porém, em uma situação em que o conteúdo de cálcio na dieta é escasso, este mecanismo poderia mostrar-se insuficiente. Ocorreria, então, liberação de paratormônio (PTH) em resposta à redução da calcemia. O PTH atuará nas células dos ossos, aumentando a taxa de mobilização dos íons cálcio para fora do osso até o momento em que o cálcio do osso não for mais disponível. Isso explica porque determinados animais desenvolvem hipocalcemia em resposta a uma dieta pobre em cálcio e outros não. Os animais que desenvolvem hipocalcemia teriam uma menor reserva de cálcio no osso para suprir as exigências impostas pela gravidez. (Prada, 1994)

Existe, porém, certa controvérsia a respeito do que ocorre com o PTH na gravidez. Estudos mais antigos encontraram aumento do PTH sérico na gravidez. O uso recente de ensaios mais específicos para este hormônio não confirmou este achado

O cálcio intracelular livre aumentado provoca contração da musculatura lisa dos vasos. O cálcio aumenta por liberação dos depósitos intracelulares e do meio extracelular. Já o relaxamento da musculatura lisa é acompanhado de redução do cálcio intracelular pelo fluxo através das membranas e/ou sequestração de cálcio pelas organelas intracelulares. (Prada, 1994)

4. Estudos em animais:

O suporte experimental que reforça a existência de uma relação inversa entre os níveis de cálcio e a hipertensão é procedente de estudos comparando a pressão arterial de ratas grávidas alimentadas com uma dieta pobre em cálcio com a de ratas alimentadas normalmente. (Richards, 1984; Bucher, 1986)

Belizan (1981) estudou 36 ratas grávidas randomizadas para receberem dieta normal ou pobre em cálcio desde o período anterior à gestação. Os animais com deprivação de cálcio tinham valores de PA mais altos no décimo sétimo dia de observação (PA sistólica de 115 mmHg x 130 mmHg).

Prada et al (1994) compararam ovelhas com gestações gemelares que receberam dieta pobre em cálcio por vinte dias com outras que receberam dieta normal. As ovelhas que receberam pouco cálcio apresentaram hipocalcemia e hipertensão arterial na metade dos casos. Este efeito foi observado dos 120 aos 125 dias de gravidez, período que equivale a 32 semanas na gestação humana. Este é o momento em que a calcificação dos ossos fetais está no seu auge. Além do aumento da pressão arterial, observou-se aumento da resistência vascular sistêmica e uterina, proteinúria e reduções no débito cardíaco e peso fetal no nascimento. As ovelhas hipocalcêmicas e hipertensas também apresentaram alterações renais compatíveis com pré-eclâmpsia (hipercelularidade glomerular, depósito paramesangiais e fusão dos podócitos das células mesangiais).

5. Ingesta de cálcio e pré-eclâmpsia

Como já citado anteriormente, o conteúdo de cálcio na dieta sofre grande variação de um país para outro. Em Gâmbia, a ingestão média em lactantes é de 400 mg/dia. Na região andina do Equador, no terceiro trimestre da gravidez, a ingestão média de cálcio é de 292 mg/dia, com desvio-padrão de 126 mg. (Lopez-Jaramillo, 1989)

A ingestão de diferentes dietas tem sido citada com frequência como uma explicação para diferenças regionais, étnicas e interculturais na incidência de pré-eclâmpsia. Parte dessa explicação deriva do desenvolvimento de pesquisas no tratamento não-farmacológico e prevenção da HAS essencial. Dados epidemiológicos em população não gestante têm demonstrado uma relação inversa entre o teor de cálcio na dieta e os níveis de pressão arterial. (Kesteloot , 1982; Belizan 1983) O mesmo parece ocorrer também durante a gestação. (Richards, 1984) Os primeiros estudos epidemiológicos realizados neste sentido, no início dos anos 80, descreveram uma relação inversa entre ingestão de cálcio e hipertensão na gestação e pré-eclâmpsia e sugeriram que esta seria uma associação causal. (Belizán 1983; Bucher, 1986) Esta hipótese foi baseada na observação de que uma população de descendência indígena na Guatemala, que tinha a tradição de embeber o milho em cal antes de comê-lo, tinha uma incidência muito baixa de eclâmpsia. Relatos de outras partes do mundo confirmaram esta associação. Estas observações sugerem que a baixa ingestão de cálcio durante a gestação poderia ser um fator de risco para pré-eclâmpsia. (Sanchez-Ramos 1991; Carroli,1994)

Richardson estudou, em 1991, uma coorte de 9291 mulheres grávidas em relação ao número de copos de leite ingeridos por dia. Utilizando-se dois copos de leite como categoria-referência (RR=1), encontrou-se RR de 1,2 com IC 95% de 0,7 a 2,0 nas que ingeriam um copo de leite por dia. Nas que ingeriam menos de um copo por dia o RR ficou em 1,9 com IC 95% de 1,2 a 2,9. O RR apresentado pelas que ingeriam 3 copos ficou em 2,0 com IC95% de 1,2 a 3,4 e pelas que ingeriam 4 ou mais copos era de 1,8 com IC 95% de 1,1 a 3,0. Este aumento do risco com o aumento da ingestão não havia sido demonstrado até então.

Em 2001, Morris e colaboradores publicaram um estudo de coorte envolvendo as pacientes do CPEP (*Calcium for Preeclampsia Prevention*), publicado por Levine em 1997. Foi aplicado um questionário em que a paciente relembra a dieta ingerida nas 24 horas anteriores à sua randomização (entre 13 e 21 semanas). As pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram uma ingestão média de cálcio de 1086 mg com desvio-padrão de 37 mg/24 horas. Já as portadoras de HAS sem pré-eclâmpsia tiveram uma ingestão média de cálcio de 1125 mg com desvio-padrão de 12 mg/24 horas, o que foi semelhante a das normotensas (1125 mg com desvio-padrão de 12 mg/dia).

A escassez de dados consistentes na literatura a respeito de nutrição e HAS ocorre pelos seguintes fatores:

- inconsistência nas definições de pré-eclâmpsia e HAS associada à gravidez;
- medidas retrospectivas da ingestão de nutrientes da dieta;
- medida de marcadores biológicos sem avaliação dietética.

(Morris, 2001)

6. Estudos sobre calcemia

A relação entre os níveis séricos de cálcio e a pressão arterial é controversa. O cálcio sérico total tem sido descrito por vários autores como não sendo significativamente diferente entre indivíduos normotensos e com aumento de pressão arterial. Recentemente, um estudo descreveu redução nas concentrações séricas de cálcio em indivíduos hipertensos (fora da gestação). Existem, porém, poucos estudos a respeito do tema envolvendo pacientes gestantes. (Richards, 1984)

Fogh-Andersen e Schultz-Larsen (1981) demonstraram que a concentração de cálcio ionizado no sangue da gestante sadia é significativamente maior que a do sangue de gestantes hipertensas. Richards, (1984) em um estudo semelhante, não encontrou diferenças.

Moodley, (1987) em um estudo comparando mulheres que sofreram pelo menos um episódio de eclâmpsia com gestantes normais e mulheres não grávidas com e sem hipertensão arterial, encontrou níveis de calcemia mais baixos nas primeiras.

Sowers (1989) encontrou níveis de cálcio ionizado no interior dos eritrócitos mais altos em portadoras de pré-eclâmpsia. Estes resultados foram interpretados como indicando, que, em resposta a um nível extracelular de cálcio reduzido, algumas células, como os eritrócitos aumentam a concentração desse íon no meio intracelular. (Prada, 1994)

7. Estudos sobre calciúria:

Além dos níveis sérios, tem sido estudada a excreção urinária de cálcio. A excreção renal de cálcio é marcadamente aumentada durante a gravidez normal. Na paciente gestante a calciúria de 24 horas normal é de 350 a 620 mg, comparada a 100 a 250 mg na mulher não-gestante. A excreção renal aumenta durante cada trimestre, com níveis máximos no terceiro trimestre, em resposta a um aumento fisiológico dos níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D. (Gertner, 1986) Os estudos realizados até o momento demonstraram que o aumento da calciúria não ocorre na mesma proporção nas pacientes portadoras de HAS e pré-eclâmpsia, o que poderia levar à utilização deste dado para fazer o diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e outras formas mais benignas de HAS na gestação. Foi verificado que portadoras de pré-eclâmpsia têm níveis de calciúria de 24 h menores que gestantes com HAS crônicas e pacientes normais, conforme representado na Tabela 4. (Taufield, 1987)

Tabela 4. Calciúria de 24 horas em pacientes normotensas e portadoras de HAS e pré-eclâmpsia.

Estudo	Normotensas	HAS crônica	Pré-eclâmpsia
Taufield (1987)	313 mg	223 mg	42 mg
Sanchez-Ramos (1991)	283 mg	233 mg	129 mg
Frenkel (1991)	225 mg	162 mg	62 mg
Ramos (1998)	317 mg	147 mg	82 mg

A calciúria poderia, também, servir para identificar um subgrupo de gestantes que teria maior suscetibilidade ao desenvolvimento posterior de pré-eclâmpsia. Sanchez-Ramos (1991) estudou pacientes entre 10 e 24 semanas e concluiu que um valor de calciúria de 24 h abaixo de 195 mg conferia uma sensibilidade de 87% para o desenvolvimento posterior de pré-eclâmpsia. (Sanchez-Ramos, 1991) Rodriguez et al (1988) estudaram o uso da relação calciúria/creatininúria como uma forma de rastreamento para detectar pacientes que estariam em alto risco para pré-eclâmpsia. Verificou-se que, quando este valor era maior que 0,04, havia 70% de sensibilidade e 95% de especificidade para o surgimento posterior de pré-eclâmpsia. Raniolo (1993) mediu a relação cálcio/creatinina urinária entre 20 e 30 semanas e encontrou que nas portadoras de pré-eclâmpsia esta medida tinha média de 0,49 com desvio-padrão de 0,32, enquanto que nas hipertensas crônicas esta média ficava em 0,57 com desvio-padrão de 0,41. Nas gestantes normais a relação cálcio/creatinina urinária era de 0,52 com desvio-padrão de 0,32. Sanchez-Ramos (1991) verificou que a hipocalciúria já poderia se desenvolver tão cedo quanto as 10 semanas de gestação, sugerindo que o metabolismo alterado do cálcio pode exercer um papel fisiopatológico na pré-eclâmpsia.

A excreção urinária de cálcio representa um balanço entre a filtração glomerular e a reabsorção tubular. As possíveis causas da hipocalciúria em portadoras de pré-eclâmpsia relacionam-se a: baixa ingestão de cálcio, níveis elevados de PTH, diminuição na absorção intestinal de cálcio, alta demanda fetal por este elemento, disfunção renal primária ou marcada seqüestração do mesmo no espaço intracelular. (Frenkel, 1991; Sanchez-Ramos, 1994)

August (1992) postulou que os níveis de vitamina D estão diminuídos na pré-eclâmpsia e podem levar a hipocalciúria por redução da absorção intestinal, estimulação do PTH e aumento da reabsorção tubular distal renal. A causa da redução da vitamina D é desconhecida, podendo ser a redução da produção renal e/ou placentária da mesma.

Quanto ao PTH, Frenkel (1991) encontrou níveis menores deste hormônio nas portadoras de pré-eclâmpsia ($9,8 \pm 5,5$ pg/ml), comparado com as hipertensas crônicas ($18,5 \pm 2,7$ pg/ml) e as gestantes normais ($16,4 \pm 3,2$ pg/ml).

O achado de hipocalciúria em pacientes com pré-eclâmpsia não pode ser explicado por redução da carga de cálcio filtrada pelo rim, pois a excreção fracionada de cálcio também costuma estar reduzida, sugerindo um aumento da reabsorção tubular.(Taufield, 1987; Frenkel, 1991; August, 1992) Como seria esperado, as pacientes portadoras de pré-eclâmpsia têm *clearances* de creatinina levemente reduzidos. Este fato é semelhante ao que ocorre com pacientes não-gestantes com insuficiência renal leve, que também apresentam hipocalciúria. (Taufield, 1987)

Não há evidências que os fetos das portadoras de pré-eclâmpsia captem mais cálcio que os das pacientes normais, pelo contrário, como estes fetos tendem a serem menores que a média, a tendência é que a captação seja mais baixa. (Frenkel, 1991)

Além disso, sabe-se que em indivíduos normais, a calciúria varia conforme o conteúdo de cálcio da dieta. Dalle Mule e colaboradores (1993) encontraram calciúria de 24 horas de 180 mg em indivíduos com dieta normal, 165 mg nos com dieta hiperprotéica, 79 mg na dieta vegetariana e 329 mg na dieta hipercálcica.

8. Mecanismos de atuação do cálcio na hipertensão arterial e pré-eclâmpsia

Há alguns anos, a literatura científica têm acumulado evidências que implicam a baixa ingestão de cálcio no aumento da incidência de HAS e pré-eclâmpsia. Existem muitos mecanismos propostos para explicar como a baixa ingestão de cálcio poderia acarretar aumento da resistência vascular e HAS, mas nenhum obteve destaque. As concentrações séricas mais baixas de cálcio poderiam aumentar a concentração desse íon nas células musculares lisas, o que, por sua vez, aumentaria a resistência vascular.

O cálcio têm sido reconhecido como um importante mecanismo na gênese da hipertensão arterial em indivíduos suscetíveis, provavelmente por afetar os fluxos de membrana e as concentrações intracelulares. Consistente com esta hipótese, os bloqueadores de canais de cálcio têm sido utilizados com o objetivo de reduzir a pressão arterial. (Richards, 1984)

Também já existem estudos investigando mecanismos hormonais envolvidos na gênese da pré-eclâmpsia. Em 1939, Bodansky e Duff realizara o primeiro estudo nesse sentido e aventaram a hipótese de que o aumento da necessidade de cálcio na gravidez era acompanhada de um hipoparatiroidismo fisiológico. Mais de sessenta anos depois, persiste a controvérsia a respeito da mudança ou não dos níveis de paratormônio nas portadoras de hipertensão na gravidez.

August (1992) verificou que pacientes com pré-eclâmpsia apresentam níveis maiores de paratormônio e níveis menores de 1,25- di-hidroxivitamina D que pacientes com HAS crônica e normotensas. Esta última alteração poderia ocasionar hipocalciúria por redução da absorção intestinal de cálcio, estimulação do PTH e aumento da reabsorção tubular distal de cálcio. A causa da redução da 1,25-di-hidroxivitamina D na pré-eclâmpsia é desconhecida e pode ser devida tanto a produção renal menor quanto a produção hormonal da placenta.

Lalau (1993) não encontrou diferenças quando estudou portadoras de pré-eclâmpsia leve, porém encontrou maiores concentrações sanguíneas de paratormônio e calcitriol na pré-eclâmpsia grave.

Persiste, entretanto a dúvida a respeito de como o paratormônio poderia contribuir para o desencadeamento de hipertensão arterial. As principais ações do paratormônio são o estímulo da absorção óssea e a produção de calcitriol (1-25-di-hidroxitamina D), forma ativa da vitamina D. O calcitriol estimula, então, a absorção intestinal de cálcio.

Kawashima (1990) postulou que a ação do PTH seria por indução de aumentos transitórios do cálcio ionizado nas células musculares lisas dos vasos. O calcitriol seria também um modulador positivo da atividade contrátil dessas células. (Prada, 1994) O papel exato do paratormônio e do calcitriol no desenvolvimento da hipertensão na gravidez, se é que existe algum, ainda é pouco claro.

Além dos mecanismos hormonais já reconhecidamente envolvidos na regulação da homeostase do cálcio, tem-se estudado também o papel do mesmo na regulação da produção e liberação de várias substâncias vasoativas (eicosanóides, óxido nítrico e endotelinas). Este efeito pode ser significativo nas gestações patológicas, causando descontrole na hemodinâmica uterina e sistêmica.

A pré-eclâmpsia é caracterizada por alterações no equilíbrio e produção de prostaciclina e tromboxano A₂. Hassid e Oudinet (1986) demonstraram uma relação direta entre a síntese de prostaciclina e as concentrações séricas de cálcio. (Prada, 1994)

A reatividade vascular a angiotensina-2 é sabidamente aumentada na pré-eclâmpsia e também pode ser mediada pelo cálcio, já que a suplementação de cálcio reduz esse efeito. (Prada, 1994)

A síntese alterada de um segundo vasodilatador potente, o óxido nítrico, é encontrada na pré-eclâmpsia e pode ser mediada pelo cálcio. A gravidez normal é caracterizada por várias modificações hemodinâmicas, incluindo o aumento do fluxo sanguíneo renal, uterino e feto-placentário e a redução da resistência vascular e da resposta a agentes vasoconstritores circulantes. Essas alterações têm sido atribuídas, em parte, ao aumento da síntese de óxido nítrico por células de vários tipos, incluindo as do endotélio. O exato mecanismo da pré-eclâmpsia não é claro, e várias possibilidades têm sido sugeridas, incluindo redução da síntese de óxido nítrico pelo endotélio. Kanashiro (1999) demonstrou que a inibição prolongada da NO-

sintetase em ratas durante a segunda metade da gravidez é associada com muitas alterações patológicas semelhantes as da pré-eclâmpsia.

Yallampalli e Garfield (1993) descreveram uma síndrome semelhante à pré-eclâmpsia em ratas, que incluiu aumento de pressão arterial, proteinúria e CIUR, seguindo a administração de um inibidor do óxido nítrico. (Prada, 1994)

Além do óxido nítrico, as células endoteliais também produzem endotelina-1, um potente vasoconstritor que atua em vários leitos vasculares e esta síntese é estimulada pela elevação do cálcio. A endotelina-1 tem se mostrado elevada, tanto na hipertensão arterial essencial quanto na pré-eclâmpsia. Poderia estar envolvida nas alterações renais que levam a proteinúria. (Prada, 1994)

9. Outras estratégias nutricionais para a prevenção da pré-eclâmpsia

9.1 Suplementação de magnésio

O magnésio poderia estar implicado na gênese da pré-eclâmpsia.

Sibai e colaboradores (1998) estudaram 400 primigestas com idade gestacional entre 13 e 24 semanas randomizadas para receberem cálcio ou placebo e a incidência nos dois grupos foi similar (17,3% e 18%)

Existem 7 estudos comparando suplementação de magnésio com placebo administrados antes de 25 semanas de gravidez, envolvendo 2689 mulheres. Não houve redução da incidência de pré-eclâmpsia no grupo tratado. (Makrides, 2000)

9.2 Suplementação de zinco

O zinco plasmático, leucocitário e placentário está diminuído nas mulheres portadoras de pré-eclâmpsia. Hunt (1984) realizou um ensaio clínico randomizado duplo-cego contra placebo envolvendo 213 mulheres mexicanas. Ele encontrou uma incidência de pré-eclâmpsia reduzida no grupo tratado quando comparado ao placebo. (2% versus 16%, com $P < 0.0003$). Já Mahomed (1989) estudou 494 mulheres britânicas, também em um ensaio clínico randomizado duplo-cego contra placebo e encontrou uma frequência de pré-eclâmpsia de 4,6% no grupo tratado e 1,3% no placebo, sendo que esta diferença foi significativa. Sendo assim, pode-se concluir que o zinco poderia até mesmo aumentar a incidência de pré-eclâmpsia. (Sibai)

9.3 Óleo de peixe

O óleo de peixe poderia, teoricamente, inibir a produção de tromboxano A₂ plaquetário sem afetar a prostaciclina. Existem três ensaios clínicos randomizados, que estão sumarizados na Tabela 8. (Zuspan, 1993)

Tabela 8. Estudos de suplementação de óleo de peixe na prevenção de pré-eclâmpsia.

Autor	Ano	Resultados
Adair	1996	Aumenta refratariedade a angiotensina II
D'Almeida	1992	Sem efeito na incidência de pré-eclâmpsia
Olsen	1990	OR de 0,31 com IC de 95% de 0,11 a 0,47.

10. Estudos com suplementação de cálcio

A suplementação de cálcio é uma intervenção atrativa para a prevenção da pré-eclâmpsia. É uma intervenção relativamente barata, facilmente disponível e, provavelmente, segura para a mãe e o feto. Até o momento, existe considerável controvérsia a respeito da eficácia da suplementação de cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia. Estudos randomizados em humanos sugerem uma relação inversa entre a pressão arterial materna e a ingestão de cálcio, mas os pequenos tamanhos de amostra limitam as conclusões decorrentes dos mesmos. (Bucher, 1996) Até o momento, existem 17 ensaios clínicos randomizados estudando o efeito da suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia (Bucher, 1996) que estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Estudos de suplementação de cálcio versus placebo.

Autor	Ano	N	Idade gestacional no início da suplementação	Dose de cálcio	Conclusão
Belizan	1983	22	15 semanas	2 g	Redução na PA diastólica.
Marya	1987	370	22 semanas	375 mg	Redução da PA sistólica e diastólica
Villar	1987	52	26 semanas	1500 mg	Não houve diferença significativa.
Lopez-Jaramillo	1989	92	23 semanas	2 g	RR=0,72.
Repke	1989	34	25 semanas	1500 mg	Não houve diferença significativa.
Belizan	1991	1194	20 semanas	2 g	RR=0,63 com IC 95% de 0,44 a 0,90.
Felix	1991	25	20 semanas	2 g	Não houve diferença significativa.
Knight e Keith	1992	20	20 semanas	2 g	Relação inversa entre cálcio e níveis pressóricos.
Sanchez-Ramos	1993	75	22 semanas	Não-relatada	RR=1,03 com IC de 95% de 0,64 a 1,03.
Sanchez-Ramos	1994	63	20 a 24 semanas	2 g	RR= 0,37 com IC 95% de 0,15 a 0,92
Montanaro	1990	170	24 semanas	2 g	Não houve diferença

					significativa.
Villar e Repke	1990	190	24 semanas	2 g	Não houve diferença significativa.
Cong	1993	100	22 semanas	1 a 2 g	RR=0,45 (P=0,007)
Levine	1997	4589	13 a 21 semanas	2 g	RR=0,94 com IC95% de 0,76 a 1,16

Tabela 6. Outros desfechos de interesse nos estudos de cálcio versus placebo.

Desfecho	OR	IC 95%
Pré-eclâmpsia	0,38	0,22 a 0,65
Hipertensão arterial	0,3	0,17 a 0,54
Parto pré-termo	0,42	0,23 a 0,78
CIUR	0,77	0,51 a 1,16
Cesariana	0,8	0,6 a 1,07
Morte perinatal	0,77	0,31 a 1,91

(Bucher, 1996; Hofmeyer, 2003)

Quando reunidos em uma metanálise, estes estudos mostram uma redução de 5,4 mmHg na pressão sistólica (com um IC 95% de 3,0 a 7,8 mmHg) e uma redução de 3,44 mmHg na pressão diastólica (com um IC 95% de 1,68 a 5,2 mmHg). Se forem incluídos na análise apenas os estudos que envolveram somente pacientes nulíparas, o efeito do cálcio na pressão sistólica seria de redução de 6,71 mmHg, com um IC 95% de 2,50 a 10,92 mmHg. Se forem considerados os estudos que envolveram nulíparas e múltiparas, a redução na pressão sistólica seria de 4,75 mmHg com IC 95% de 2,46 a 7,03 mmHg.

No caso da pressão diastólica, nos estudos com nulíparas, o efeito do cálcio é de redução de 5,25 mmHg, com IC 95% de 1,63 a 8,88 mmHg. Considerando-se os estudos com nulíparas e múltiparas, o resultado é redução de 1,73 mmHg, com IC 95% de 1,04 a 4,50 mmHg.

Considerando-se outros desfechos de interesse, foram encontradas os resultados descritos na tabela 6. É importante enfatizar que os ensaios clínicos randomizados que revelam redução na incidência de pré-eclâmpsia falham em demonstrar benefício significativo nos resultados maternos e perinatais. Em sua essência, esses estudos mostram que as estratégias preventivas são eficazes em prevenir hipertensão e proteinúria, mas não eclâmpsia, HELLP, DPP, insuficiência renal ou morte perinatal. (Sibai, 1998)

Para o desfecho mais importante, que é a pré-eclâmpsia, foi realizada uma análise separada, levando-se em conta a idade da paciente. Para gestantes com idade acima de 20 anos a *OR* ficou em 0,64 com IC 95% de 0,43 a 0,95. Já em pacientes com menos de 20 anos, a *OR* foi de 0,21 com IC 95% de 0,11 a 0,38, o que seria o resultado esperado, visto que o risco basal a que essas pacientes estão submetidas é reconhecidamente maior. Bucher (1996), construiu uma tabela demonstrando como o risco basal influenciaria no número de mulheres que deveria ser tratado com cálcio para que fosse prevenido um caso de pré-eclâmpsia considerando-se a *OR* encontrada neste estudo. (Tabela 7). A primeira linha da tabela representa um risco basal de 4%, o mais baixo dos riscos apresentados nos estudos citados acima. Este também representa o risco a que está submetida a população gestante não-selecionada nos Estados Unidos e Canadá. Para mulheres portadoras de HAS crônica, pré-

eclâmpsia em gravidez prévia e nulíparas sensíveis a angiotensina, o risco de desenvolver pré-eclâmpsia é de, no mínimo, 20%, o que reduz significativamente o NNT.

Tabela 7. Risco basal e NNT para prevenir um caso de pré-eclâmpsia.

0,04	41 (32-75)
0,10	14 (13-30)
0,20	9 (7-17)
0,30	6 (5-12)
0,40	5 (4-10)
0,45	4 (3-10)

Porém, o maior estudo comparando a suplementação de cálcio com placebo não mostrou diferença significativa (Levine, 1997)

É preciso ressaltar que a redução da PA em grávidas não é um fim em si mesma, mas apenas passa a ter importância se for acompanhada de alterações nos desfechos clinicamente importantes. Nesta metanálise houve redução significativa com intervalo de confiança estreito para o desfecho pré-eclâmpsia.

Resta uma dúvida se, mesmo potencialmente reduzindo a incidência de pré-eclâmpsia, o cálcio teria a capacidade de diminuir a morbidade associada à mesma. É possível que o cálcio reduza as manifestações clínicas da doença, mas não tenha efeito na redução de eventos deletérios à mãe e ao feto. Também é possível que o cálcio previna somente os casos mais leves de pré-eclâmpsia, não chegando a influenciar na ocorrência de eventos mórbidos mais sérios. Na pior das hipóteses, o cálcio poderia mascarar as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, fazendo com que o diagnóstico da mesma fosse feito mais tardiamente, o que aumentaria a incidência de eventos mórbidos associados.(Bucher, 1996)

É importante ressaltar que, a dose de cálcio utilizada na suplementação (1,5 a 2,0 g/ dia) pode ser facilmente adquirida com aconselhamento dietético. Não existem estudos até o momento utilizando a dieta como fonte de cálcio. Questiona-se, porém, se esta abordagem não seria, inclusive, de eficácia superior à suplementação, visto que outros nutrientes associados a uma dieta rica em cálcio poderiam ter efeitos adicionais na redução da pressão.(Bucher, 1996) Além disso, elimina-se o inconveniente de que a mulher tenha que ingerir 3 ou 4 cápsulas grandes diariamente e o risco teórico de cálculo renal.(Carroli, 1994)

Estudos com modificações dietéticas, porém são mais difíceis de serem realizados do que os com suplementação por meio de comprimidos. Isto ocorre porque o uso de comprimidos permite a confecção de um placebo similar e a avaliação da aderência ao tratamento é mais simples.(Carroli, 1994)

Outra particularidade a ser considerada na instituição de qualquer estratégia preventiva é a existência de categorias de risco diferenciadas. A abordagem preventiva tende a ser mais eficaz para mulheres em maior risco para a doença. Por esta razão a maioria dos estudos tem

focalizado populações de alto risco, e, conseqüentemente o desenvolvimento de variados testes de rastreamento para selecionar subpopulações de risco diferenciados tem sido propostos. (Norwitz, 1999) Não é conhecido o teor de cálcio na dieta das pacientes atendidas em nosso meio, portanto é relativamente difícil estimar o impacto da suplementação de cálcio como uma estratégia preventiva, ou seja, não se conhece a que risco basal as gestantes de nosso meio estão submetidas. Estimar este risco poderia favorecer ou não a utilização de uma estratégia preventiva, como o uso da suplementação de cálcio.

10. Bibliografia:

1. Aardema MW, De Wolf BT, Saro MC, Oosterhof H, Fidler V, Aarnoudse JG. Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (7): 630-4.
2. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (4): 559-64.
3. Amgrimsson R, Connor JM, Geirsson RT, Brennecke S, Cooper DW. Is genetic susceptibility for preeclampsia and eclampsia associated with implantation failure and fetal demise? *Lancet* 1994; 343 (8913): 1643-4.
4. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Sacks F, Bray G, Vogt T, Cutler J, Windhauser M, Lin P, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997, 336 (16): 1117-1124.
5. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration: an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (1): 131-6.
6. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pré-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (2): 163-70.
7. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21 (5-6): 487-92.

8. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of preeclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2001; 17 (6): 477-84.
9. Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT. The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (2): 438-42.
10. August P, Marcaccio B, Gertner J, Drauzin M, resnick L, Laragh J. Abnormal 1,25-dihydroxivitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992 (1298): 1295-1299.
11. Bashford M, Hefler L, Vertrees T, Rosa B, Gregg A. Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1345-51.
12. Belizan J, Villar J, Pineda O, Gonzalez A, Sainz E, Garrera G, Sibrian R. Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *JAMA* 1983; 249 (9): 1161-65.
13. Belizan J, Pineda O, Sainz E, Menendez L, Villar J. Rise of blood pressure in calcium-deprived pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141 (2): 163-9.
14. Benedetto C, Valensise H, Marozio L, Giarola M, Massobrio M, Romanini C. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 92 (6): 1005-11.
15. Bernstein I, Meyer M, Osol G, Ward K. Intolerance to volume expansion: a theorized mechanism for the development of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (2): 306-308.

16. Bodanski M, Duff VB. Regulation of the level of calcium in the serum during pregnancy. *Jama*, 1939; 233-29. (citado por Prada)
17. Bower S, Kingdom J, Campbell S. Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12 (4): 260-4.
18. Broughton-Pipkin F. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? *Biol Neonate* 1999; 76 (6): 325-30.
19. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *JAMA* 1996, 275 (14): 1113-1117.
20. Caforio L, Testa AC, Mastromarino C, Carducci B, Ciampelli M, Mansueto D, Caruso A. Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and high-risk populations: a new perspective. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14 (4): 201-5.
21. Carr D, McDonald G, Brateng D, Desai M, Tchach C, Easterling T. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia. *Obstet Gynaecol* 2001; 98: 1109-16.
22. Carroli, G et al. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101: 753-758.
23. Chamber JC, Fun L, Malik I, Haskard D, De Swiet M, Kooner J. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285 (12): 1607-1612.

24. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 1081-1087.
25. Cnattings S, Mills J, Yuen J, Eriksson O, Ros H. The paradoxical effect off smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177 (1): 156-61.
26. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lede R, Bergel EF. What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict: gestational hypertension or preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (3): 509-14.
27. Conde-Agudelo A, Lede R, Belizan J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 (3): 210-22.
28. Coomarasamy A, Honest H, Papaionnou S, Gee H, Khan KS. Aspirine for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (6): 1319-32.
29. Coonrod D, Hickok D, Zhu K, Easterling T, Daling J. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol* 1995, 85 (5, Pt 1): 645-50)
30. Cooper DW, Hill JÁ, Chesley LC, Bryans CI. Genetic control of susceptibility to eclâmpsia and miscarriage. *BJOG* 1988; 95 (7): 644-53.
31. Dalle Mulle L, Haas L, Murussi M, Nascimento LB, Veronese F, Giugliani MC, Barros E. A influência de diferentes dietas na excreção urinária de cálcio, sódio, ácido úrico e uréia. *Revista AMRIGS* 1993, 37 (1): 13-18.

32. Dekker, GA, Tubbergen P, Valk M, Althuisius SM, Lachmeijer AMA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1998, S120.
33. Dekker G. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999, 42 (3): 422-35.
34. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2000, 357: 209-15.
35. Frenkel Y, Barkai G, Mashiac S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet gynecol* 1991; 77 (5): 689-91.
36. Fogh-Andersen N, Schultz-Larsen P. Free calcium in concentration in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 309-12.
37. Granger J, Alexander B, Llinas M, Bennett W, Khalil R. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38 (Pt2): 718-22.
38. Gertner J, Coustan D, Kliger A, Mallete L, Ravin N, Broadus A. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986, 81- 451-456.
39. Goffinet F, Aboukler D, Paris-Lado J, Bucourt M, Uzan M, Papiero E, Breat G. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomized controlled trial. *BJOG* 2001; 108 (5): 510-8.
40. Goren M, Sibai BM, El-Nazar A. Increased tubular enzyme excretion in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157 (4): 906-9.

41. Grobman WA, Wang EY. Serum levels of activin A and inhibin A and the subsequent development of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (3): 390-4.
42. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7 (3): 182-8.
43. Hassid A, Oudinet JP. Relationship between cellular calcium and prostaglandins synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins* 1986; 32 (3): 457-78.
44. Hawkins T, Jones MP, Gallery E. Secretion of prostanoids by platelets and monocytes in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168(2):661-666.
45. Hedge G, Colby H, Goodman R. Controle do metabolismo de cálcio e fosfato. In: *Fisiologia Endócrina Clínica*. 1a edição. Interlivros, 1988.
46. Hefler L, Tempfer C, Gregg A. Polymorphisms within the interleukin-1 β gene cluster and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97: 644-8.
47. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M. Blood pressure excess for early identification of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 1998; 31 (1): 83-9.
48. Hofmeyer GJ, Roodt A, Atallah, AN, Duley L. Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia- a systematic review. *S Afr Med J* 2003; 93 (3): 224-8.

49. Hunt IF, Murphy NJ, Cleaver AE, Faraji B, Swendseid ME, Coulson AH, Browdy BL, Cabalum T, Smith JC Jr. Zinc supplementation during pregnancy: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy in low-income women of Mexican descent. *Am J Clin Nutr* 1984; 40 (3): 508-21.
50. Irión O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of preeclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105 (4): 422-9.
51. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalano PM. The relation between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179 (4): 1032-37.
52. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and Treatment of High Blood pressure. *Arch Intern med* 1997, 157 (24): 2413-42.
53. Kanashiro C, Alexander B, Granger J, Khalil R. Ca²⁺ insensitive vascular protein kinase C during pregnancy and NOS inhibition. *Hypertension* 1999; 34 (Pt 2): 924-30.
54. Kawasaki N, Matsui K, Ito M, Kakamura T, Yoshimura T, Ushijima H, Maeyama M. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 576-82.
55. Kawashima H. Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cell. *Biochem Biophys Commun* 1990, 166: 709-14.
56. Kesteloot H, Geboers J. Calcium and blood pressure. *Lancet* 1982; 813-5.

57. Klonoff-Cohen, H, Edelstein S, Savitz D. Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993, 81 (4): 541-43.
58. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software 2000.
59. Kublickiene K, Lindblom B, Krüger K, Nibell H. Preeclampsia: evidence for impaired shear stress-mediated nitric oxide release in uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 160-6.
60. Lalau JD, Jans I, Esper NE, Baullon R, Fournier A. Calcium metabolism, parathyroid hormone, and calcitriol in transient hypertension of pregnancy. *Am J Hypertens* 1993; 6: 522-27.
61. Lee LC, Sheu BC, Shau WY, Liu DM, Lai TJ, Lee YH, Huang SC. Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2000; 20 (9): 738-43.
62. Leung TN, Chung TK, Madsen G, Lam CW, Lam PK, Walters WA. Analysis of mid-trimester corticotrophin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations for predicting pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15 (8): 1813-8.
63. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, 337(2): 69-76.
64. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183 (4): 787-92.

65. Li D, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 151(1): 57-62.
66. López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel R, Yépez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecology* 1989, 96: 648-655.
67. MaKrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (4): CD 0000937.
68. Magnus P, Eskild A. seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 1116-1119.
69. Mahomed K, James DK, Golding J, McCabe R. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1989; 299 (6703): 826-30.
70. Martins-Costa et al. Doença hipertensiva na gestação. In: Freitas F, Martins-Costa S, Ramos JG, Magalhães JA. *Rotinas em Obstetrícia*. 3a edição. Artes Médicas.
71. Mellembakken J, Aukrust P, Olafsen M, Ueland T, Hestdal K, Videm V. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension* 2002; 39: 155-60.
72. Mills J, DerSimonian R, Raymond E, Morrow J, Roberts J, Clemens J, Hauth J, Catalano P, Sibai B, Curet LB, Levine R. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia. *JAMA* 1999; 282: 356-362.
73. Moodley J, Rampersadh S, Becker P, Norman RJ, O'Donnell D. Serum calcium: on concentrations. *S Afr Med J* 1987; 72: 382-5

74. Morris C, Jacobson S, Anand R, Ewell MG, Haunth JC, Curet LB, Catalano PM, Sibai BM, Levine RJ. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: evidence from a large prospective cohort. *Am J Obstet gynecol* 2001, 184(4): 643-651.
75. Muttukrishna S, North RA, Morris J, Schllenberg JC, Taylor RS, Asselin J, Ledger W, Groome N, Redman CW. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15 (7): 1640-5.
76. Norwitz, ER et al. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol* 1999, 42 (3): 436-454.
77. Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Nakano T, Tateno M. Predicting the risk of pre-eclampsia and small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (2): 171-8.
78. O' Shaughnessy K, Ferraro F, Fu B, Downing S, Morris N. Identification of monozygotic twins that are concordant for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (5): 1156-1157.
79. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12 (5): 349-51.
80. Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, Heinem A, Dekker GA. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (3): 383-8.
81. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (5): 441-9.

82. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Neonatal Med* 2002; 12 (2): 78-88.
83. Paternoster DM, Stella A, Mussap M, Plebani M, Gambaro G, Grel PV. Predictive markers of pre-eclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66 (3): 237-43.
84. Prada JA, Tsang RC, Clark, KE. Hypocalcemia and pregnancy-induced hypertension produced by low-calcium diet. *Hypertension*, 1994, 23 (6) Pt 1: 695-702.
85. Pitkin R. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 99-109.
86. Poston L, Chappell LC. Is oxidative stress involved in the aetiology of preeclampsia? *Acta Paediatr Suppl* 2001; 90 (436): 3-5.
87. Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, Pitkin RM, Repke JT, Tsang RC, Schulkin, J. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181 (6): 1560-1569.
88. Ramos JG, Martins-Costa S, Vitorazzi J, Brietzke E. Maternal mortality at Hospital de Clínicas de Porto Alegre: a twenty-year study. (dados não publicados)
89. Ramos JG, Martins-Costa S, Edelweiss MA, Costa CA. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28 (4): 447-55.

90. Ramos JG, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Braz J Med B Res* 1998; 31(4): 519-22.
91. Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlauri I, Ekblad U. Prediction of pré-eclampsia with maternal mid-trimester toward renin, inhibin A, AFP and free beta-hCG levels. *Prenat Diag* 1999; 19 (2): 122-7.
92. Redman C, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (2 Pt 1): 501-506.
93. Richards, SR et al. Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 149 (2): 168-171.
94. Richardson B, Baird D. A study of milk and calcium supplement intake and subsequent preeclampsia in a cohort of pregnant women. *Am J Epidemiol* 1995, 141 (7): 667-73.
95. Rodriguez MH, Masaki D, Mestman J, Kumar D, Rude R. Calcium/ creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet* 1988, 159 (6): 1452-1455.
96. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788-789.
97. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetic of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
98. Roniolo E, Phillipou G. Predicton of pregnancy-induced hypertension by means of the urinary calcium: creatinine ratio. *Med J Austr* 1993; 158: 98-100.

99. Sanchez-Ramos L, Jones D, Cullen M. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991 (77): 5, 685-688.
100. Sanchez-Ramos L, Biones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol* 1994, 84 (3): 349-353.
101. Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991, 77 (4): 510-13.
102. Saudan PJ, Shaw L, Brown MA. Urinary calcium/creatinine ratio as a predictor of preeclampsia. *Am J Hypertens* 1998; 11 (7): 839-43.
103. Savvidou M, Vallance P, Nicolaides K, Hingorani A. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and maternal vascular adaptation to pregnancy. *Hypertension* 2001; 38: 1289-1293.
104. Seligman S, Buyon J, Clancy R, Young B, Abramson S. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (4): 944- 948.
105. Senior K. A possible molecular explanation for pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 1857.
106. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalno PM, Goldenberg RL, Joffe G. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177 (5): 1003-1010.
107. Sibai B. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (5): 1275-1278.

108. Solomon C, Seely E. Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37: 232-239.
109. Spelloy WN, Miller SJ, Winegar A. Pregnancy after 40 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68 (4): 452-4.
110. Sowers JR, Zemel MB, Bronsten RA, Zemel P, Valsh M, Standley P, Sokol R. Erythrocyte cation metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 441-5.
111. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (3): 589-94.
112. Suarez VR, Trelles JG, Miyahira JM. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (1): 79-82.
113. Suarez V, Miyahira J, Guinn D, Fisher S, Tomich P, Trelles J. Calciuria in symptom-free primigravid women remote from term: Is the response to an oral calcium challenge predictable? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6 Pt 1): 1419-1421.
114. Taufield P, Ales K, Resnick L, Druzin M, Gertner J, Laragh J. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987, 316 (12): 715-718.
115. Thornton JG, MacDonald A. Twin mothers, pregnancy hypertension and preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 570-575.

116. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolo M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilo GL, Rizzo G, et al. *J Ultrasound Méd* 1995; 14 (5): 343-8.
117. Tolaymat A, Sanchez-Ramos L, Yergey AL, Vieira N, Abrams S, Edelstein P. Pathophysiology of hypocalciuria in preeclampsia: measurement of intestinal calcium absorption. *Obstet Gynecol*, 1994 , 83 (2): 239-243.
118. Vitorazzi-Stuczinski J, Ramos JG, Martins-Costa S, Vetori D, Brietzke E. Association between environmental temperature and hypertensive disorders in primiparae. *Hypertension in Pregnancy* 2000, 19(1), 100.
119. Villar J, Gulmezoglu A, Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53 (9): 575-85.
120. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P, Marsal K. Uterine and umbilical artery velocimetry in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (6): 614-9.
121. Van Beek E, Peeters LLH. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53 (4): 233-9.
122. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker J, Roberts J, Thadani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (5 Pt 1): 757-762.
123. Yallampalli C, Garfield R. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (5): 1316-1320.
124. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-

eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9 (5): 330-8.

125. Zuspan F, Samuels P. Preventing preeclampsia. *N Engl J Med* 1993; 329 (17):1265-1266.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo estudar as diferenças no conteúdo de cálcio da dieta de pacientes normotensas e portadoras de hipertensão na gravidez e pré-eclâmpsia, sob os seguintes aspectos:

1. Verificar o conteúdo médio de cálcio na dieta das pacientes que apresentaram parto no Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
2. Avaliar a associação entre dieta pobre em cálcio e pré-eclâmpsia.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

3.1 Resumo

Estudos em animais e em humanos sugerem a existência de uma relação inversa entre o conteúdo de cálcio da dieta e a incidência de hipertensão arterial na gravidez e pré-eclâmpsia. O objetivo do presente estudo foi comparar o conteúdo de cálcio da dieta de pacientes normotensas com o de portadoras de pré-eclâmpsia.

Foi realizado um estudo transversal envolvendo todas as pacientes que apresentaram nascimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 1º de julho a 5 de outubro de 2000.

Foram estudadas 1092 pacientes, sendo que 86,9% eram normotensas, 3,2% eram portadoras de hipertensão crônica, 3,4% tinham hipertensão transitória, 4,9% tinham pré-eclâmpsia leve e 1,5% tinham pré-eclâmpsia grave.

O conteúdo médio de cálcio na dieta na população estudada foi de 1038,5 mg, com intervalo de confiança (IC) de 95% de 1005,0 a 1072,0 mg. A ingestão média de cálcio no grupo das normotensas foi de 1057,0 mg com desvio-padrão de 556,6 mg e IC de 95% de 1020,9 a 1093,2 mg. Estes valores para as hipertensas crônicas foram de 962,8 mg, 521,6 mg e IC de 95% de 780,8 a 1144,8 mg. Nas portadoras de HAS transitória, a ingestão média de cálcio foi de 963,1 mg com desvio-padrão de 499,2 mg e IC de 95% de 794,2 mg a 1132,0 mg. Nas pacientes com pré-eclâmpsia leve, a média da ingestão de cálcio foi de 902,2 mg com desvio-padrão de 565,0 mg, com IC de 95% de 744,9 a 1059,5 mg. Nas com pré-eclâmpsia grave, estes valores são de 755,0 mg, 385,1 mg e IC de 95% de 549,8 a 960,2 mg.

A partir dos resultados encontrados, pode-se concluir que portadoras de pré-eclâmpsia, especialmente nas que a doença é grave, o conteúdo de cálcio na dieta é menor do que nas normotensas.

Palavras chaves: pré-eclâmpsia, hipertensão arterial, cálcio, dieta, gestação de alto risco.

3.2 Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) na gravidez é uma importante causa de morte materna na maioria dos países, representando também significativas morbidade e mortalidade perinatais.(1)

A relação inversa entre os níveis de cálcio e a hipertensão é procedente de estudos experimentais em animais e observacionais em humanos.

Os estudos em animais de Prada (2) e Belizan (3) encontraram associação entre dieta pobre em cálcio e hipocalcemia, hipertensão arterial, aumento da resistência vascular sistêmica e uterina, proteinúria, reduções no débito cardíaco, peso fetal no nascimento e alterações renais compatíveis com pré-eclâmpsia.

A ingestão de diferentes dietas tem sido citada com freqüência como uma explicação para diferenças regionais, étnicas e interculturais na incidência de pré-eclâmpsia. Os primeiros estudos epidemiológicos realizados neste sentido, no início dos anos 80, descreveram uma relação inversa entre ingestão de cálcio e hipertensão na gestação e pré-eclâmpsia e sugeriram que esta seria uma associação causal. (4,5) Esta hipótese foi baseada na observação de que uma população de descendência indígena na Guatemala, que tinha a tradição de embeber o milho em cal antes de comê-lo, tinha uma incidência muito baixa de eclâmpsia. Relatos de outras partes do mundo confirmaram esta associação. A importância desta observação sugere que a baixa ingestão de cálcio durante a gestação poderia ser um fator de risco para pré-eclâmpsia. (6,7)

Em 2001, Morris e colaboradores (8) publicaram um estudo de coorte envolvendo as pacientes do CPEP (*Calcium for Preeclampsia Prevention*), publicado por Levine em 1997. As pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram uma ingestão média de cálcio de significativamente menor que a das portadoras de HAS sem pré-eclâmpsia e normotensas.

Quanto à suplementação de cálcio para a prevenção de pré-eclâmpsia, até o momento, existe considerável controvérsia a respeito de sua eficácia. Até o momento, existem 17 ensaios clínicos randomizados estudando o efeito da suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia. (5) Quando reunidos em uma metanálise, estes estudos mostram uma redução na incidência de pré-eclâmpsia. Para gestantes com idade acima de 20 anos a *OR* ficou em 0,64 com IC 95% de 0,43 a 0,95. Já em pacientes com menos de 20 anos, a *OR* foi de 0,21 com IC 95% de 0,11 a 0,38, o que seria o resultado esperado, visto que o risco basal a que essas pacientes estão submetidas é reconhecidamente maior. Porém, o maior estudo comparando a suplementação de cálcio com placebo não mostrou diferença significativa. (9)

É importante ressaltar que, a dose de cálcio utilizada na suplementação (1,5 a 2,0 g/ dia) pode ser facilmente adquirida com aconselhamento dietético. Não existem estudos até o momento utilizando a dieta como fonte de cálcio. Questiona-se, porém, se esta abordagem não seria, inclusive, de eficácia superior à suplementação, visto que outros nutrientes associados a uma dieta rica em cálcio poderiam ter efeitos adicionais na redução da pressão.(5) Além disso, embora seja uma medida lógica estudar o conteúdo basal de cálcio da dieta na população antes de iniciar estudos de suplementação o mesmo não foi feito na maioria dos estudos publicados.

3.3 Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo transversal envolvendo pacientes com idade gestacional maior que 20 semanas e peso fetal maior que 500 gramas que apresentaram parto normal ou cesariana no período de 1º de julho a 5 de outubro de 2000, no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O objetivo do estudo foi determinar se as pacientes portadoras de HAS e pré-eclâmpsia têm uma dieta mais pobre em cálcio quando comparadas a pacientes normotensas.

O fator em estudo foi o conteúdo de cálcio na dieta. O mesmo foi obtido a partir de um inquérito alimentar realizado no dia seguinte ao do nascimento, após obtenção de consentimento informado. As pacientes eram orientadas a descrever a totalidade dos alimentos consumidos durante um dia inteiro típico do período de gravidez. O conteúdo de cálcio dos diferentes alimentos era calculado a partir da Tabela de Composição Química dos Alimentos. O questionário era aplicado por uma estudante de medicina treinada para a função e que desconhecia a ocorrência ou não do desfecho.

O desfecho foi a ocorrência ou não de HAS crônica, pré-eclâmpsia leve ou grave e HAS transitória. O diagnóstico dos diferentes tipos de HAS na gravidez foi feito utilizando-se os critérios do *U. S. National Group on Hypertension in Pregnancy*.

Foram excluídas as pacientes que realizaram suplementação de cálcio ou de multivitamínicos contendo cálcio.

Foi realizada revisão do prontuário para verificação dos dados referentes a aspectos demográficos, dados do nascimento e do recém-nascido e ocorrência do desfecho por um investigador que desconhecia a quantidade diária de cálcio ingerida pela paciente.

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, raça, procedência, paridade, história familiar (mãe ou irmã com HAS na gravidez), tabagismo, primipaternidade, gemelaridade, antecedentes mórbidos, índice de massa corporal (IMC), idade gestacional no nascimento, peso do RN, RN PIG, AIG ou GIG, índice de Apgar, presença de líquido amniótico meconial, sofrimento fetal agudo, ocorrência de DPP e via de parto.

A amostra foi estimada em 920 pacientes, considerando-se a prevalência de HAS na gravidez em 10%, poder de 80% e erro α em 5%.

Os dados foram digitados no banco de dados do programa EPI-INFO, posteriormente sendo transferidos para o SPSS. Foi aplicada ANOVA para as diferenças do conteúdo de cálcio entre os diferentes grupos. Foram aplicados os testes de chi-quadrado e teste T para a análise das variáveis estudadas.

A identidade das pacientes não foi revelada. Foram respeitados os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, justiça, confiabilidade, privacidade e veracidade. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.4 Resultados

Durante o período estudado, 1092 pacientes apresentaram nascimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídas do estudo 16 pacientes devido ao uso de suplementação de multivitamínicos contendo cálcio, 8 foram perdidas por terem se recusado a participar, 2 por apresentarem transtornos psiquiátricos graves, sendo conduzidas à unidade psiquiátrica após o parto, 2 por serem transferidas para o Centro de Tratamento Intensivo e 12 por não terem sido localizadas no leito. Uma das pacientes transferidas para Centro de Tratamento Intensivo era portadora de broncopneumonia com insuficiência respiratória e a outra apresentava cetoacidose diabética. Nenhuma delas apresentava hipertensão arterial sistêmica. Foram efetivamente estudadas 1052 pacientes.

As características da população estudada estão sumarizadas na Tabela 1. Das 1052 pacientes estudadas, 914 (86,9%) eram normotensas, 34 (3,2%) eram hipertensas crônicas, 36 (3,4%) tinham HAS transitória e 68 (6,4%) eram portadoras de pré-eclâmpsia, sendo que em 52 (4,9%) a doença era leve e em 16, grave (1,5%).

A idade média das pacientes estudadas foi de 23,4 anos, sendo semelhante entre os grupos. 18,3% das pacientes eram negras, 80% eram casadas ou tinham companheiro (coabitação), e 35,5% eram primigestas. Dezoito por cento tinham um ou mais abortos prévios. 27% eram tabagistas. Das com, no mínimo, uma gestação prévia, a taxa de primipaternidade era de 8,2%. O percentual de gestação múltipla foi 1,4%. O IMC das pacientes estudadas foi, em média, 28,5. O número médio de consultas pré-natal foi de 5,9.

98,2% dos fetos nasceram vivos e 1,8%, mortos. A idade gestacional média no nascimento foi de 38,6 semanas, sendo que no grupo das portadoras de pré-eclâmpsia grave foi de 34,7 semanas. A incidência de recém-nascidos PIG foi de 10 %, sendo este achado mais comum entre portadoras de pré-eclâmpsia leve (22,6%) e grave (26,7%). O peso médio de nascimento foi de 3153 gramas. Nas portadoras de pré-eclâmpsia grave o peso médio foi de 2106 gramas.

A incidência de cesariana foi de 28,4%, sendo de 45,3% nas portadoras de pré-eclâmpsia leve e 56,3% nas portadoras de pré-eclâmpsia grave. O líquido amniótico meconial ocorreu em 8,3% e o sofrimento fetal agudo em 12,6%. O DPP ocorreu em 3,3% e esteve presente em 12,5% das pacientes portadoras de pré-eclâmpsia grave.

O conteúdo médio de cálcio na dieta na população estudada foi de 1038,5 mg, com intervalo de confiança de 95% de 1005,0 a 1072,0 mg. A ingestão média de cálcio no grupo das normotensas foi de 1057 mg com desvio-padrão de 556,6 mg e IC de 95% de 1020,9 a 1093,2 mg. Estes valores para as hipertensas crônicas foram de 962,8 mg, 521,6 mg e IC de 95% de 780,8 a 1144,8 mg. Nas portadoras de HAS transitória, a ingestão média de cálcio foi de 963,1 mg com desvio-padrão de 499,2 mg e IC de 95% de 794,2 mg a 1132,0 mg. Nas pacientes com pré-eclâmpsia leve a média da ingestão de cálcio foi de 902,2 mg com desvio-padrão de 565,0 mg, com IC de 95% de 744,9 a 1059,5 mg. Nas com pré-eclâmpsia grave, estes valores são de 755,0 mg, 385,1 mg e IC de 95% de 549,8 a 960,2 mg. (Tabela 2)

A mediana do conteúdo de cálcio na população estudada foi de 953 mg, com o valor mínimo de 88 mg e o máximo de 4177 mg. O primeiro quartil foi do valor mínimo até 681 mg. O segundo quartil foi deste valor até a mediana. O terceiro quartil foi da mediana até 1340 mg. O quarto quartil foi deste valor até o máximo. Na tabela 3 está descrito o número de pacientes de cada grupo que apresentam a ingestão de cálcio em cada quartil.

Verificou-se que houve diferença significativa na distribuição entre os quartis entre as pacientes normotensas e com pré-eclâmpsia grave (P de 0,018). Entre as normotensas foi encontrado um número semelhante de pacientes em cada quartil. Já nas portadoras de PEG, 87,6% das pacientes encontravam-se nos dois quartis mais baixos. Quando comparou-se a distribuição percentilica entre as portadoras de pré-eclâmpsia grave e as demais pacientes em estudo, também foi encontrada diferença significativa. (P de 0,023).

Reunindo-se as portadoras de pré-eclâmpsia (leve ou grave) e comparando-as com as demais, a diferença também foi estatisticamente significativa, conforme demonstrado na Tabela 4. 66,7% das portadoras de pré-eclâmpsia leve ou grave estavam nos dois primeiros quartis, enquanto 50,1% das demais estavam nessa situação. (P de 0,024)

Quanto a possíveis fatores de confusão foram encontrados os resultados descritos a seguir. Entre as portadoras de pré-eclâmpsia grave, 50% eram primigestas, enquanto 35, 3% das normotensas o eram. A *OR* encontrada foi de 1,83 (IC de 95% de 0,68 a 4,93). Entre portadoras de pré-eclâmpsia leve ou grave a taxa de primigestação foi de 37,3%.

Quanto a presença de antecedentes mórbidos de risco para pré-eclâmpsia, 25% das portadoras de pré-eclâmpsia grave os possuíam, comparado com 17% das demais pacientes. A *OR* obtida foi de 1,62 (IC de 95% de 0,57 a 5,09). Se forem consideradas as portadoras de pré-eclâmpsia leve ou grave, a presença de antecedentes mórbidos ocorreu em 29,9% das pacientes, comparado a 16,3% das não portadoras de pré-eclâmpsia. A *OR* assim obtida foi de 2,18 (IC de 95% de 1,26 a 3,79). (P=0,04)

A ocorrência de um ou mais abortos prévios, raça negra, estado marital, IMC e gestação gemelar não alteraram o risco para pré-eclâmpsia no presente estudo.

A história familiar (mãe ou irmã com pré-eclâmpsia) foi associada a aumento do risco para pré-eclâmpsia grave (P<0,001). Porém, não houve diferença no conteúdo de cálcio ingerido entre as portadoras e as não portadoras de história familiar de pré-eclâmpsia, conforme demonstrado na Tabela 7. Sendo assim, a história familiar não foi considerada um fator de confusão.

3.5. Discussão

A incidência encontrada de transtornos hipertensivos em geral foi de 13,1%. Havia 6,4% de portadoras de pré-eclâmpsia, sendo 4,9% de pré-eclâmpsias leves e 1,5% de pré-eclâmpsias graves. A incidência desses distúrbios foi superior a de 7,5% encontrada por Gaio e colaboradores entre mulheres brasileiras com mais de 20 anos.(10) Isto provavelmente ocorreu devido ao fato do hospital em que ocorreu o estudo ser referência na região para o tratamento de transtornos hipertensivos na gravidez.

Quanto aos fatores de risco encontrados como sendo significativamente associados à pré-eclâmpsia (antecedentes mórbitos) e à pré-eclâmpsia grave (história familiar), os resultados foram superponíveis aos já descritos anteriormente pela literatura. A primigestação foi associada à pré-eclâmpsia, mas os resultados não foram estatisticamente significativos, o que possivelmente ocorreu por um tamanho de amostra insuficiente para demonstrar esse efeito.

Em relação ao tabagismo, o efeito protetor não significativo encontrado pelo estudo foi semelhante aos achados anteriores de Klonoff-Cohen (11) e Cnattingus (12).

A ingestão média de cálcio na população estudada foi semelhante a descrita por Morris (2001) na população americana. Este autor descreveu um conteúdo médio de 1125 mg de cálcio na dieta de pacientes normotensas.

A avaliação do conteúdo de cálcio na dieta apresenta grande dificuldade. Devido ao fato dos níveis séricos desse íon serem mantidos em faixas muito constantes, a calcemia está longe de refletir adequadamente a ingestão de cálcio. A calciúria, por outro lado, é afetada pela presença do desfecho em estudo. Somente métodos de inquéritos alimentares poderiam ser usados para testar a hipótese pesquisada. Os inquéritos poderiam ser feitos de forma prospectiva ou retrospectiva. Optou-se por utilizar a forma retrospectiva devido ao grande número de pacientes estudadas.

Os conteúdos médios de cálcio da dieta encontrados pelo estudo foram semelhantes aos descritos de Morris (8), cerca de 1000 mg/ dia, com taxas ligeiramente menores nas portadoras de pré-eclâmpsia.

As diferenças encontradas no conteúdo da dieta entre portadoras de pré-eclâmpsia grave e normotensas foram de pequena magnitude (302 mg). Esta diferença equivale ao conteúdo de cálcio presente em pouco mais de um copo de leite. A partir desse achado podemos presumir que o aconselhamento dietético facilmente suprimiria as diferenças encontradas. As diferenças encontradas são de magnitude muito menor que as doses rotineiramente utilizadas na suplementação de cálcio para prevenção de pré-eclâmpsia (1,5 a 2,0 gramas/ dia).

Não existem estudos até o momento utilizando a dieta como fonte de cálcio. Questiona-se, porém, se esta abordagem não seria, inclusive, de eficácia superior à suplementação, visto que outros nutrientes associados a uma dieta rica em cálcio poderiam ter efeitos adicionais na redução da pressão.(5) Além disso, elimina-se o inconveniente de que a mulher tenha que ingerir 3 ou 4 cápsulas grandes diariamente e o risco teórico de cálculo renal.(6) Estudos com modificações dietéticas, porém são mais difíceis de serem realizados do que os com suplementação por meio de comprimidos. Isto ocorre porque o uso de comprimidos permite a confecção de um placebo similar e a avaliação da aderência ao tratamento é mais simples.(6)

Os resultados desse estudo subsidiam a realização de trabalhos prospectivos, inclusive ensaios clínicos envolvendo pacientes com ingesta pobre em cálcio, visto que as mesmas possuem maior risco de apresentarem pré-eclâmpsia, especialmente do tipo grave.

Outra particularidade a ser considerada na instituição de qualquer estratégia preventiva é a existência de categorias de risco diferenciadas. A abordagem preventiva tende a ser mais eficaz para mulheres em maior risco para a doença.(1) Este estudo subsidia a realização de um ensaio clínico randomizado envolvendo apenas pacientes com baixa ingesta para a prevenção de pré-eclâmpsia.

Tabela 1. Características da população em estudo.

	Normotensas (n=914)	HAS crônica (N=34)	HAS transitória (N=36)	Pré-eclâmpsia leve (N=52)	Pré-eclâmpsia grave (N=16)	Total (N=1052)
Idade média (anos)	25,2	29,9	26,1	28,1	23,3	23,4 *
Raça negra	19%	17,6%	5,6%	5,6%	13,5%	18,3%
Casadas ou solteiras com companheiro	79,1%	94,1%	86,1%	84,6%	73,3%	80,0%
Primigestação	35,5%	23,5%	44,4%	32,7%	50%	35,5%
Aborto prévio	18,4%	17,6%	16,7%	25%	18,7%	18,7%
História familiar	4,7%	23,9%	2,8 %	3,8%	35,7%	5,1% *
Tabagismo	28,1%	17,6%	23,5%	21,2%	12,5%	27%
Primipaternidade	8,5%	0%	0%	12%	12,%	8,2%
Gemelaridade	1,5%	0%	0%	1,9%	0%	1,4%
IMC	28,1	34,5	30,1	30,0	29,6	28,5
Antecedentes de risco	14,7%	61,8%	13,9%%	32,7%	25%	17,2%*
Vitalidade	98%	100%	100%	100%	87,5%	98,2%
Consultas pré-natal	5,8	6,9	6,8	6,2	4,6	5,9
Idade gestacional	38,6	38,8	39	38	34,7	38,6
DPP	3,3%	0%	0%	5,7%	12,5%	3,3%
SFA	10,6%	35,3%	22,2%	24,5%	12,5%	12,6%

Mecônio	8,3%	14,7%	5,6%	7,5%	12,5%	8,3%
Cesariana	27,7%	52,9%	36,1%	45,3%	56,3%	28,4%
PIG	9,7%	8%	0%	22,6%	26,7%	10%
Apgar no 5 ^o minuto	9,3	9,1	9,3	9,3	8,6	9,3
Peso do RN(g)	3158	3491	3353	3012	2106	3153
Total	86,9%	3,2%	3,4%	4,9%	1,5%	100%

* P<0,05.

Tabela 2. Ingestão média de cálcio nos grupos.

	Média (mg)	Desvio-padrão	IC 95% (mg)
Normotensas	1057,0	556,6	1020,9- 1093,2
HAS crônica	962,8	521,6	780,8- 1144,8
HAS transitória	963,1	499,2	794,2- 1132,0
Pré-eclâmpsia leve	902,2	565,0	744,9-1059,5
Pré-eclâmpsia grave	755,0	385,1	549,8- 960,2
Total	1038,5	553,6	1005,0- 1072,0

P= 0,031

Tabela 3. Distribuição das pacientes de cada grupo de acordo com o quartil em que se encontra sua ingesta de cálcio.

	Normotensas	HAS crônica	HAS transitória	PEL	PEG	Total
1º quartil (<681)	221 (24.,%)	10 (29,4%)	10 (27,8%)	18 (34,6%)	7 (43,8%)	266
2º quartil (681-953)	222 (24,3%)	10 (29,4%)	9 (25.0%)	14 (26,9%)	7 (43,8%)	262
3º quartil (954-1340)	234 (25,6%)	9 (26,5%)	9 (25.0%)	10 (19,2%)	0 (0%)	262
4º quartil (>1341)	237 (25,9%)	5 (14,7%)	8 (22,2%)	10 (19,2%)	2 (12,5%)	262
Total	914 (100%)	34 (100%)	36 (100%)	52 (100%)	16 (100%)	1052

Gráfico 1. Distribuição das pacientes de cada grupo de acordo com o quartil em que se encontra sua ingestão de cálcio.

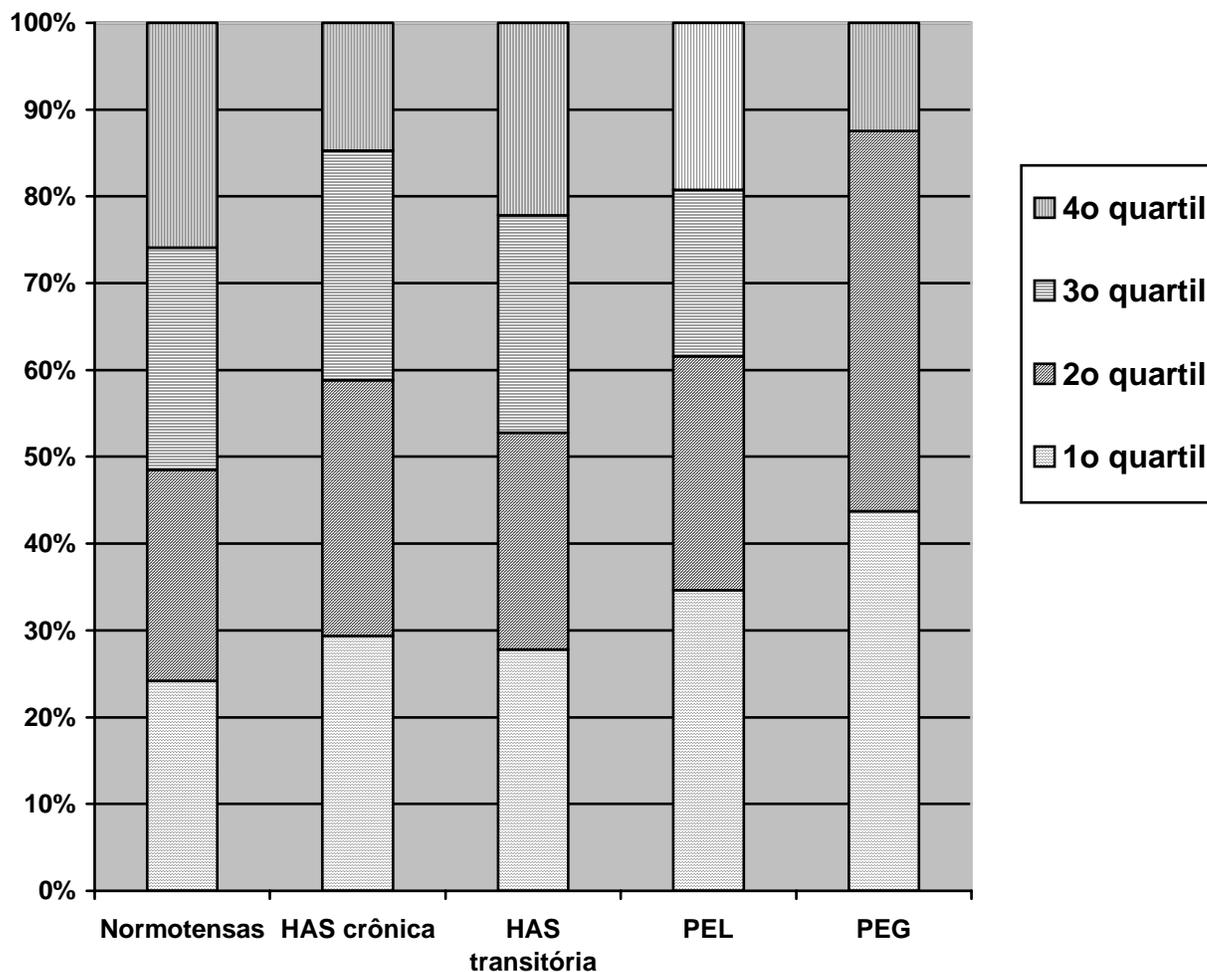


Tabela 4. Comparação entre a distribuição entre os quartis entre portadoras de pré-eclâmpsia e não-portadoras.

	Não portadoras de pré-eclâmpsia	PE leve ou grave	Total
1º quartil (<681 mg)	241 (24,5%)	25 (36,8%)	266 (25,3%)
2º quartil (681 mg-953 mg)	241 (24,5%)	21 (30,9%)	262 (24,9%)
3º quartil (954 mg-1340 mg)	252 (25,6%)	10 (14,7%)	262 (24,9%)
4º quartil (>1341 mg)	250 (25,4%)	12 (17,6%)	262 (24,9%)
Total	984 (93,5%)	68 (6,5%)	1052 (100%)

P=0,024

Tabela 5. Principais fatores de risco para pré-eclâmpsia (leve ou grave), OR encontrada e nível de significância estatística. (comparado com não pré-eclâmpsia)

Fator de risco	OR (IC 95%)	P
Primigestação	1,08 (0,67- 1,74)	0,76
Antecedentes de risco	2,28 (1,39-3,79)	0,001
Raça negra	1,74 (0,35-1,53)	0,49
Sem companheiro	1,18 (0,64- 2,16)	0,59
Mãe ou irmã com PE	2,75 (1,33- 5,69)	0,007
Tabagismo	0,57 (0,31- 1,05)	0,067
Primipaternidade	1,73 (0,70- 4,11)	0,28
Gemelaridade	0,96 (0,14- 6,50)	0,97
Aborto prévio	1,36 (0,79- 2,32)	0,27
IMC	1,75 (0,64- 4,93)	0,23

Tabela 6. Principais fatores de risco para pré-eclâmpsia grave, OR encontrada e nível de significância estatística. (comparado com normotensas).

Fator de risco	OR (IC 95%)	P
Primigestação	1,80 (0,68-4,76)	0,23
Antecedentes de risco	1,91 (0,62-5,83)	0,25
Raça negra	1,01 (0,22-3,9)	0,60
Sem companheiro	0,73 (0,23-2,28)	0,59
Mãe ou irmã com PE	9,80 (3,45-27,79)	0,000
Tabagismo	0,37 (0,08-1,64)	0,16
Primipaternidade	2,37 (0,32-13,35)	0,26
Aborto prévio	1,024 (0,29-3,55)	0,97
IMC	1,91 (0,30- 15,22)	0,68

Tabela 7. Ingestão de cálcio entre pacientes com e sem história familiar de pré-eclâmpsia.

	Ingesta média de cálcio(mg)	IC 95%
Com história familiar	1115,05	964,81-1265,19
Sem história familiar	1056,73	1014,12-1097,80

3.6 Bibliografía:

1. Norwitz, ER et al. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol* 1999, 42 (3): 436-454.
2. Prada JA, Tsang RC, Clark, KE. Hypocalcemia and pregnancy-induced hypertension produced by low-calcium diet. *Hypertension*, 1994, 23 (6) Pt 1: 695-702.
3. Belizan J, Pineda O, Sainz E, Menendez L, Villar J. Rise of blood pressure in calcium-deprived pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141 (2): 163-9.
4. Belizan J, Villar J, Pineda O, Gonzalez A, Sainz E, Garrera G, Sibrian R. Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *JAMA* 1983; 249 (9): 1161-65.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *JAMA* 1996, 275 (14): 1113-1117.
6. Carroli, G et al. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101: 753-758.
7. Sanchez-Ramos L, Biones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol* 1994, 84 (3): 349-353.
8. Morris C, Jacobson S, Anand R, Ewell MG, Haunth JC, Curet LB, Catalano PM, Sibai BM, Levine RJ. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: evidence from a large prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184(4): 643-651.

9. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, 337(2): 69-76.
10. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy : frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20 (3): 269-81.
11. Klonoff-Cohen, H, Edelstein S, Savitz D. Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993, 81 (4): 541-43.
12. Cnatting S, Mills J, Yuen J, Eriksson O, Ros H. The paradoxical effect off smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177 (1): 156-61.

ARTIGO EM INGLÊS

Reported calcium intake is reduced in women with preeclampsia

Hypertension in Pregnancy 2006/ 25 (3): 229-39.

3.1. ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this trial is to investigate the relationship between dietary calcium content and incidence of preeclampsia. Dietary calcium was measured by a dietary interview conducted at the day after delivery. **METHODS:** This is a prospective cross-sectional study involving 1092 patients who delivered at Hospital de Clinicas de Porto Alegre-Brazil. **RESULTS:** The average diet calcium content in the studied population was 1038 mg. The average calcium intake in the normotensive group was 1057 mg, in chronic hypertension group was 962 mg, in transient hypertension group was 963 mg, in mild preeclampsia was 902 mg and in severe preeclampsia was 755 mg. The results of this study show that pregnant women who develop severe preeclampsia have a significant lower diet calcium intake when compared to normotensive women ($P= 0.018$). **CONCLUSION:** The results of the present study can provide the foundations for prospective trials, including randomized clinical trials involving only patients with a lower calcium in their diet.

Key words: preeclampsia, hypertension in pregnancy, calcium, diet, high-risk pregnancy.

3.2 INTRODUCTION

Arterial hypertension in pregnancy is a major cause of maternal death in many countries, contributing to significant perinatal morbidity and mortality.(1)

Studies in animals and in human beings have found an inverse association between diet calcium content and arterial hypertension

Prada (2) and Belizan (3) found an association between low calcium intake and hypocalcemia, arterial hypertension, increase in vascular and uterine resistance, proteinuria, reduced cardiac output, reduced fetal weight at birth, and renal changes compatible with preeclampsia.

Dietary differences are part of the explanation to regional, ethnic and intercultural differences in incidence of preeclampsia. Earlier epidemiological studies, in the beginning of the 1980's, described an inverse relation between calcium intake and hypertension in pregnancy, suggesting that association was cause-effect. (4,5) This hypothesis was based on the observation of a native population in Guatemala. These people traditionally stocked corn in a calcarian substance before using it and had very low incidence of eclampsia. There were similar observations along this line other parts of the world. These observations are important because low intake of calcium during pregnancy might be a risk factor for the development of preeclampsia. (6,7)

In 2001, Morris and collaborators (8) published a cohort study with patients enrolled in CPEP (*Calcium for Preeclampsia Prevention*), published by Levine in 1997. Patients with preeclampsia had an average calcium intake significantly lower than the women with nonproteinuric hypertension and normotensive women.

There is considerable controversy about the efficacy of calcium supplementation in the prevention of preeclampsia. To date, there are 17 randomised trials analyzing calcium supplementation in the prevention of preeclampsia (5). When summarized in a meta-analysis,

these studies show a reduction in the incidence of preeclampsia. In women older than 20, the OR was 0.64 with 95%CI from 0.43 to 0.95. In women aged below 20, the OR was 0.21 with 95%CI from 0.11 to 0.38, which is an expected result, since these women's baseline risk is high. On the other hand, the biggest trial comparing placebo and calcium supplementation did not find a significant difference in the incidence of preeclampsia. (9)

It is noteworthy that supplemental doses of calcium (1.5 to 2.0 grams per day) could be easily achieved following dietary counselling. There are currently no available studies regarding dietary calcium supplementation. One can hypothesize that this approach would be superior to pharmacological supplementation, since other nutrients associated to a high-calcium diet could show additional effects in reducing tension (5) In addition to that, it is a rational measure to study the baseline diet calcium content in a population before starting supplementation studies. This was not done in most of the studies published so far.

3.3. PATIENTS AND METHODS

A cross-sectional study was undertaken, involving patients with gestational age above 20 weeks and fetal weight above 500 grams, following vaginal delivery or cesarean section between July 1 and October 5 2000 at Obstetric Center of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

The purpose of the study was to determine whether patients with arterial hypertension and preeclampsia had a lower calcium intake as compared to normotensive patients.

The factor in study was diet calcium content. It was measured by a dietary interview which took place in the day following delivery, after informed consent was obtained. Patients were instructed to describe the totality of food consumed in atypical full day during pregnancy. Calcium contents of different kinds of food were calculated from the Table of Chemical Composition of Food. The questionnaire was taken by a medical student trained for this task who was blind to the outcome.

The outcome was the occurrence of chronic hypertension, mild preeclampsia, severe preeclampsia or transient hypertension. For the diagnosis of pregnancy-related hypertensive disorders, the study considered the classification according to the report by *U. S. National Group on Hypertension in Pregnancy*.

Patients who received calcium supplementation or multivitamin supplementation containing calcium were excluded from the study.

Demographic data, delivery conditions and outcomes have been obtained from the patients' records. This task was carried out by an investigator who was blind to the diet calcium content.

The following variables were studied: age, skin color, parity, family history (mother or sister with a history of hypertension in pregnancy), smoking habits, first paternity, multiple pregnancy, medical history, number of prenatal visits, body mass index (BMI), gestational age at delivery, delivery weight, intra-uterine growth restriction, Apgar scores, presence of meconium, fetal distress, abruption placentae and occurrence of cesarean section.

The estimated sample was 920 patients; taking under consideration the prevalence of hypertension in pregnancy at 10%, power at 80%, and α error at 5%.

Data were organized applying EPI-INFO 6.0 program, and were afterwards converted to SPSS. ANOVA was applied to the differences of calcium content of distinct groups. Chi-squared and T test have been applied to the analysis of studied variables.

The identity of patients was not revealed, and professional secrecy was kept. Bioethical principles of autonomy, beneficence, not maleficence, justice, privacy and veracity were respected. Both the Scientific Commission and Commissions of Ethics and Research on Health of Hospital de Clinicas de Porto Alegre approved the present study.

3.4. RESULTS

During the study period 1092 patients delivered at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Sixteen patients were excluded due the use of multivitamin supplementation containing calcium, 8 denied consent to participate, 2 were excluded due severe psychiatric disorder, 2 because they moved to Intensive Care Center presented bronchopneumonia with respiratory insufficiency, and other had diabetic ketoacidosis. None of them had systemic arterial hypertension. Eventually, 1052 patients were effectively studied.

Demographic characteristics of studied population are summarized in Table 1. Among the 1052 studied patients, 914 were normotensive, 34 were chronic hypertensive, 36 had transient hypertension, and 68 had preeclampsia. In this last group, 52 had a mild form of the disease, and 16 a serious one.

Mean age was 23.4 years, and it was similar in all groups. 18.3% of the patients were black, 80% were married or live with a partner, and 35.5% were in their first pregnancy. 18% had one or more previous miscarriages/terminations. 27% were smokers. Among patients with at least one previous pregnancy, the percentage of primipaternity was 8.2%. The percentage of multiple pregnancies was 1.4%. The average BMI was 28.5. The average number of prenatal visits was 5.9.

98,2% of the fetus were borned alive and 1.8% were stillbirth. The average gestational age at childbirth was 38.6 weeks while patients with severe preeclampsia it was 34.7 weeks. The incidence of fetal growth restriction was 10%. This finding was more common among presenting mild preeclampsia (22.6%) and severe preeclampsia (26.7%). The average birth weight was 3153 grams. Patients with severe preeclampsia showed an average weight was 2106 grams.

Cesarean section rate was 28.4%, reaching 45.3% among patients presenting mild preeclampsia and 56.3% in those with severe preeclampsia. Meconium-stained amniotic fluid occurred in 8.3% and acute fetal distress in 12.6%. Abruptio placentae occurred in 3.3% and in 12.5% of patients presenting severe preeclampsia.

The average diet calcium content of the studied population was 1038.5 mg, with a 95% confidence interval (95% CI) from 1005.0 to 1072.0 mg. The average calcium ingestion in the group of normotensive patients was 1057 mg, with a standard deviation of 556.6 mg and 95% CI from 1020.9 mg to 1093.2 mg. The corresponding values for chronic hypertensive patients were 962.8 mg and 521.6 mg and 95% CI from 780.8 to 1144.8 mg. Among patients with transitory hypertension, the average ingestion of calcium was 963.1 mg, with a standard deviation of 499.2 mg and 95% CI from 794.2 mg to 1132.0 mg. Among patients with mild preeclampsia the average ingestion of calcium was 902.2 mg, with standard deviation of 565.0 mg, with 95% CI from 744.9 to 1059.5 mg. Among patients with severe preeclampsia, the corresponding values were 755.0 mg, 385.1 mg and 95% CI from 549.8 to 960.2 mg. (Table 2)

The median daily calcium intake was 953 mg, with a minimum value of 88 mg and a maximum of 4177 mg. The first quartile ranged from the minimum to 681 mg. The second quartile was from 681 mg to 953 mg (median). The third quartile was from the median up to 1340 mg. The fourth quartile was from that value to the maximum. The frequency distribution in each quartile is described in Table 3.

A significant difference in the distribution of quartiles was found in normotensive patients and in patients presenting severe preeclampsia ($P = 0.018$). Among normotensive patients we found a similar number of cases in all quartiles. In patients with severe preeclampsia, 87.6% were in the lowest two quartiles. A significant difference ($P= 0.023$) was also found when we compared patients presenting severe preeclampsia with the global sample.

Putting together patients having preeclampsia (mild or severe) and comparing them with all other patients, the difference was also statistically significant, as shown in Table 4. 66.7% of patients presenting mild or severe preeclampsia were in the first two quartiles, while in others this figure was 50.1% ($P= 0.0024$)

When possible confounders were analysed, the results were as follows: in patients with severe preeclampsia, 50% were in their first pregnancy, in normotensive patients 35.3%. An odds ratio of 1.83 (95% CI 0.68 to 4.93) was found. Among patients presenting mild or severe preeclampsia the percentage of first pregnancy was 37.3%.

The frequency of morbid antecedents to preeclampsia was 25% among patients with severe preeclampsia and 17% among others patients. The obtained OR to morbid antecedents was 1.62 (95% IC from 0.57 to 5.09). Among patients with mild or severe preeclampsia, there are morbid antecedents in 29.9% as compared to 16.3% among the others patients. The obtained OR was 2.18 (95% CI from 1.26 to 3.79). (P= 0.04)

The occurrence of one or more miscarriage\terminations, black skin color, cohabitation, BMI and multiple pregnancy was not associated to the occurrence of preeclampsia at this study.

A positive family history (mother or sister with hypertension in pregnancy) was associated with a higher risk to severe preeclampsia (P<0.001). Otherwise, there were not significant differences in diet calcium content in patients with and without family history (Table 7). Therefore, family history was not considered to be confounder.

3.5 DISCUSSION

The frequency of hypertensive diseases was 13.1%. There were 6.4% of women with preeclampsia, 4.9% with mild preeclampsia and 1.5% with severe preeclampsia. The frequency of hypertensive diseases were higher than the described by Gaio and collaborators. These authors found a frequency of 7.5% among Brazilian women older than 20. The observed prevalence in our study was higher, probably because our hospital is a referral center for hypertensive diseases in pregnancy.

The risk factor significantly associated to preeclampsia was medical history. The risk factor significantly associated to severe preeclampsia was familiar history. These results were in agreement with those described in the literature. First pregnancy was associated with preeclampsia, but this association was not statistically significant. Possibly the sample size was not large enough to demonstrate this effect.

Regarding smoking habits, the trend towards a protective effect found in the present study was similar to previous descriptions by Klonoff-Cohen (11) e Cnatingus (12).

Evaluation of diet calcium content poses great difficulty. Calcemia does not reflect the dietary ingredients, because serum levels of this ion are nearly constant. On the other hand, calciuria is affected by the studied outcome (preeclampsia). Only nutritional interviews were available to test the hypothesis. Nutritional interviews can be done prospectively or retrospectively. We choose the latter due to the large number of patients included in the study.

The mean diet calcium content found in this study was similar to that described by Morris (8), about 1000 mg/ day, with slightly lower values for women with preeclampsia.

The differences in diet calcium content in normotensive women and in women with severe preeclampsia were mild (302 mg). This difference equals the calcium content in a little more than a glass of milk. Based on this finding, we may assume that dietary counseling could easily suppress the differences observed. The magnitude of the observed differences is lower than usual dose of calcium used in supplementation for prevention of preeclampsia. (1.5 to 2.0 grams/ day).

There are no studies on increment of diet calcium as source of supplementation. One can hypothesize that this approach would be even more efficient than pharmacological supplementation, since other nutrients associated to high calcium intake could have additional effects in reducing tension. (5) Furthermore, the inconvenience of taking 3 or 4 large tablets daily would be eliminated. Likewise, the theoretical risk of renal stone is also eliminated (6). Studies with dietary manipulation are more difficult to be conducted than studies using pills. It is because the use of pills allows the use of placebo as a control and evaluation of adherence to treatment is simpler. (6)

When a prevention strategy is designed, different risk categories should be established. A preventive approach would perform better in women at higher risk (1). The results of the present study can provide the foundations for prospective trials, including randomized clinical trials involving patients with low content of calcium in their diets. These patients are at high risk of suffering preeclampsia, especially its severe form.

Table 1. Characteristics of studied population.

	Normotensive (n=914)	Chronic hypertension(N=34)	Transitory hypertension (N=36)	Mild preeclampsia (N=52)	Severe preeclampsia (N=16)	Total (N=1052)
Age	25.2	29.9	26.1	28.1	23.3	23.4
Black	19%	17.6%	5.6%	5.6%	13.5%	18.3%
Married	79.1%	94.1%	86.1%	84.6%	73.3%	80.0%
First pregnancy	35.5%	23.5%	44.4%	32.7%	50%	35.5%
Previous miscarriage/abortion	18.4%	17.6%	16.7%	25%	18.7%	18.7%
Family history	4.7%				35.7%	
Smoking habits	28.1%	17.6%	23.5%	21.2%	12.5%	27%
First paternity	8.5%	0%	0%	12%	12.5%	8.2%
Multiple pregnancy	1.5%	0%	0%	1.9%	0%	1.4%
BMI	28.1	34.5	30.1	30.0	29.6	28.5
Risk antecedents						
Vitality	98%	100%	100%	100%	87.5%	98.2%
Antenatal visits	5.8	6.9	6.8	6.2	4.6	5.9
Gestational age	38.6	38.8	39	38	34.7	38.6
Abruptio placentae	3.3%	0%	0%	5.7%	12.5%	3.3%
Fetal distress	10.6%	35.3%	22.2%	24.5%	12.5%	12.6%
Meconium	8.3%	14.7%	5.6%	7.5%	12.5%	8.3%
Cesarean section	27.7%	52.9%	36.1%	45.3%	56.3%	28.4%
IUGR	9.7%	8%	0%	22.6%	26.7%	10%
Apgar score at 5th	9.3	9.1	9.3	9.3	8.6	9.3

minute						
Birth weight	3158	3491	3353	3012	2106	3153
Total	86,9%	3,2%	3,4%	4,9%	1,5%	100%

* P < 0.05

Table 2. Mean diet calcium in different groups.

	Medium (mg)	Standart desviation	CI 95% (mg)
Normotensive	1057.0	556.6	1020.9- 1093.2
Chronic hypertension	962.8	521.6	780.8- 1144.8
Transitory hypertension	963.1	499.2	794.2- 1132.0
Mild preeclampsia	902.2	565.0	744.9-1059.5
Severe preeclampsia	755.0	385.1	549.8- 960.2
Total	1038.5	553.6	1005.0- 1072.0

P= 0.031

Table 3. Patients distribution according with the quartile of the calcium content of diet.

Quartile	Normotensive	Chronic hypertension	Transitory hypertension	Mild preeclampsia	Severe preeclampsia	Total
1 th (<681 mg)	221 (24.2%)	10 (29.4%)	10 (27.8%)	18 (34.6%)	7 (43.8%)	266
2 th (681-953 mg)	222 (24.3%)	10 (29.4%)	9 (25.0%)	14 (26.9%)	7 (43.8%)	262
3 th (954-1340 mg)	234 (25.6%)	9 (26.5%)	9 (25.0%)	10 (19.2%)	0 (0%)	262
4 th (>1341 mg)	237 (25.9%)	5 (14.7%)	8 (22.2%)	10 (19.2%)	2 (12.5%)	262
Total	914 (100%)	34 (100%)	36 (100%)	52 (100%)	16 (100%)	1052

Figure 1. Patient distribution according with the quartile of the calcium content of diet.

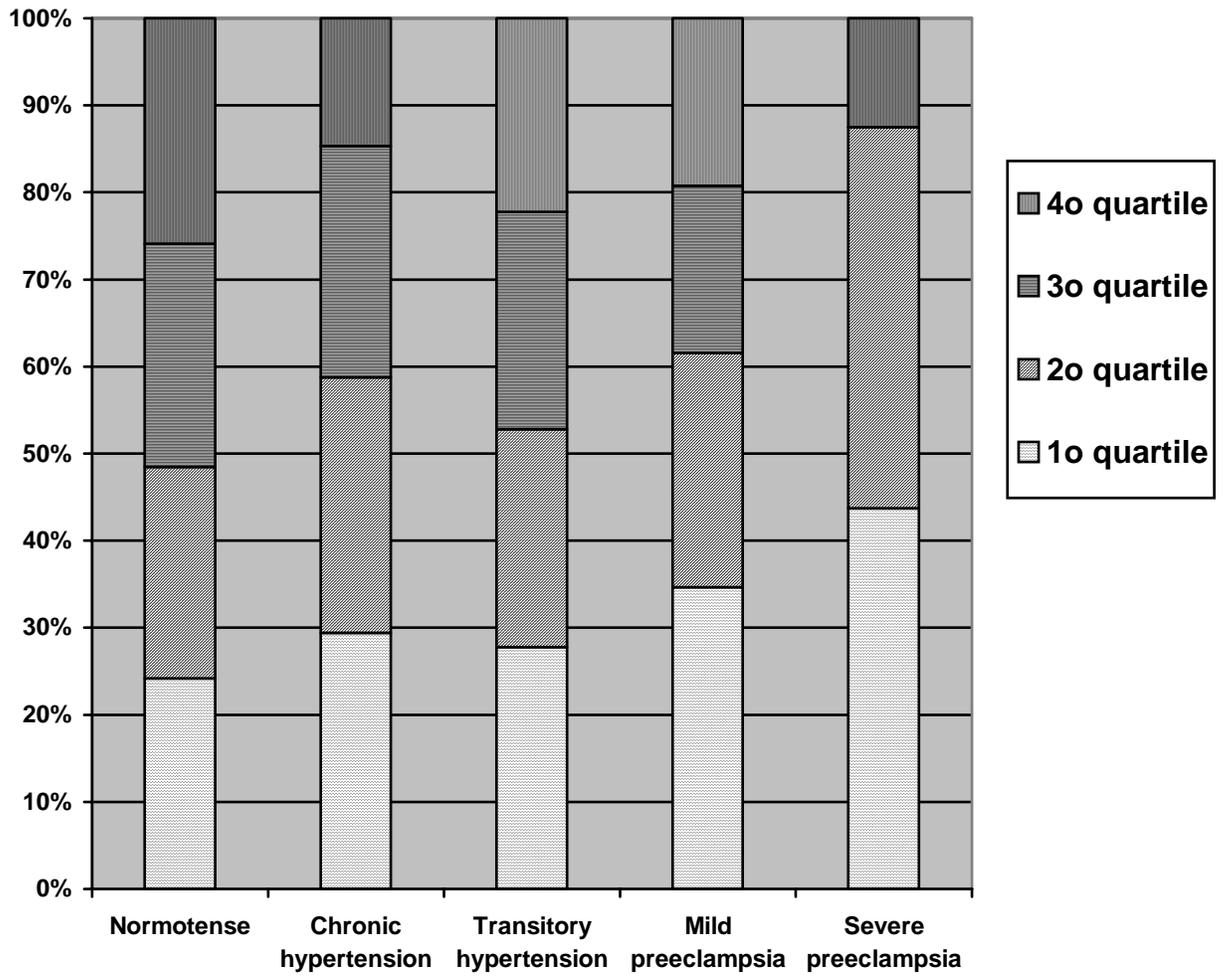


Table 4. Comparison among quartiles of content of calcium in diet.

	Not preeclampsia	Mild or severe preeclampsia	Total
1th quartile (<681 mg)	241 (24.5%)	25 (36.8%)	266 (25.3%)
2th quartile (681 mg-953 mg)	241 (24.5%)	21 (30.9%)	262 (24.9%)
3th quartile (954 mg-1340 mg)	252 (25.6%)	10 (14.7%)	262 (24.9%)
4th quartile (>1341 mg)	250 (25.4%)	12 (17.6%)	262 (24.9%)
Total	984 (93.5%)	68 (6.5%)	1052 (100%)

P=0.024

Table 5. Main risk factors to preeclampsia (mild or severe), OR found and statistic significance.
(comparing with no preeclampsia)

Risk factor	OR (CI 95%)	P
First pregnancy	1.08 (0.67- 1.74)	0.76
Risk antecedent	2.28 (1.39-3.79)	0.001
Black	1.74 (0.35-1.53)	0.49
Sem companheiro	1.18 (0.64- 2.16)	0.59
Mother or sister with PE	2,75 (1.33- 5.69)	0.007
Smoke	0.57 (0.31- 1.05)	0.067
First paternity	1.73 (0.70- 4.11)	0.28
Multiple pregnancy	0.96 (0.14- 6.50)	0.97
Previous miscarriage/abortion	1.36 (0.79- 2.32)	0.27
BMI	1.75 (0,64- 4.93)	0.23

Table 6. Main risk factors to severe preeclampsia, OR found e statistic significance level.
(comparing with normotense).

Risk factors	OR (CI 95%)	P
First pregnancy	1.80 (0.68-4.76)	0.23
Risk antecedents	1.91 (0.62-5.83)	0.25
Black	1.01 (0.22-3.9)	0.60
Sem companheiro	0.73 (0.23-2.28)	0.59
Mother or sister with PE	9.80 (3.45-27.79)	0.000
Smoke	0.37 (0.08-1.64)	0.16
Primipaternity	2.37 (0.32-13.35)	0.26
Previous miscarriage/ abortion	1.024 (0.29-3.55)	0.97
BMI	1,91 (0.30- 15.22)	0.68

Table 7. Calcium content of diet in patients with and without familiar history for preeclampsia.

	Medium content of calcium in diet (mg)	CI 95%
With familiar history	1115.05	964.81-1265.19
Without familiar history	1056.73	1014.12-1097.80

3.6. REFERENCES:

1. Norwitz, ER et al. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol* 1999, 42 (3): 436-454.
2. Prada JA, Tsang RC, Clark, KE. Hypocalcemia and pregnancy-induced hypertension produced by low-calcium diet. *Hypertension*, 1994, 23 (6) Pt 1: 695-702.
3. Belizan J, Pineda O, Sainz E, Menendez L, Villar J. Rise of blood pressure in calcium-deprived pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141 (2): 163-9.
4. Belizan J, Villar J, Pineda O, Gonzalez A, Sainz E, Garrera G, Sibrian R. Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *JAMA* 1983; 249 (9): 1161-65.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *JAMA* 1996, 275 (14): 1113-1117.
6. Carroli, G et al. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101: 753-758.
7. Sanchez-Ramos L, Biones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol* 1994, 84 (3): 349-353.

8. Morris C, Jacobson S, Anand R, Ewell MG, Haunth JC, Curet LB, Catalano PM, Sibai BM, Levine RJ. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: evidence from a large prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184(4): 643-651.

9. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, 337(2): 69-76.

11. Klonoff-Cohen, H, Edelstein S, Savitz D. Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993, 81 (4): 541-43.

12. Cnatting S, Mills J, Yuen J, Eriksson O, Ros H. The paradoxical effect off smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177 (1): 156-61.

ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO

Comunico que tomei conhecimento da pesquisa realizada no Hospital de Clínicas pela seguinte equipe: Dr Sérgio Martins-Costa, Dr José Geraldo Lopes Ramos, Dra Elisa Brietzke e Acad. Clarissa Carvalho, com o objetivo de estabelecer a influência da alimentação da gestante nos resultados da gestação.

Através desse termo, comunico que desejo voluntariamente ser incluída neste trabalho. Minha participação será responder um questionário a respeito dos meus hábitos alimentares.

Estou ciente que:

minha participação ou não no estudo não terá nenhuma influência na assistência médica recebida neste hospital,

minha identidade será preservada durante todas as etapas do estudo,

posso optar a qualquer momento pela minha exclusão deste estudo.

Autorizo, também, que a equipe de pesquisadores tenha acesso ao meu prontuário para a verificação das informações a respeito da gestação, do parto e do bebê.

Porto Alegre, ____ de _____ de 2000.

assinatura do paciente

assinatura do pesquisador

Anexo 2. Conteúdo de cálcio dos alimentos

Alimento (100 g)	Conteúdo de cálcio (em mg)
Abacate comum	13
Abacate Guatemala	10
Abacate roxo	14
Abacaxi	18
Abacaxi em calda	27
Abacaxi, conserva ou envasado	20
Abacaxi, doce em pasta	31
Abacaxi, geléia	19
Abacaxi, suco de	16
Abiu	13
Abóbora	12
Abóbora, brotos de	149
Abóbora cheirosa ou melão	37
Abóbora chila	12
Abóbora d'água	20
Abóbora doce	18
Abóbora, flores de	29
Abóbora, folhas de, ou cambuqueira	447
Abóbora menina	50
Abóbora moranga	31
Abóbora, sementes de	31
Abóbora, torta de (pie)	54
Abobrinha verde com casca	19
Abobrinha verde sem casca	15
Abricó	13
Abricó-do-pará	19
Acará (peixe) cru	112
Acará salgado	2406
Acarajé	51
Acari (peixe) cru	34
Acari salgado	140
Açafrão	0
Açafrão em pó	250
Açafoeira	51
Açaí	118
Açaí, suco de	110
Acelga, folhas	112
Acelga, folhas e talos	94
Acelga, talos	31
Açúcar cande	0
Açúcar mascavo	51
Açúcar refinado	0
Açúcar granulado	0
Adlai descorticado	0
Adlai integral	114
Agrião	168
Aguapé	63
Aguardente	0

Agulha (peixe) cru	121
Agulhão-de-vela (peixe) cru	9
Aipim ou mandioca	43
Aipim, folhas de	303
Aipim cozido	35
Aipim frito	54
Aipim, pão de	19
Aipo, folhas	50
Aipo inteiro	72
Aipo, talos	70
Albacora (peixe)	19
Alcachofra, coração de	0
Alcachofra inteira	39
Alcachofra-de-jerusalém	22
Alcaparra	122
Alface	38
Alface francesa	67
Alface romana	30
Alfafa	525
Alfafa de sementes espinhosas	0
Alfarrobeira	0
Alfavaca em pó	0
Algaroba, vagem	140
Algaroba, vagem e semente	0
Algaroba, farinha de	76
Algas marinhas (média)	0
Alho	38
Alho em pó	98
Alho, folha	58
Alho porro	60
Almecega	0
Almeirão	70
Alpiste	0
Amaranto	58
Ameixa amarela	24
Ameixa branca	24
Ameixa-da-pérsia	12
Ameixa-de-madagascar	28
Ameixa-de-porto natal	0
Ameixa em calda	12
Ameixa envasada	8
Ameixa, passa de	31
Ameixa rainha Cláudia	0
Ameixa seca	62
Ameixa, suco de, envasado	25
Ameixa preta	20
Ameixa vermelha	11
Ameixa, purê de	19
Ameixa-do-pará	45
Amêndoa	254
Amêndoa doce	0
Amêndoa tropical, amêndoa	497
Amêndoa tropical, polpa	87

Amendoim amarelo cru	61
Amendoim preto cru	0
Amendoim roxo cru	0
Amendoim cozido	45
Amendoim torrado com sal	42
Amendoim caramelizado	17
Amendoim, creme de	66
Amendoim, farinha de	104
Amido de milho	0
Amido de milho	8
Amora	0
Amora silvestre	36
Amora, doce em pasta	40
Amora em calda	37
Amora, geléia de	15
Amora envasada	0
Amora envasada, açucarada	0
Ananás	21
Ançarinha	160
Anguílula (peixe)	12
Araçá	14
Araruta, farinha de	19
Araruta, fécula de	7
Araruta, polvilho	7
Araruta, tubérculo	0
Araticum	52
Araticum do brejo, fruto	52
Arenque cru (peixe)	101
Arenque em filé (cru)	272
Arenque curtido	123
Arenque defumado	40
Arenque salgado	65
Arenque envasado, simples	26
Arenque ao molho de tomate	87
Arobon	300
Arobom em pó	0
Arraia ou raia (peixe), cru	64
Arroz agulha brunido	0
Arroz agulha integral	0
Arroz banhado-de-iguape	0
Arroz Carolina	0
Arroz-de-maio brunido	0
Arroz-de-maio integral	0
Arroz miúdo do Peru, farinha	94
Arroz miúdo do peru, grão	112
Arroz Moçambique brunido	0
Arroz Moçambique integral	0
Arroz pardo	0
Arroz preto de Pindamonhangaba	0
Arroz selvagem	18
Arroz, bolo de arroz	13
Arroz, bolinho frito	24
Arroz cozido	20

Arroz, farelo de	0
Arroz, farinha de	9
Arroz, flocos de	0
Arroz, gérmen de	0
Arroz polido cru	9
Arroz polido cozido	3
Arroz à grega	9
Aspargo cru	25
Aspargo cozido	18
Aspargo em conserva	14
Atum cru (peixe)	19
Atum em conserva no azeite	8
Atum envasado, só atum	26
Aveia grão cru	381
Aveia, flocos crus	53
Aveia, flocos cozidos	11
Aveia de preparo instantâneo	392
Aveia, farinha de, crua	65
Aveia, farinha de, cozida	10
Avelã	287
Azedinha	86
Azedinha crespada	65
Azedinha-da-horta	0
Azeite de dendê, industrializado	7
Azeitona madura, conserva	61
Azeitona nacional, preta	0
Azeitona preta, parte comestível	0
Azeitona preta, todo fruto	0
Azeitona verde em conserva	61
Azeitona verde, parte comestível	122
Azeitona verde, todo fruto	0
Babaçu	30
Babeurre, soro de creme de leite ácido	0
Babeurre, soro de creme de leite doce	0
Bacaba	0
Bacalhau cru	15
Bacalhau cru sem espinhas	10
Bacalhau salgado e prensado	14
Bacalhau salgado, prensado e dessecado	50
Bacon com pouca gordura	13
Bacon com muita gordura defumado	0
Bacuri	20
Badejo cru (peixe)	181
Badejo cozido	60
Baga-da-praia	133
Bagre cru (peixe)	20
Bagre seco ao sol	30
Baiacu (peixe) cru	18
Baleia carne magra crua	10
Baleia carne salgada	30
Bambu, brotos de	32
Banana, verde	8
Banana d'água crua	21

Banana d'água frita	52
Banana-da-terra crua	25
Anana, farinha de	7
Banana- figo, crua	6
Banana maçã	30
Banana maçã frita	11
Banana ouro	8
Banana prata crua	15
Banana prata frita	29
Banana S. Domingos	22
Banana S. Tomé	6
Banana vinagre ou roxa	10
Banana, amido de	0
Bananada	0
Banha de galinha	6
Banha de porco industrializada	0
Barbudo (peixe)	177
Bardana maior	64
Batata aipo amarela, cabeça	28
Batata aipo amarela, raízes	26
Batata-barôa ou mandioquinha	45
Batata-doce amarela crua	43
Batata-doce amarela amassada	28
Batata-doce amarela frita	45
Batata-doce branca crua	34
Batata-doce branca cozida	30
Batata-doce roxa crua	40
Batata-doce, folhas de	98
Batata-doce desidratada	75
Batata-doce, doce caseiro	13
Batata-doce, doce industrializado	18
Batata-inglesa crua	9
Batata-inglesa cozida	11
Batata-inglesa frita	15
Batata-inglesa, amido	0
Batata-inglesa desidratada	28
Batata-inglesa, farinha	7
Batata-inglesa, fécula	10
Batata-inglesa, flocos	0
Batata-inglesa, pão de	25
Batata japonesa	0
Batidas	17
Baiju	158
Beijupirá (peixe)	8
Beldroega	140
Beldroega grande	120
Benincasa (abóbora branca)	12
Berinjela crua	17
Berinjela em conserva	11
Bertalha	106
Beterraba crua	32
Beterraba cozida	27
Beterraba em conserva	15

Beterraba, folhas	114
Beterraba purê	16
Besugo (peixe)	9
Bicuda (peixe)	52
Biquara (peixe)	36
Biru manso, amido de	50
Biscoitos doces	22
Biscoitos de glúten a 40%	0
Biscoitos de glúten puro	0
Biscoitos de farinha integral	23
Biscoitos de polvilho	18
Biscoito salgado	49
Bodião (peixe)	20
Bolacha	0
Bolacha d'água	0
Bolacha de água e sal	0
Bolacha de aveia	0
Bolacha de chocolate	0
Bolacha de queijo	0
Bolacha de trigo integral	0
Bolachinha salgada	0
Bolo de milho	32
Bolo de tapioca	42
Bolo de arroz	13
Bolo de trigo	217
Bonito cru (peixe)	20
Bonito em conserva	24
Bonito salgado	13
Bredo de espinho	152
Bredo verdadeiro	800
Broa de milho	6
Brócolis, flores cruas	400
Brócolis, flores cozidas	130
Brócolis, folhas	513
Broto de abóbora	127
Broto de bambu	17
Broto de chuchu	58
Broto de feijão	52
Bucha verde	25
Bucho de boi	92
Bulgor	36
Buriti, polpa	158
Butiá	23
Butifarras (embutido)	0
Búzio (molusco)	1163
Cabaça	14
Cabeluda	18
Cacau em fava	120
Cacau em pasta	0
Cacau em pó	92
Cacau em pó desengordurado	0
Cação cru (peixe)	8
Cação dessecado	0

Café cru, brasileiro	0
Café em pó	84
Café infusão	5
Café torrado	0
Café solúvel	179
Café, infusão de, com açúcar	10
Caieté, amêndoa	0
Caimito branco	33
Cajá-manga	56
Cajá vermelho	57
Caju	50
Caju, castanha de, crua	24
Caju, castanha de, torrada	10
Caju, suco de	0
Calábura, polpa	20
Caldo de carne	3
Caldo de carne, consome concentrado	2
Caldo de carne preparado para servir	1
Caldo de cebola	12
Caldo de galinha	12
Caldo de galinha concentrado	15
Camarão cru	96
Camarão cozido	96
Camarão cru congelado	83
Camarão em conserva	145
Camarão seco industrial	164
Camarão seco, descascado do norte	0
Camarão, farinha de, com amido	0
Camboatá branca, fruto	28
Cambucá	21
Camurupim (peixe)	54
Cana-de-açúcar	21
Cana, caldo de	28
Candiru (peixe)	689
Canela em casca	1076
Canhacha (peixe)	20
Canjica, milho	21
Canjica ou mungunzá, preparação	31
Canopi fruto	20
Capuchinha tuberosa, tubérculo	7
Caqui chocolate	7
Caqui japonês	4
Caqui paulista	6
Cará	18
Cará barbado	0
Cará branco	18
Cará caratinga	0
Cará caratinga brava	0
Cará da terra	19
Cará de angola	0
Cará, farinha de	20
Cará, pão de	30
Cará-guiné	0

Cará-inhame	0
Cará-mandioca	0
Cará-mimoso	0
Cará-moela	67
Cará pé-de-anta	0
Cará-roxo	40
Cará-sapateiro	34
Caraguatá-acanga fruto	122
Carambola	30
Caramelo de leite	0
Caranguejo fresco	18
Caranguejo em conserva	17
Carapeba (peixe)	66
Cardo-ananás, fruto	5
Cardo-branco, fruto	17
Cardo-de-ouro	0
Cardo-rosa, fruto	12
Cardo, folhas e talos crus	105
Cardo, folhas e talos cozidos	98
Cardo, talos de	39
Cardosa (peixe) crua	57
Carne de aves, defumada	23
Carne de aves frita	13
Carne de baleia crua	7
Carne de baleia charque	30
Carne de bezerro	12
Carne de boi, bisteca de lombo	12
Carne de boi, costela cozida	11
Carne de boi, costela crua com gordura	10
Carne de boi, costela intermediária	12
Carne de boi, costela crua média	11
Carne de boi, costela crua sem gordura	11
Carne de boi, costela gorda	9
Carne de boi, costela magra	12
Carne de boi cozida	13
Carne de boi desidratada	18
Carne de boi gorda, enlatada	0
Carne de boi magra, enlatada	0
Carne de boi fervida	0
Carne de boi filé cru	12
Carne de boi, flanco, cozida	11
Carne de boi flanco crua	12
Carne de boi fralda	0
Carne de boi gorda	2
Carne de boi lagarto redondo cozido	11
Carne de boi lagarto redondo cru	11
Carne de boi magra crua	12
Carne de boi magra assada	9
Carne de boi, média gordura	7
Carne de boi, peito com pouca gordura	9
Carne de boi, pescoço magro	18
Carne de boi, pescoço com pouca gordura	12
Carne de pescoço sem gordura	12

Carne de boi, quarto dianteiro	10
Carne de boi, quarto traseiro	12
Carne de boi, rabada	10
Carne de boi, rosbife	16
Carne de boi, enlatada	20
Carne de boi, carne seca, charque, jabá gorda	0
Carne de boi, carne seca, charque, jabá magra	0
Carne de boi, carne seca, charque, jabá média	0
Carne de boi, solúvel	0
Carne de boi, suco de	8
Carne de cabrito gorda	11
Carne de cabrito magra	10
Carne de cabrito, salgada	66
Carne de capão	24
Carne de carneiro magra	32
Carne de carneiro gorda	13
Carne de carneiro, costeleta crua	23
Carne de carneiro, costeleta assada	15
Carne de carneiro lombo	24
Carne de carneiro perna magra, crua	13
Carne de carneiro perna média em gordura	11
Carne de carneiro muito gorda	5
Carne de carneiro lombo cru	9
Carne de cavalo	10
Carne de coelho	13
Carne de cordeiro chuleta assada	12
Carne de cordeiro chuleta cozida	12
Carne de cordeiro, costeleta crua	9
Carne de cordeiro gorda	7
Carne de cordeiro magra	7
Carne de cordeiro semigorda	7
Carne de cordeiro muito gorda	5
Carne de cordeiro lombo assado	9
Carne de cordeiro, pá crua	8
Carne de cordeiro, peito	0
Carne de cordeiro, pernil cru	0
Carne de cordeiro, pernil assado	0
Carne de faisão	49
Carne de franga crua	13
Carne de frango crua	2
Carne de frango assada	8
Carne de frango ao leite	0
Carne de frango grelhado inteiro	24
Carne de frango grelhado, total comestível	10
Carne de galinha crua, magra	16
Carne de galinha crua gorda	15
Carne de galinha só carne crua	14
Carne de galinha frita, cortada em pedaços	14
Carne de galinha frita, peito	14
Carne de galinha em conserva	10
Carne de galinha, desidratada	0
Carne de galinha Guiné	0
Carne de ganso magra	9

Carne de ganso gorda	0
Carne de jacaré	13
Carne de lagarto	25
Carne de lebre	21
Carne de ovelha, lombo cru	0
Carne de ovelha, pá crua	0
Carne de ovelha, pernil cru	9
Carne de paca	29
Carne de pato	10
Carne de pato selvagem	0
Carne de perdiz crua	32
Carne de perdiz assada	46
Carne de perdiz em conserva	0
Carne de peru magra	38
Carne de peru semigorda	0
Carne de peru em conserva	22
Carne de pombo magra	18
Carne de pombo gorda	0
Carne de porco magra	6
Carne de porco magra salgada	11
Carne de porco média salgada	0
Carne de porco gorda crua	6
Carne de porco gorda salgada	0
Carne de porco muito gorda	7
Carne de porco assada	11
Carne de porco chuleta pouco gorda	0
Carne de porco costeleta crua magra	12
Carne de porco costeleta média em gordura	10
Carne de porco paleta	14
Carne de porco patas	0
Carne de porco pernil cru	9
Carne de porco pernil assado	11
Carne de porco desidratada	0
Carne de porco em conserva	0
Carne de porco do mato	12
Carne de preá	23
Carne de quati	26
Carne de rã	16
Carne de rã, pata de	20
Carne de sol	0
Carne de tatu	30
Carne de veado	10
Carne de vitela, magra crua	6
Carne de vitela, magra assada	20
Carne de vitela, média em gordura, crua	14
Carne de vitela, magra cozida	10
Carne de vitela, chuleta crua	1°
Carne de vitela, costela crua	11
Carne de vitela, lagarto crua	9
Carne de vitela, lagarto cozida	19
Carne de vitela, pá crua	11
Carne de vitela, pá assada	11
Carne de vitela, quarto dianteiro	11

Carne de vitela, quarto traseiro	11
Carne de vitela, sem osso guisada	103
Carne vegetal (de soja)	15
Caseína em pó	0
Caseína, farinha de	0
Caseinato de cálcio	1600
Castanha d'água fruto	0
Castanha da índia	0
Castanha do maranhão, sementes	14
Carpa crua (peixe)	15
Carpa assada	18
Caruru	538
Caruru azedo rosele, fruto	0
Castanha-do-pará	172
Castanha européia crua	34
Castanha européia assada	40
Castanha européia cozida	28
Castanha de caju crua	24
Castanha de caju torrada	10
Castanha de pequi crua	14
Cavala (peixe)	20
Caviar americano	137
Caviar de corvina	175
Caviar de esturjão, granulado	165
Caviar de esturjão, prensado	140
Caviar vermelho de carpa	0
Cebola brotos	15
Cebola crua	32
Cebola cozida	24
Cebola desidratada	0
Cebolinha branca, bulbo cru	69
Cebolinha branca, bulbo em conserva de vinagre	74
Cebolinha, bulbo e folhas	34
Cebolinha folhas	64
Cebolinha talos	27
Cenoura amarela crua	56
Cenoura amarela desidratada	0
Cenoura amarela cozida	26
Cenoura em conserva	26
Cenoura, purê de	29
Centeio em grão	55
Centeio, farinha de, clara	22
Centeio, farinha de, 70% de extração	54
Centeio, broa de	75
Cereja	40
Cereja em calda	22
Cereja confeitada	0
Cereja envasada	11
Cereja envasada açucarada	0
Cereja sem caroço, envasada	0
Cereja, suco de	0
Cereja dessecada	16
Cerveja	5

Cevada em grão	20
Cevada torrada	55
Cevada, infusão de	1
Cevada perlada	12
Chá comercial	400
Chá, infusão sem açúcar	5
Cherimólia	59
Cherne (peixe)	7
Chicória	29
Chocolate amargo	98
Chocolate bebida, com leite	104
Chocolate com 55% de açúcar	0
Chocolate com leite, açucarado	216
Chocolate com amêndoa, açucarado	206
Chocolate-creme	0
Chocolate em pó	93
Chocolate em pó, desengordurado	92
Chocolate em tabletes	98
Chocolate-fondant	0
Chocolate, xarope de	15
Chouriço	15
Chuchu branco	10
Chuchu, brotos	52
Chuchu maduro	5
Chuchu muito verde	3
Chuchu verde	12
Chucrute	46
Cidra	8
Cidra, geléia de	6
Clara de ovo de galinha, desidratada	48
Clara de ovo de galinha, crua	10
Clara de ovo de galinha cozida	18
Coalhada	490
Cobió-de-pará	12
Coca-cola	2
Cocada	16
Coco-babaçu, amêndoa	30
Coco-catolé	152
Coco-da-baía, carne	43
Coco-da-baía, água de	18
Coco-da-baía, água de coco maduro	16
Coco-da-baía, água de coco verde	9
Coco-da-baía ralado fresco	59
Coco-da-baía ralado seco	108
Coco-da-baía, leite de, industrializado	16
Coco-de-macaúba	199
Coco-de-tucum	30
Coco-de-catarro, polpa	199
Codorniz	12
Coentro	110
Cogumelo fresco (média)	3
Cogumelo, bolletus edulis	0
Cogumelo "gema", amanita cesarae	25

Cogumelo bolletus sp.	0
Cogumelo coral "clavaria butrytis"	18
Cogumelo "hidnum repandum"	0
Cogumelo "lactarius deliciosus"	12
Cogumelo "polyporus sulphureus"	0
Cogumelo "ustilago maydis"	6
Cogumelo em conserva	6
Colorau	0
Cominho	1080
Cominho em pó	1098
Condessa	22
Congro rosa (peixe)	96
Conhaque	0
Consomé	0
Consomé, de caldo	0
Copas	0
Coração de boi cru	9
Coração de boi desidratado	0
Coração de carneiro	0
Coração de cordeiro	6
Coração de galinha	23
Coração de peru	20
Coração de porco	12
Coração de vitela	11
Corcoroca (peixe)	16
Corned-beef	10
Corvina fresca (peixe)	38
Corvina em conserva com molho de tomate	330
Corvina negra (peixe)	26
Couve chinesa	345
Couve-de-bruxelas	32
Couve-de-bruxelas, brotos crus	34
Couve-de-bruxelas, brotos cozidos	31
Couve-flor crua, só a inflorescência	122
Couve-flor cozida, só a inflorescência	22
Couve-gigante	388
Couve-manteiga	330
Couve-nabo folhas	64
Couve-nabo tubérculo	33
Couve-rapa	58
Couve tronchuda	338
Cream-cracker	49
Creme de leite gordo	86
Creme de leite magro	97
Creme de leite Nestlé	0
Creme chantily, caseiro	50
Creme de nata	59
Cruz-de-malta	144
Cuieira, fruto, polpa	14
Cumandatiá, sementes secas	0
Cumandatiá, sementes verdes	0
Cumandatiá, vagem verde	0
Cumari, amêndoa	0

Cundunda (peixe) crua	20
Cundunda salgada	1700
Curimã (peixe)	99
Cupuaçu	23
Curry	90
Cuscus de tapioca	7
Damasco fresco	17
Damasco dessecado	71
Damasco em conserva	8
Damasco, geléia de	21
Dendê amêndoa	98
Dendê polpa	34
Dendê, óleo de	7
Dextrose anidra	0
Dextrose cristalizada	0
Dente-de-leão	105
Doceà base de ovo	7
Doce de abacaxi	8
Doce de batata-doce, caseiro	13
Doce de batata-doce industrializado	30
Doce de buriti	0
Doce de feijão, industrializado	56
Doce de frutas, calda, caseiro	10
Doce de frutas, industrializado	9
Doce de frutas cristalizadas, industrial	29
Doce de frutas cristalizadas, caseiro	22
Doce de goiaba	8
Doce de legumes	4
Doce de leite	176
Doce de limão	6
Doce de manga	9
Doce de murici	7
Doce de pêsego	7
Dourado (peixe)	22
Eledon pó	0
Eledon reconstituído	0
Enchova crua (peixe)	90
Enchova cozida	173
Enchova em salmoura	109
Enchova, pasta de	198
Enchovinha crua	98
Enguia (peixe)	39
Erva-doce	43
Ervilha com a vagem, crua	36
Ervilha em conserva, só a ervilha	32
Ervilha em conserva, ervilha e água	27
Ervilha seca inteira	73
Ervilha seca quebrada	34
Ervilha, vagem de, verde	24
Ervilha verde crua	28
Ervilha verde cozida	22
Ervilhaca	0
Escarola	70

Escorcioneira	0
Espada (peixe) cru	42
Espada grelhado	20
Espada salgado	151
Espaguete comum cru	22
Espaguete comum cozido	9
Espaguete de glúten cru	65
Espinafre cru	95
Espinafre enlatado	32
Espinafre, purê, em lata	29
Esturjão cru (peixe)	15
Esturjão defumado	43
Estrela-de-ouro	124
Extrato de malte	0
Falsa glicínia	0
Fanta	11
Farinha constituída por trigo, aveia, cevada e centeio	0
Farinha de abóbora	200
Farinha de adlai integral	25
Farinha d'água do Pará	21
Farinha de amendoim	61
Farinha de araruta	19
Farinha de arroz descortçado	36
Farinha de aveia, estrangeira, crua	65
Farinha de aveia, estrangeira, cozida	10
Farinha de aveia, nacional, crua	69
Farinha de banana	7
Farinha de batata-doce	106
Farinha de batata-inglesa	7
Farinha de camarão	0
Farinha da cará	20
Farinha de castanha européia	46
Farinha de castanha-do-pará	0
Farinha de cenoura	250
Farinha de centeio, integral	38
Farinha de centeio, média	18
Farinha de cevada	15
Farinha de ervilha	84
Farinha de favas	78
Farinha de feijão mulatinho	154
Farinha de feijão preto	167
Farinha de fruta-pão	151
Farinha de glúten	154
Farinha de grão-de-bico	100
Farinha-láctea	260
Farinha de lentilha	82
Farinha de macambira	1620
Farinha de mandioca, dessecada	21
Farinha de mandioca, integral	45
Farinha de milho branco	11
Farinha de milho descortçado, desgerminado	45
Farinha de milho integral	18
Farinha de mucunã, das raízes	740

Farinha de mucunã, das sementes	146
Farinha de peixe	4610
Farinha de pinhão	17
Farinha de raspa de mandioca	65
Farinha de rosca	77
Farinha de sangue de boi	0
Farinha de soja, de alto conteúdo de gordura	262
Farinha de soja, de baixo conteúdo de gordura	324
Farinha de tapioca	12
Farinha de trigo, 50% de extração	0
Farinha de trigo, 60% de extração	0
Farinha de trigo, 70% de extração	20
Farinha de trigo, 74% de extração	92
Farinha de trigo, 80% de extração	41
Farinha de trigo duro, integral	20
Farinha de trigo mole, integral	29
Farinha de trigo Sarraceno	0
Fava, grão verde	31
Fava, grão seco	77
Fécula de araruta	7
Fécula de banana	86
Fécula de batata-inglesa	10
Feijão-adzuki	252
Feijão amarelo	347
Feijão-arroz cru	226
Feijão-arroz cozido e desidratado	273
Feijão-bacurau	0
Feijão-bico-de-ouro	0
Feijão branco graúdo, cru	187
Feijão branco graúdo, enlatado	38
Feijão branco graúdo, com carne, enlatado	38
Feijão branco miúdo	476
Feijão-café	0
Feijão-cara-suja	0
Feijão-cavalo	0
Feijão-cearense	0
Feijão-chumbinho	0
Feijão-da-flórida	0
Feijão-da-índia	0
Feijão-de-mesa	0
Feijão-de-mesa pintado	0
Feijão-de-olho negro do México	0
Feijão-de-porco	0
Feijão-enxofre	0
Feijão-espada	32
Feijão-fradinho	0
Feijão-fradinho "macassa"	0
Feijão-galo-de-campina	0
Feijão-gordo	0
Feijão-grigrigir	0
Feijão-guando verde	0
Feijão-guando seco	197
Feijão-guarias	0

Feijão-gurgutuba	0
Feijão-jalo	0
Feijão-lavandeira	0
Feijão-lima	36
Feijão lustroso	0
Feijão-macassa	0
Feijão-manteiga	0
Feijão-mulatão branco	0
Feijão-mulatão preto	0
Feijão mulatinho pequeno	0
Feijão mulatinho grande	0
Feijão-mulungu-roxo, grande	0
Feijão-mungo	0
Feijão-preto uberabinha	145
Feijão-preto uberabinha cozido	46
Feijão-preto chato	0
Feijão-preto cinzento	0
Feijão-preto costa rica	0
Feijão rosinha	0
Feijão roxinho	0
Feijão roxo pequeno	0
Feijão roxo rejado	0
Feijão s. Martinho	0
Feijão tabaco	0
Feijão vaca	0
Feijão vagem roxa	0
Feijão vermelho	100
Feijão verde	68
Feijão, brotos de, cru	29
Feijão cozido no forno com carne de porco	56
Feijão flocos	2
Feijoada caseira	22
Feijoada enlatada	40
Feijão, doce de, industrializado	56
Fígado de boi cru	8
Fígado de boi frito	0
Fígado de carneiro cru	8
Fígado de coelho cru	40
Fígado de galinha cru	16
Fígado de ganso cru	0
Fígado de peru cru	0
Fígado de porco cru	12
Fígado de vitela cru	6
Figo cozido	9
Figo da Barbaria, polpa	0
Figo da Barbaria, geléia	0
Figo da Barbaria, marmelada	0
Figo da Índia amarelo	10
Figo da Índia vermelho	6
Figo verde	68
Figo maduro	36
Figo em calda	68
Figo doce em pasta	76

Figo dessecado	223
Flocos de cereais	550
Folha de abóbora	29
Folhas de batata-doce	158
Folhas de beterraba	114
Folhas de mandioca	303
Framboesa	31
Framboesa, em conserva, em água, enlatada	0
Framboesa em calda	24
Framboesa, doce em pasta	19
Framboesa, geléia de	0
Framboesa, suco de	0
Framboesa, xarope de	0
Fruta-do-conde, ata ou pinha	27
Fruta-pão crua	29
Fruta-pão cozida	24
Frutas em coquetel	9
Frutas, geléia de	2
Frutas, salada de, caseira	16
Frutas, doce em calda, caseiro	10
Frutas, doce em calda, industrializado	9
Frutas cristalizadas, caseiro	9
Frutas cristalizadas, industrializadas	23
Fubá de milho	16
Funcho	98
Galo (peixe) cru	47
Garoupa s. Tomé crua	14
Garoupa s. Tomé cozida	118
Garoupa verdadeira crua	21
Garoupa verdadeira cozida	69
Gelatina em pó, com açúcar	0
Gelatina preparada	0
Gelatina Royal	0
Gelatina simples, folhas	17
Gelatina de frutas, pó	13
Geléia de frutas (média)	18
Geléia de mocotó, superconcentrado	18
Geléia dietética de mocotó, sem açúcar	16
Gema de ovo de galinha, crua	109
Gema de ovo de galinha, cozida	123
Gema de ovo de galinha, desidratada	342
Gemada	64
Gengibre rizoma	51
Gengibre em pó	180
Gergelim, sementes	417
Gergelim, óleo de	0
Gérmen de trigo	40
Glicéria, sementes de	0
Girassol, sementes de	117
Girassol, óleo de	0
Goiaba amarela	14
Goiaba branca	33
Goiaba vermelha	17

Goiaba, geléia de	43
Goiabada	8
Gongo	19
Gordura de boi	0
Gordura de coco-babaçu	0
Gordura de porco crua	0
Grão de bico verde, não dessecado	23
Grão de bico verde, dessecado, cru	109
Grão de bico cozido	24
Grão de bico em conserva	36
Grapefruit	21
Grapefruit, doce em pasta	65
Grapefruit, suco de	8
Gravatá	18
Graviola	24
Groselha branca	100
Groselha da índia	34
Groselha preta	156
Groselha, suco de	35
Groselha, xarope de	6
Grumixama	0
Guajiru, polpa	50
Guabiroba	38
Guando verde cru	80
Guando seco cru	197
Guando verde cozido	55
Guaraná amêndoas	0
Guaraná refrigerante	0
Haddock cru (peixe)	23
Haddock defumado	18
Halibut cru (peixe)	20
Halibut defumado	23
Hipoglosso cru (peixe)	8
Hipoglosso cozido	13
Hipoglosso defumado	21
Hortelã, folhas	194
Hortelã, folhas e talos	138
Ingá polpa	28
Inhame, raiz sem casca	25
Inhame, talos de	49
Inhoque	38
logurte	120
Jabuticaba	9
Jaca polpa	30
Jaca, caroço	50
Jacaré, carne de	13
Jacunda cru (peixe)	54
Jacunda salgada	2406
Jacutupé	18
Jambo	26
Jambu	162
Jamelão	35
Jenipapo	33

Jenipapo desidratado	1
Jatobá	31
Jiló	22
Juá	49
Jujuba chinesa, fruto	26
Jurubeba	34
Karo, etiqueta azul	0
Karo, etiqueta vermelha	0
Kefir	0
Ketchoup	15
Koumiss	0
Lactogeno em pó	0
Lactogeno reconstituído	0
Lactose	0
Lagosta crua	18
Lagosta cozida	76
Lagosta em conserva	62
Lagostim em conserva	75
Laranja	45
Laranja-da-bahia	34
Laranja china	56
Laranja da terra	0
Laranja pêra	45
Laranja seleta	20
Laranja seleta Itaboraí	18
Laranja, compota de	5
Laranja, doce em pasta	30
Laranja, geléia de	47
Laranja, suco de, fresco	18
Laranja, suco de, envasado	10
Laranja, suco de, concentrado e enlatado	61
Laranjinha japonesa	16
Laranja Bahia	34
Larosan	0
Legumes (média)	0
Leite acidófilo	0
Leite albuminoso em pó	0
Leite, colostro	28
Leite condensado "Moça"	262
Leite de búfala	203
Leite de burra	82
Leite de cabra	200
Leite de camela	143
Leite de égua	86
Leite de jumenta	83
Leite de mulher	34
Leite de ovelha	207
Leite de vaca in natura	114
Leite de vaca desnatado	124
Leite de vaca magro	106
Leite de vaca, soro	105
Leite de vaca, evaporado	86
Leite de vaca, evaporado, desnatado	303

Leite de vaca desidratado, leite integral	909
Leite de vaca integral cru	114
Leite de vaca integral pasteurizado	123
Leite desidratado desengordurado	1500
Leite desidratado, semidesengordurado	960
Leite maltado em pó	0
Leite maltado em pó, reconstituído	135
Leite maltado com chocolate	135
Leite em pó "Ninho"	305
Leite em pó "Nanon"	305
Leite em pó "Eledon"	0
Leite em pó "Eledon" reconstituído	0
Lentilha seca crua	107
Lentilha seca cozida	18
Lentilha, purê em conserva	14
Lentilha d'água	142
Levedo de cerveja em pó	87
Levedo prensado fresco	20
Levedura "Fleishman"	24
Licores	0
Lima	55
Lima, suco de	12
Lima da pérsia	24
Limão verde	41
Limão verde, suco de	23
Limão de vez	0
Limão doce	38
Limão, doce em pasta	0
Limão, geléia de	0
Limão-caiana	5
Língua de boi crua	65
Língua de boi cozida	12
Língua de boi defumada	38
Língua de boi dessecada	31
Língua de boi em conserva enlatada	27
Língua de boi salgada	0
Língua de carneiro	0
Língua de ovelha	0
Língua de porco crua	0
Língua de porco defumada	0
Língua de porco em banha	0
Língua de vitela	0
Linguado cru	113
Lingüiça de porco fina, crua	7
Lingüiça de porco grossa, crua	7
Lingüiça de porco grossa, enlatada	7
Lingüiça sem defumar	4
Lingüiça tipo Frankfurt	12
Lírio chinês, bulbo fresco	0
Lírio chinês, bulbo seco	0
Lisa (peixe)	12
Lombo de boi cru	10
Lombo de boi assado	10

Lombo de porco cru	10
Lombo de porco cozido e defumado	10
Lótus rizoma	26
Lúcio ou solha (peixe) cru	25
Lula crua	42
Lula cozida	56
Macarrão caseiro cozido	11
Macarrão cru, sem ovos	6
Macarrão com ovos, cru	24
Macarrão com ovos, cozido	4
Macarrão caseiro	32
Macarrão de arroz	32
Macarronada	28
Maçã branca crua	8
Maçã, purê açúcarado	4
Maçã vermelha crua	7
Maçã dessecada	19
Maçã, compota de	0
Maçã em conserva, enlatada	0
Maçã, farinha de	0
Maçã, geléia de	0
Maçã, passa de	0
Maçã, suco de	6
Macaúba, coco de	199
Maionese	0
Maisena	0
Malte amarelo	0
Malte verde	0
Malte tostado	0
Malte em pó	48
Mamão verde	22
Mamão maduro	21
Mamão verde, doce de	16
Mandioca cozida	28
Mandioca frita	54
Mandioca, farinha de	45
Mandioca, folha de	303
Mandioca, polvilho de	10
Mandioquinha ou batata baroa	45
Manga	21
Manga-rosa	25
Manga espada	34
Manga em calda	14
Mangaba	41
Mangalô, grão	46
Manjuba crua (peixe)	279
Manjuba salgada	530
Mangarito	114
Mangostão	10
Manteiga com sal	16
Manteiga sem sal	16
Mapará (peixe) cru	34
Maracujá comum, polpa	13

Maracujá gigante, suco	34
Maracujá melão	46
Maracujá vermelho	16
Margarina	0
Margarina vegetal	20
Marimba (peixe)	20
Marisco, carne	52
Marisco, carne dessecada	188
Marmelo	6
Marmelo, geléia de	3
Marmelada	7
Marshmallow	38
Massa desidratada para empada	97
Massa para pão	14
Massa para pastel	10
Massa para torta	83
Mastruço	304
Mate, folha dessecada, industrializada	668
Maxixe	3
Medronho	114
Mel de abelhas	4
Mel de bananas	84
Mel de maçãs	0
Mel de pêras	0
Mel de tâmaras	0
Melaço	211
Melado de cana	591
Melancia	7
Melão	17
Melão de s. Caetano	26
Merluza crua (peixe)	57
Merluza cozida	61
Merluza dessecada	190
Mero (peixe)	10
Mero vermelho	0
Mexilhão cru	88
Mexilhão cozido	127
Milhete grão inteiro	0
Milho amarelo cru	11
Milho, bolo de	32
Milho branco cru	9
Milho doce cru	9
Milho doce cozido	5
Milho verde cru	6
Milho duro	9
Milho mole	10
Milho seco, amarelo	9
Milho, amido de	2
Milho, creme de	16
Milho doce envasado	0
Milho doce envasado, só o milho	5
Milho verde em conserva enlatado	6
Milho, flocos de	9

Milho, fécula de	2
Milho, xarope de	0
Milho, angu de	2
Milo	949
Mingaus, média	116
Miolos	6
Misso	80
Mistura para doces e sorvetes industrializadas	6
Misturas para bolos, industrializadas	60
Mistura para pizzas, industrializadas	101
Miúdos de boi (dobradinha, livrelho)	12
Miúdos de galinha	16
Mocotó, geléia de	6
Moela de galinha crua	10
Molho à bolonhesa	23
Molho de gergelim	960
Molho inglês	21
Molho de pimenta	13
Molho de tucupi	30
Moranga, abóbora	31
Morango	22
Morango envasado em água	18
Morango envasado em xarope	18
Morango, geléia de	15
Morango, suco de	43
Morcela	10
Moréia (peixe)	112
Mortadela	53
Mostarda amarela, condimento	333
Mostarda chinesa, folha	25
Mostarda, condimento	324
Mostarda crespa, folha crua	221
Mostarda crespa, folha cozida	220
Mousse	47
Mozarela	
Mucilon	0
Mucunã, semente	0
Muçum (peixe)	50
Murici-do-campo, fruto	19
Nabiça, folha	246
Nabo cru, bulbo	56
Nabo cozido, bulbo	72
Nabo, folhas de	28
Nabo, bulbo desidratado	187
Namorado cru (peixe)	66
Namorado cozido	66
Nanon em pó	305
Nanon reconstituído	35
Nata com 10% de gordura	0
Nata com 20% de gordura	0
Nectarina	24
Nêspera	18
Nescau	152

Nessucar	0
Nestogeno em pó, 1º trimestre	0
Nestogeno reconstituído, 1º trimestre	0
Nestogeno em pó, 2º trimestre	0
Nestogeno reconstituído, 2º trimestre	0
Nhoque	38
Nidex em pó	0
Niquim (peixe) cru	20
Nopal tenro	204
Noz-de-cola	0
Nozes	83
Óleo de algodão	0
Óleo de amendoim	0
Óleo de bacaba	0
Óleo de coco babaçu	0
Óleo dedê	0
Óleo de fígado de bacalhau	0
Óleo de gergelim	0
Óleo de margarina	0
Óleo de milho refinado	0
Óleo de oliva	0
Óleo de pequi	0
Óleo de peixe	0
Óleo de soja	0
Olho de boi (peixe) cru	32
Omelete	81
Ora-pro-nobis	79
Orégão	232
Ostras cruas	56
Ostras em conserva	47
Ovas de peixe crua	24
Ovas de peixe, em conserva	22
Oveva (peixe) crua	20
Ovo de avestruz, Mato-grosso, clara crua	0
Ovo de avestruz, Mato-grosso, gema crua	0
Ovo de codorna	62
Ovo de galinha, inteiro, cru	73
Ovo de galinha, inteiro, desidratado	187
Ovo de galinha, inteiro, frito	65
Ovo de galinha, inteiro, passado em água quente	65
Ovo de galinha, inteiro, cozido	54
Ovo de galinha, clara crua	10
Ovo de galinha, gema crua	109
Ovo de galinha, clara cozida	18
Ovo de galinha, gema cozida	123
Ovo de galinha, clara desidratada	48
Ovo de galinha em conserva	58
Ovo de gansa, inteiro, cru	64
Ovo de iguana	429
Ovo de pata, inteiro, cru	58
Ovo de pata, gema crua	145
Ovo de perua inteiro crua	134
Ovo de tartaruga, inteiro cru	62

Ovo de traçajá	388
Ovomaltine	59
Pablum	780
Pacu branco (peixe)	18
Paio	12
Palma	110
Palmatória	43
Palmito cru	86
Palmito em conserva	61
Palombeta crua (peixe)	18
Palombeta em conserva	0
Pamonha	18
Pampo cru (peixe)	68
Pampo salgado	190
Pâncreas de boi	0
Panqueca	158
Pão alemão	19
Pão de aipim	19
Pão de batata-inglesa	25
Pão de cará	30
Pão de centeio, claro	28
Pão de centeio, escuro	22
Pão de centeio integral	31
Pão de cevada	60
Pão de leite	39
Pão de soja	57
Pão doce	12
Pão de glúten	45
Pão francês	22
Pão italiano	13
Pão de milho, caseiro	110
Pão de milho, industrializado	46
Pão de Graham, feito com água	50
Pão de Graham, feito com leite	50
Pão de milho, com 50% de farinha de trigo	0
Pão com 80% de farinha de trigo e 20% de farinha de amendoim	84
Pão com 80% de farinha de trigo e 20% de farinha de soja	102
Pão misto com 20% de farinha de mandioca	29
Pão de passas	0
Pão de Petrópolis	0
Pão tostado (francês)	90
Pão de Viena, com leite e manteiga	39
Papa-terra (peixe) cru	41
Papa-terra salgado	180
Páprica	87
Pargo (peixe)	17
Pargo vermelho	22
Passas com sementes	60
Pastelarias doces	23
Pastelarias salgadas	40
Pastinaga, raiz	0
Patê de fígado	25
Patê de galinha	0

Patê de língua	0
Patê de peixe	0
Pato selvagem, carne crua	17
Pecan	87
Pé de galinha cru	32
Pé de moleque	45
Peixe de mar cru (média)	22
Peixe de mar cozido (média)	28
Peixe de mar frito (média)	33
Peixe de mar defumado (média)	0
Peixe de mar em conserva (média)	0
Peixe de água doce cru (média)	20
Peixe de água doce cozido (média)	28
Peixe de água doce frito (média)	124
Peixe de água doce salgado (média)	190
Peixe, farinha de	4610
Pelargon pó	0
Pelargon reconstituído	0
Pepino cru, com casca	10
Pepino cru, sem casca	22
Pepino em salmoura	0
Pepino com casca, pickles	61
Pepino do mato	0
Pequi, castanha de	14
Pele de galinha crua	9
Pele de porco crua	11
Pele de porco frita	17
Pele de porco seca	20
Pêra crua	15
Pêra, enlatada, com açúcar	9
Pêra, enlatada, em água	8
Pêra, geléia de	0
Pêra dessecada	84
Perdiz, carne crua	32
Pernil de porco sem defumar, sem gordura	0
Pernil de porco sem defumar, pouca gordura	0
Pescada (peixe) crua	62
Pescada em conserva	136
Pescadinha (peixe) crua	31
Pêssego amarelo	16
Pêssego branco	23
Pêssego em conserva, enlatado	3
Pêssego em calda, enlatado	26
Pêssego, suco de	32
Piau (peixe) cru	545
Pickles	8
Pimenta camapu	10
Pimenta malagueta	14
Pimenta-do-reino	0
Pimenta pitanga	8
Pimenta verde	127
Pimenta vermelha	16
Pimentão verde cru	12

Pimentão verde cozido	10
Pimentão doce cru	16
Pimentão doce envasado	8
Pimentão maduro cru	45
Pimentão verde dessecado	150
Pimentão picante, farinha de	0
Pimentão, sementes	87
Pinhão cru	36
Pinhão cozido	35
Pipoca em grão	10
Pipoca espocada	11
Piragica (peixe) crua	47
Piramutaba (peixe) cru	455
Pirão de farinha de mandioca	21
Pirarucu (peixe) salgado	50
Pirarucu cozido	136
Pirarucu frito	29
Pistacho, amêndoa	140
Pitanga	9
Pitu cru	161
Pitu salgado	591
Pizza	57
Pó para chantilly	300
Polvilho	0
Polvo fresco	39
Pratiqueira (peixe) cru	99
Presentada	21
Presunto cru ou fresco	11
Presunto cozido	12
Presunto magro defumado	14
Presunto gordo defumado	9
Prodieton em pó	0
Prodieton reconstituído	0
Proteivitam	792
Protenac	25
Pitomba	15
Pulmão de boi, cru	61
Pupunha	28
Purê de batata	38
Queijadinha de coco	125
Queijo açoriano, nacional	
Queijo bel paese, nacional	
Queijo brick	
Queijo brie, nacional	
Queijo camembert, francês	75
Queijo camembert	
Queijo cavalo italiano	635
Queijo cavalo nacional	
Queijo ceará	
Queijo cheddar americano	810
Queijo cheddar nacional	
Queijo cheddar	
Queijo chubut	450

Queijo cobocó	
Queijo-creme nacional	50
Queijo-de-minas	635
Queijo-de-minas frescal	685
Queijo-de-minas semicurado	105
Queijo de soja	
Queijo do norte	
Queijo do reino nacional	
Queijo do reino suíço	
Queijo duplo creme	460
Queijo edam	279
Queijo emental suíço	1100
Queijo emental nacional	
Queijo fundido	
Queijo gorgonzola italiano	340
Queijo gorgonzola francês	1080
Queijo gorgonzola nacional	
Queijo gruyère francês	1200
Queijo gruyère nacional	
Queijo holanda	890
Queijo limburguês suíço	225
Queijo limburguês nacional	
Queijo mainz	69
Queijo neufchatel suíço	931
Queijo neufchatel nacional	
Queijo palmira	
Queijo parmesão argentino	963
Queijo parmesão italiano	1357
Queijo parmesão nacional	
Queijo pecorino italiano	
Queijo pecorino nacional	
Queijo petiti-suisse	
Queijo port-du-salut nacional	
Queijo prato	1023
Queijo provolone italiano	925
Queijo quartirolo	
Queijo Rochefort francês	727
Queijo Rochefort nacional	315
Queijo serra da estrela	
Queijo suíço	1086
Queijo tilsit nacional	
Queijo tipo requeijão	
Queijo tipo ricota nacional	
Quiabo cru	62
Quínoa, grão	112
Quínoa, farinha de	94
Rã, carne de	16
Rã, pata de	20
Rabada cru	9
rabanada	46
rabanete	138
Rábano, folhas	31
Rábano, bulbo	14

rapadura	174
Repolho cru	53
Repolho cozido	47
Repolho desidratado	0
Repolho chinês	69
Requeijão “catupiry”	11
Requeijão “cremelino”	60
Requeijão comum	80
Requeijão creme do norte	0
Ricota	50
Rim de boi cru	13
Rim de coelho	37
Rim de cordeiro	40
Rim de ovelha	13
Rim de porco	280
Rim de vitela	18
Rinchão, folhas	214
Risoto	9
Robalo cru (peixe)	32
Robalo defumado	76
Robalo em conserva	26
Romã	11
Romã, suco	10
Rosbife	16
Rosquinhas	0
Ruibarbo	30
Ruibarbo, talos	51
Sagu	10
Sagu com leite	38
Sagu com suco de frutas	2
Sagu com vinho	5
Sal refinado	253
Sal com alho, industrializado	13
Salada de frutas caseira	16
Sakê	5
Salame	10
Salmão cru americano (peixe)	29
Salmão cru europeu	29
Salmão defumado, americano	26
Salmão em conserva, americano	66
Salmonete cru (peixe)	29
Salsa	195
Salsicha comum	11
Salsicha de fígado de porco	9
Salsicha envasada, em conserva	37
Salsicha envasada, tipo Frankfurt	32
Salsicha tipo Bolonha	9
Salsicha tipo Frankfurt, cozida	6
Salsicha tipo Frankfurt crua	8
Salsicha tipo Viena, enlatada	9
Salsicha vienense	0
Salsichão comum	9
Salsichão duro	17

Salsifi	60
Samambaia das taperas, pecíolo	0
Sangue de porco ou de boi	14
Sapota	3
Sapota branca	7
Sapoti	25
Sapucaia	0
Sapucaia, castanha	0
Sardinha grande crua	25
Sardinha verdadeira crua	88
Sardinha verdadeira cozida	216
Sardinha em conserva de molho de tomate	390
Sardinha em conserva com azeite	402
Sardinha salgada	200
Sardinha prensada, crua	245
Sarnambi (peixe)	116
Saúna (peixe)	99
Savelha ou saboga crua (peixe)	64
Savelha em conserva em molho de tomate	147
Savelha salgada	78
Semilko em pó	0
Semilko reconstituído	0
Sêmola de trigo crua	12
Sêmola de trigo fervida	2
Sêmola de milho	10
Semolina de trigo	21
Semente de abóbora	31
Serra (peixe) cru	10
Serra salgado	77
Serralha	112
Shoyo	82
Siri carne	107
Siri em conserva	45
Siri salgado	220
SMA em pó	0
Siriguela	22
Soia (peixe) cru	29
Soja crua	226
Soja cozida	90
Soja, brotos de, crus	48
Soja, farinha de, industrializada	263
Soja, leite industrializado	40
Soja, leite em pó	275
Soja, molho de	0
Soja, pão de soja	57
Soja, queijo de soja	0
Sopa caldo	0
Sopa creme de aspargos concentrada, enlatada	52
Sopa creme de ervilha enlatada	26
Sopa de aipo	0
Sopa de aspargo	0
Sopa de camarão, creme	0
Sopa de carne concentrada, enlatada	0

Sopa de cebola, creme	0
Sopa de cogumelo, creme	0
Sopa de ervilhas desidratada	67
Sopa de espinafre, creme	57
Sopa de feijão branco	0
Sopa de feijão branco, concentrada	0
Sopa de feijão branco, desidratada	134
Sopa de frango	0
Sopa de galinha, concentrada	0
Sopa de lentilhas, enlatada	16
Sopa de massas	6
Sopa de tartaruga	0
Sopa de tomate	0
Sopa de vegetais	26
Sopa de vegetais, coados enlatada	20
Sopa de vegetais, concentrada enlatada	40
Sopa de vegetais, purê, enlatada	10
Sopa desidratada, à base de carne	51
Sopa desidratada, à base de vegetais	68
Sorgo	20
Soro de leite desnatado	0
Sorvete de creme	150
Sorvete de frutas	50
Suco de frutas, industrializado	10
Sumaúma, sementes de	73
Surubim cru (peixe)	12
Surubim salgado	50
Sururu de Alagoas cru	140
Sururu de Alagoas dessecado	480
Sururu de Alagoas em conserva de vinagre	130
Suspiro	2
Sustagem	792
Tainha crua inteira (peixe)	13
Tainha crua em filé	13
Tainha cozida	26
Tainha em conserva	54
Taioba, tubérculo	0
Taioba folhas	98
Talo de inhame	49
Talharim de glúten	0
Tâmara ao natural	65
Tâmara dessecada	72
Tamarindo polpa	7
Tangerina	41
Tangerina, casca de	161
Tangerina, suco de	19
Taperebá	26
Tapioca	8
Tapioca, bolo de	42
Tapioca, cuscuz de	7
Tartaruga do mar, crua	107
Tartaruga do mar, envasada	0
Tartaruga do rio crua	0

Tartaruga do rio salgada	0
Tatu, carne de	30
Testículos de boi	14
Tinga (peixe)	20
Tintureira (peixe)	0
Tira-vira (peixe)	6
Toucinho fresco	0
Toucinho defumado	6
Toucinho salgado	0
Tomate imaturo	6
Tomate maduro	9
Tomate francês	11
Tomate morango	0
Tomate cozido	5
Tomate, suco de, fresco	2
Tomate envasado	9
Tomate inteiro em conserva	16
Tomate, extrato de	56
Tomate, massa de	13
Tomate, molho de	0
Tomate, ketchup	15
Tomate, pure de, enlatado	11
Tomate, sopa de, enlatada	36
Tomate em flocos	119
Toranja	17
Toranja, suco concentrado	98
Toranja, suco de, enlatado	27
Torradas	0
Torresmo	37
Torta (pie) de abóbora	54
Torta (pie) de cereja	10
Torta (pie) de maçã	7
Torta (pie) de morango	10
Tracajá, carne crua	107
Tracajá, carne seca	347
Traíra (peixe)	645
Tralhoto (peixe) cru	57
Tremoço amarelo cru	1087
Tremoço amarelo cozido	211
Trigo "Bagé"	27
Trigo "bandeirantes"	28
Trigo "centeira"	23
Trigo "centenário"	25
Trigo "colônia"	39
Trigo "frontana"	32
Trigo "frontana s. Paulo"	27
Trigo "horto"	24
Trigo "h-20.28.29"	28
Trigo "kênia"	28
Trigo "lageadinho"	31
Trigo "m./5-35"	31
Trigo 1085	23
Trigo "montes claros"	28

Trigo “nordeste”	24
Trigo “patriarca”	28
Trigo “petit blanc”	26
Trigo “p.g.i.”	28
Trigo “planalto”	26
Trigo “rio negro”	31
Trigo “Sales”	24
Trigo sarraceno	33
Trigo “sinvalôcho”	29
Trigo “surpresa”	34
Trigo “trapeano”	25
Trigo “tritani”	31
Trigo “trinta e cinco”	24
Trigo duro, grão inteiro	37
Trigo duro, flocos	46
Trigo, gérmen de	40
Trigo, farelo de	37
Trigo cozido	19
Trigo, bolo de	217
Trilha (peixe)	118
Tripas cruas	127
Tripas cozidas	42
Trufas	65
Truta crua (peixe)	12
Truta cozida, em conserva	23
Truta defumada	36
Tubarão (peixe)	12
Tucum, coco	30
Tuna enlatada (peixe)	7
Tutano	14
Tutiribá	31
Ubarana (peixe)	92
Úbere de vaca	70
Uchi	79
Umbu	20
Urucum, polpa	7
Urucum, dessecado	187
Uva branca nacional, polpa	12
Uva tipo americano	19
Uva tipo europeu	19
Uva, suco de	9
Uva, doce em pasta	0
Uva, geléia de	0
Uvaia ou uvalha	10
Vagem comum crua	55
Vagem, comum em conserva	34
Vagem metro ou corda	46
Vegetais em conserva, média	26
Vermicelli	0
Vinagre	0
Vatapá	22
Vermelho (peixe)	34
Vieira (peixe)	12

Vinagreira ou caruru azedo	213
Vinho de jenipapo	0
Vinho de maçã	0
Vinho Moscatel	8
Vinho média	9
Viola, postas (peixe)	9
Vísceras salgadas	70
Vitamina de frutas sem leite	11
Vitamina de frutas com leite	77
Voador (peixe)	206
Waffles	192
Whisky	0
Xarope de milho	53
Xerelete (peixe)	49
Xixarro (peixe)	12