

**ERIKA BARBOSA CAMARGO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO PARA A PREVENÇÃO DE PRÉ-  
ECLÂMPSIA: ESTUDO COM 788 GESTANTES BRASILEIRAS**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo para  
obtenção do Título de Doutor em  
Ciências

**São Paulo  
2013**

**ERIKA BARBOSA CAMARGO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO PARA A PREVENÇÃO DE PRÉ-  
ECLÂMPSIA: ESTUDO COM 788 GESTANTES BRASILEIRAS**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Regina  
Torloni

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Edina  
Mariko Koga da Silva

**São Paulo  
2013**

Camargo, Erika Barbosa

**Suplementação de cálcio para a prevenção de pré-eclâmpsia: estudo com 788 gestantes brasileiras** / Erika Barbosa Camargo - - São Paulo, 2013.

xiv, 87f

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia: study with 788 Brazilian pregnant women.

1. Mortalidade materna 2. Suplementação de cálcio 3. Saúde da mulher 4. Prevenção pré-eclâmpsia/eclampsia

## **DADOS DO ALUNO**

### **1. IDENTIFICAÇÃO**

Erika Barbosa Camargo

E-mail: erika.barbosacamargo@gmail.com

### **2. ATIVIDADE PROFISSIONAL EXERCIDA**

- ✓ Trabalha no Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde com acompanhamento e monitoramento de projetos que visam proporcionar novas tecnologias nacionais para o SUS.

### **3. FORMAÇÃO ESCOLAR E ACADÊMICA**

- ✓ Formada em nutrição pela Universidade de Brasília.
- ✓ Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília.
- ✓ Doutoranda em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E MEDICINA  
BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA INTERNA E TERAPÊUTICA**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

Coordenador do Programa de Pós-graduação: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

**ERIKA BARBOSA CAMARGO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO PARA A PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPsia:  
ESTUDO COM 788 GESTANTES BRASILEIRAS**

**PRESIDENTE DA BANCA**

Profª Drª. Maria Regina Torloni

**TITULARES:**

Profª Dr.ª Suzanne Jacob Serruya

Profª Dr.ª Cristina Guazzelli

Prof.Dr. Eder Viana de Souza

Prof. Dr. Nelson Sass

**SUPLENTES**

Profª Dr.ª Rachel Riera

Prof.Dr. Renato Corrêa Baena

## Dedicatória

*Para Délcio, com amor, por sua atenção, acompanhamento, compreensão, apoio e, acima de tudo, pela paciência! Só um grande amor resiste ao desafio da conclusão deste trabalho. Obrigada....*

## Agradecimentos

A minha mãe **Vania** pelo amor, orações e colo durante toda minha vida!

Agradeço a **Deus** por colocar no meu caminho minha orientadora **Profª Dra. Regina Torloni** que foi uma grande pensadora durante este processo. Pessoa dedicada, amiga, competente e acima de tudo humana. Obrigada Regina!

A **Profª Dra Edina Koga** pelo apoio durante estes anos, pelo carinho e cuidado.

Ao **Prof Dr Álvaro Atallah** pela inspiração que motivou a realização deste trabalho.

A **Profª Dra Luci Fabiane Scheffer Moraes** da Universidade do Sul de Santa Catarina – pela disposição em se deslocar comigo pelo interior de Santa Catarina para treinar os estudantes com muito bom humor e seriedade. Pela amizade incondicional nos momentos delicados.

A **Profª Dra Rita Akutsu** da Universidade de Brasília – Departamento de Nutrição - pelo apoio e amizade durante o árduo trabalho de coleta dos dados em Brasília.

A **Profª Celsa Silva** da Universidade Federal do Amazonas – Departamento de Saúde Coletiva - pelo carinho, paciência e persistência que após um naufrágio de 300 questionários no transporte de Cori para Manaus, reiniciou e finalizou a coleta dados.

Ao Secretário de Saúde de Piripiri **Jorge Barreto** pelo apoio e disposição em reservar tempo para treinar pessoalmente a equipe de entrevistadores. Pelo bom humor e amizade durante as longas horas de trabalho.

A Secretaria de Ciência e Tecnologia – Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde e Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde pelo apoio.

Ao **Prof Dr Eduardo Jorge Valadares Oliveira** por permitir que este trabalho fosse finalizado, pela amizade e determinismo.

Aos amigos do DECIIS pelo carinho, amizade e ajuda ...Obrigada....Obrigada...

Ao **Mauro Ishioka** e **Davi Leite da Silva** pelas orientações, ajuda, carinho e paciência – vocês foram muito importantes para mim.

A **Profª Dra Maria Eduarda Puga (Duda)** por me ajudar sempre à distância com muita seriedade e coleguismo.

A **Priscila, Flavinha, Fernanda, Mariama, Marcelinha** e **Willerson** amigas (o) “nerds” que tanto me ajudaram.

## **Agradecimentos Especial**

**À**

***CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior***

# Sumário

<b>Dedicatória</b> .....	<b>vi</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>vii</b>
<b>Agradecimentos Especial</b> .....	<b>viii</b>
<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>x</b>
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>xi</b>
<b>Lista de Abreviaturas, Sinais e Símbolos</b> .....	<b>xii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>2</b>
1.1 Objetivo: .....	4
1.2 Pergunta .....	4
1.3 Hipótese .....	4
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Mortalidade Materna e síndromes hipertensivas .....	6
2.2 Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia .....	8
2.3. Papel do Cálcio na pré-eclâmpsia .....	10
2.4 Suplementação de cálcio para prevenção de pré-eclâmpsia .....	14
2.5 Implementação da Suplementação de Ca na gravidez .....	17
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
3.1 Tipo de estudo .....	19
3.2 Local e período do Estudo .....	19
3.3 Critérios de seleção das participantes .....	19
3.4 Coleta de dados: .....	19
3.5 Cálculo do tamanho amostral .....	21
3.6 Análise dos dados .....	21
3.7 Considerações éticas .....	22
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>7 ANEXOS</b> .....	<b>42</b>
Anexo 1 - Questionário .....	43
Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	47
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>49</b>
<b>Apêndice</b> .....	
<b>Abstract</b> .....	
<b>Bibliografia consultada</b> .....	

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Mecanismo envolvido na fisiopatologia da pré-eclampsia (Noris, 2005). .....	10
<b>Figura 2</b> - Relação entre deficiência de cálcio e níveis séricos de vitamina D com pré-eclampsia. ....	11
<b>Figura 3</b> - Efeitos da ingestão de cálcio sobre a pressão arterial. (Belizan, 1988). .....	12
<b>Figura 4</b> - Proporção de gestantes que receberam prescrição de cálcio segundo idade gestacional no momento da entrevista e grau de risco para pré-eclâmpsia. ....	30

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Principais características de 788 gestantes brasileiras entrevistadas sobre suplementação de cálcio para prevenção de pré-eclâmpsia. ....	26
<b>Tabela 2</b> - Principais características de 788 gestantes brasileiras entrevistadas sobre suplementação de cálcio para prevenção de pré-eclâmpsia segundo região geográfica de origem.....	27
<b>Tabela 3</b> - Relato de 788 gestantes brasileiras sobre orientações médicas recebidas durante o pré-natal quanto à suplementação e ingestão alimentar de cálcio. ....	29
<b>Tabela 4</b> - Relato de 788 gestantes brasileiras sobre orientações médicas recebidas durante o pré-natal quanto à suplementação e ingestão alimentar de cálcio segundo sua origem geográfica. ....	31
<b>Tabela 5</b> - Informações sobre consumo atual de laticínios por 788 gestantes brasileiras. ....	32
<b>Tabela 6</b> - Informações sobre consumo atual de laticínios por 788 gestantes brasileiras, segundo região geográfica de origem. ....	33

## Lista de Abreviaturas, Sinais e Símbolos

AIH	Autorizações de Internações Hospitalares
AR	Alto risco para pré-eclampsia
BR	Baixo risco para pré-eclampsia
Ca	Cálcio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHIPS	Control of Hypertension in Pregnancy Study
CID	Classificação Internacional de Doenças
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
E	Eclampsia
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
mg/dl	Miligrama por decilitro
MM	Mortalidade Materna
N	Número da amostra
NE	Não especificado
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NV	Número de Nascidos Vivos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	Fator de Crescimento Placentário
PTH	Hormônio Paratireóide
RAMOS	Reproductive Age Mortality
RMM	Razão de Mortalidade Materna
RR	Risco Relativo
sEng	Endogлина Solúvel
SERCA	Retículo Endoplasmático
sFlt-1	Tirosina Quinase Solúvel tipo fms
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIDA	Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida
SIH	Sistema Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SM	Sisterhood Method
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade da Federação
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

VDACs	Ânions dependentes de canais de voltagem
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial
WHO/UNICEF	World Health Organization/United Nations Children's Fund

**RESUMO**

---

**Introdução:** Estima-se que a cada ano, 59 000 mil mulheres em todo o mundo morram em decorrência de síndromes hipertensivas da gestação. Cerca de 20% (286) das 1.432 mortes maternas de 2010 no Brasil foram decorrentes de pré-eclâmpsia (PE) ou eclampsia (E). Apesar da existência de evidências de boa qualidade (revisões sistemáticas) indicando que a suplementação de cálcio (Ca) reduz significativamente a incidência de PE e a mortalidade materna, poucos estudos avaliaram a implementação dessa intervenção na prática obstétrica. **Objetivo:** Avaliar a proporção de gestantes brasileiras que receberam prescrição médica de suplementos de Ca durante a gravidez. **Métodos:** Estudo transversal e descritivo realizado em 9 unidades básicas (UBS) do sistema único de saúde (SUS) em 4 regiões diferentes do Brasil entre 2010-2012. Gestantes aguardando sua consulta pré-natal foram convidadas a responder a um questionário oral que avaliou se haviam recebido prescrição de suplementos de Ca na gestação e sua ingestão atual de laticínios. **Resultados:** Um total de 788 questionários válidos foram analisados; 250 participantes foram categorizadas como sendo de alto risco (AR) para PE devido a um ou mais dos seguintes fatores; nuliparidade, idade < 20 anos ou > 35 anos, ser portadora de diabetes ou história de hipertensão em gestação anterior e 538 foram consideradas de baixo risco (BR) para PE por não apresentarem nenhum desses fatores. Apenas 40 gestantes (5,1%) relataram ter recebido prescrição médica de suplemento de Ca, não havendo diferença significativa entre os grupos de AR e BR (5,2% versus 5,0%, respectivamente). Menos da metade dessas gestantes (16/40) relatou ter sido informada sobre o motivo para essa suplementação e apenas 3 informaram que o Ca estava sendo tomado para evitar problemas de pressão arterial. A ingestão média de Ca proveniente de laticínios foi de 209,6 mg ( $\pm$  264,9) mg, o que corresponde a menos de um terço da ingestão diária recomendada para gestantes. **Discussão:** A imensa maioria das gestantes entrevistadas não recebeu prescrição para suplementos de Ca. Este achado é preocupante, especialmente diante da constatação de que a dieta típica dessas gestantes é bastante pobre em Ca. **Conclusão:** Apesar da existência de evidências de boa qualidade indicando os benefícios dessa conduta, apenas 1 em cada 20 das gestantes brasileiras entrevistadas recebeu prescrição de suplementação de Ca. O maior uso desta intervenção poderia reduzir de forma substancial a incidência de PE/E assim como suas repercussões, incluindo mortalidade materna. São necessárias estratégias para aumentar a implementação desta intervenção.

# 1 INTRODUÇÃO

---

Estima-se que 59 000 mil mulheres em todo o mundo morram a cada ano em decorrência de síndromes hipertensivas na gestação (Clark, 2008), sendo esta a 1ª causa de mortalidade materna (MM) nos países da América Latina, onde uma em cada quatro mortes materna é decorrente dessa causa (Betrán, 2005, Khan, 2006).

A MM é um importante indicador do desenvolvimento humano de uma população, pois reflete o nível de organização e a qualidade da assistência obstétrica oferecida (Matias, 2009).

No Brasil, segundo dados oficiais do Ministério da Saúde, em 2010, 19,7% das 1.432 mortes maternas foram causadas por pré-eclâmpsia (PE) ou eclampsia (E), o que significa em média 1 morte por PE/E a cada dia em nosso país (Brasil, 2012a). As síndromes hipertensivas são também importante causa de prematuridade eletiva e mortalidade perinatal (Yucesoy, 2005). Estima-se que o custo direto do tratamento da PE/E no Brasil ultrapasse os 14 milhões de dólares por ano, o que representa um gasto substancial para este país em desenvolvimento (Brasil, 2012b).

A PE complica até uma em cada dez gestações e pode levar a sérios agravos para a saúde materna e perinatal, inclusive morte, sendo portanto considerada um problema de saúde pública tanto para os países desenvolvidos como para aqueles em desenvolvimento (Meads, 2008). A PE é definida como o surgimento de hipertensão e proteinúria na 2ª metade da gravidez (NHBEP, 2000) e acomete 6-10% de todas as gestantes sendo que 2-8% delas irão desenvolver quadros mais graves e até eclampsia, caracterizada pelo surgimento de convulsões (Sibai, 2005; Meads, 2008).

Apesar da etiopatogenia da PE ainda não estar completamente esclarecida, as evidências existentes indicam que os eventos centrais desta doença se iniciariam com a hipoperfusão placentária, que levaria à liberação de mediadores que entrariam na circulação materna, levando à lesão endotelial generalizada, liberação de substâncias inflamatórias, coagulantes e anti-angiogênicas que levariam a vaso-espasmo generalizado com conseqüente lesão de múltiplos órgãos maternos, como o fígado e rins, além do agravamento da isquemia placentária, perpetuando assim o ciclo vicioso (Wang, 2009). Apesar da realização de numerosos estudos ao longo de várias

décadas, ainda não foi descoberto nenhum tratamento efetivo para a PE/E, sendo o parto ainda a única alternativa para interromper o avanço desta doença (Ciantar, 2011).

Embora os mecanismos etiopatogênicos exatos da PE não estejam ainda completamente esclarecidos, diversos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são conhecidos, tais como ser nulíparas, ter idade menor que 20 anos ou maior que 35 anos, antecedente de hipertensão em gestação anterior e ser portadora de diabetes, entre outros (SBC, 2007). Diferenças na prevalência desses fatores de risco em determinadas populações ajudariam a explicar as diferenças geográficas e regionais na incidência de PE (WHO, 1988).

Na década de 80, estudos observacionais identificaram uma relação inversa entre a ingestão de cálcio (Ca) e a incidência de PE (Belizan, 1980; Belizan, 1988). Em face desta constatação, na década de 90 foram realizados ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar a efetividade da suplementação de Ca na prevenção da PE (Villar 1990, Belizan, 1991; CPEP, 1997; Crowther, 1999). Finalmente, a partir de 2000, os resultados desses ECRs foram compilados por meio de revisões sistemáticas que evidenciaram o benefício dessa medida (Hofmeyr, 2004; Meads, 2008; Imdad, 2011; Hofmeyr, 2013; Zerfu, 2013). Segundo revisão sistemática dos dados de 15.000 participantes incluídas em 12 ECRs, a suplementação de Ca a partir do 2º trimestre da gestação reduz em 64% o risco de desenvolver PE e em 20% o risco de MM e morbidade materna grave em mulheres com baixa ingestão alimentar de Ca (Hofmeyr, 2007). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a suplementação de 1,5-2,0g de Ca / dia durante a 2ª metade da gravidez como uma medida efetiva para prevenir a PE e reduzir a MM (WHO, 2011).

A implementação dessa intervenção na prática clínica tem sido pouco investigada na literatura. Em 2010, Silva e cols. entrevistaram 250 gestantes de alto risco para PE atendidas em dois hospitais de ensino em São Paulo e constataram que apenas 10% delas haviam recebido prescrição de Ca no pré-natal (Silva et al, 2010). Não encontramos na literatura outros estudos que avaliassem a prescrição de Ca durante o pré-natal.

A PE é uma causa importante de morbidade e mortalidade materna e perinatal em todo o mundo e especificamente na América Latina. Não existe tratamento

efetivo para a PE, porém evidências de boa qualidade indicam que a suplementação de Ca na gestação reduz significativamente a incidência desta doença e suas graves consequências, inclusive MM. Porém faltam estudos avaliando a implementação dessa intervenção na prática clínica diária. Essa lacuna de conhecimento nos motivou a realizar este estudo.

### **1.1 Objetivo:**

Avaliar a proporção de gestantes que receberam prescrição médica de suplementos de Ca durante a gravidez.

### **1.2 Pergunta**

Qual é a proporção de gestantes atendidas no sistema público que recebe prescrição de suplemento de Ca durante o pré-natal?

### **1.3 Hipótese**

Apesar da existência de evidências científicas de boa qualidade que comprovem a efetividade da suplementação de Ca para a prevenção de PE, a prescrição desse suplemento durante o pré-natal é pouco usada na prática clínica.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2.1 Mortalidade Materna e síndromes hipertensivas

Morte materna é definida como morte de uma mulher durante a gestação, parto ou puerpério até 42 dias após o término da gestação, independentemente da duração ou da localização da gravidez, causada por qualquer fator relacionado ou agravado pela gravidez ou por medidas tomadas em relação a ela, não considerando causas acidentais ou incidentais (Brasil, 2007; WHO, 2012).

A cada ano estima-se que em todo o mundo ocorram 287.000 mortes maternas sendo que 99% destas se dão nos países em desenvolvimento e sendo a maioria seria evitável (WHO, 2012). A MM é considerada um dos indicadores mais desiguais entre países pobres e ricos (WHO, 2004). Segundo a OMS, a MM é um dos indicadores que refletem a qualidade da assistência à saúde da mulher numa população (WHO, 2012). A investigação detalhada das causas dos óbitos de mulheres em idade fértil é considerada uma importante fonte de evidência científica para subsidiar ações apropriadas que visam reduzir a MM.

A razão de mortalidade materna (RMM) é a relação entre o número de óbitos de mulheres decorrentes de complicações da gravidez, parto ou puerpério até 42 dias após o parto, por 100.000 nascidos vivos (NV) (WHO, 2012). A redução em três quartos da RMM entre 1990 e 2015 é uma das *Metas do Milênio*, estabelecidas pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 2005 (UNMP, 2005). Para atingir este objetivo é essencial aumentar não somente o acesso aos cuidados de saúde reprodutiva como também sua qualidade (UNMP, 2005).

Nos últimos anos houve alguns avanços em direção a este alvo. Enquanto em 1980 ocorreram 526.300 mortes maternas em todo o mundo, em 2008 este número havia caído para 342.900. Semelhantemente, a RMM global caiu de 422 / 100.000 NV (intervalo de confiança de 95%- IC 95% -:358–505) em 1980 para 320 (IC95% 272–388) em 1990, sendo estimado em 251 para o ano de 2008. Em nível mundial, estima-se que a partir de 1990 a taxa anual de declínio da RMM tenha sido de 1,3% (IC,95% 1,0%-1,5%) (Hogan, 2010). Na América Latina e no Caribe, a RMM diminuiu de 179/ 100.000 NV em 1990 para 132/ 100.000 NV em 2005. Durante o mesmo período também houve queda na Ásia de 410/ 100.000 NV para 329/ 100.000 NV, enquanto na África sub-Saariana esta taxa permaneceu elevada e inalterada, em 900 / 100.000 NV (Hill, 2007). No Brasil entre 1990 e 2010 a RMM caiu de 141/

100.000 para 68/ 100.000 NV, o que representou uma significativa redução de 51% (Brasil, 2012a).

Estima-se que a queda anual da RMM em 3,9% entre 1990 e 2008 no Brasil tenha sido devida em parte ao empenho político para reduzir a MM (TGMMDG, 2004). Porém, para atingir as *Metas do Milênio* faz-se necessário um decréscimo médio anual de 5,5% na taxa de MM (WHO, 2010).

O propósito principal de avaliar a MM é determinar se os recursos estão ou não sendo usados efetivamente e identificar as áreas que requerem mais atenção (Cross, 2010). Estudo realizado por Laurenti e cols em 26 capitais e no Distrito Federal, representando cerca de 24% da população brasileira, apontou que os transtornos hipertensivos eram os principais responsáveis pela MM de causas obstétricas diretas em 2002 , correspondendo a quase 25% dos casos, sendo responsáveis por praticamente a mesma proporção de MM de causas obstétricas indiretas (Laurenti, 2004). Entre os anos de 2000-2006, Correia e cols apontaram que os transtornos hipertensivos eram a principal causa de óbito materno em Recife, correspondendo a 18,9% dos casos (Correia, 2011). Em 2009, Soares e cols relataram achados praticamente idênticos em estudo que avaliou as tendências da MM por PE/E entre 1997 e 2005 no Paraná. Segundo estes autores, a PE/E seria a primeira causa de MM naquele estado, sendo responsável por 18% dos óbitos maternos (Soares, 2009).

Dados recentes do Ministério da Saúde indicam que em 2010, 66,7% dos óbitos maternos foram decorrentes de causas diretas, 30,7% de causas indiretas e 2,6% das mortes não puderam ser classificadas. Segundo esse relatório, as síndromes hipertensivas foram a primeira causa de MM direta no Brasil em 2010 com 19,7%, seguida pelas síndromes hemorrágicas com 10,9%; enquanto as doenças do aparelho circulatório na gestação, parto ou puerpério foram a principal causa de mortes maternas indiretas, sendo responsáveis por 7,6% de todos os óbitos maternos deste tipo (Brasil, 2012a). Dados nacionais indicam que 67,9% dos óbitos maternos decorrentes da PE/E poderiam ser evitados graças a um melhor diagnóstico no pré-natal e em 51,8% por meio da vigilância e busca ativa de casos de risco gestacional no pré-natal (Soares, 2009). Portanto, embora controláveis e evitáveis, os transtornos hipertensivos continuam sendo a primeira causa de morte materna no Brasil na atualidade.

## 2.2 Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia

Apesar da fisiopatologia da PE não ser ainda completamente esclarecida, as hipóteses atuais indicam que a isquemia placentária, decorrente de remodelação vascular inadequada das artérias espiraladas miométriais, teria um papel central no desencadeamento dessa doença. Nos primeiros meses da gestação normal células citotrofoblásticas extravilosas de origem fetal invadem as artérias espiraladas uterinas da decídua e do miométrio situadas na região de implantação placentária e remodelam estes vasos, substituindo sua camada endotelial e destruindo sua camada muscular transformando-os em artérias de maior calibre e sem controle vasomotor, assegurando desta forma uma perfusão placentária abundante (Meekins, 1994). Evidências indicam que nas mulheres que desenvolvem PE, esta modificação ocorreria de forma inadequada ou parcial, com remodelação apenas da porção decidual das artérias espiraladas, deixando as porções mais profundas desses vasos intacta, o que resultaria em perfusão placentária reduzida desde o começo do 2º trimestre da gestação (Pijnenborg, 1991). Os motivos que levariam a esta remodelação vascular inadequada ainda não estão claros, porém parecem estar relacionados a fatores imunológicos (Labarre, 1988).

A hipoperfusão, hipóxia e isquemia placentária levam à produção e liberação de substâncias que alterariam a função endotelial materna (Roberts, 1999; Makris, 2007). Durante a gestação normal, a placenta produz fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF), e fatores anti-angiogênicos, como a endoglin solúvel (sEng) e a tirosina quinase solúvel tipo fms (sFlt-1). Nas pacientes com hipoperfusão placentária ocorreria um desequilíbrio na produção destes fatores, o que levaria à disfunção endotelial materna sistêmica característica na PE (Levine, 2006). Segundo uma recente revisão sistemática da literatura, a concentração de PlGF (27 estudos) e VEGF (3 estudos) foi mais baixa em mulheres que desenvolveram PE enquanto a concentração de sFlt1 (19 estudos) e sEng (10 estudos) foi mais alta nestas mulheres, comparadas a gestantes que não desenvolveram PE (Kleinrouweler, 2012). Além do seu efeito anti-angiogênico direto, a sEng e a sFlt-1 se ligariam ao VEGF e ao PlGF, impedindo sua interação com seus receptores endógenos (Levine, 2006; Luft, 2006; Venkatesha, 2006;). Acredita-se que a isquemia placentária seria o principal fator responsável pelo aumento da produção da sFlt-1 por este tecido (Gilbert, 2008). Apoiando esta hipótese, testes *in*

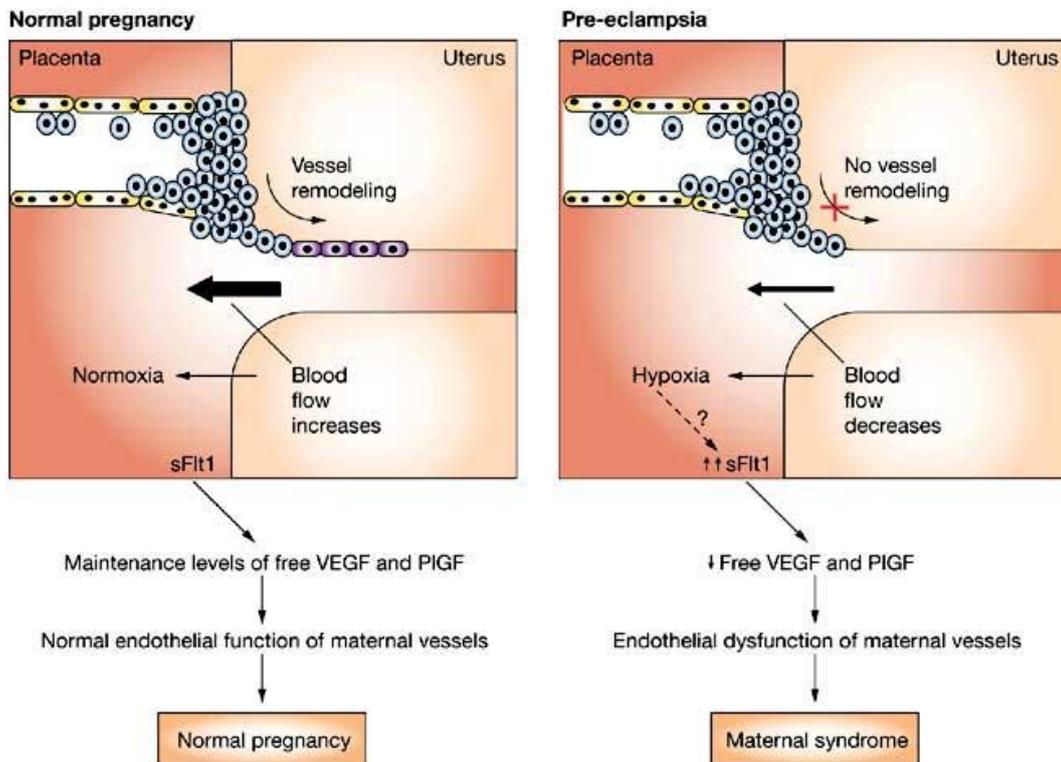
*vitro* mostraram que a diminuição da oferta de oxigênio a culturas de citotrofoblastos leva a aumento na produção de sFlt-1 (Nagamatsu, 2004).

Estudos experimentais indicam que a disfunção endotelial típica da PE seria mediada por substâncias circulantes no soro materno (Roberts, 1999). A incubação de células endoteliais com soro de pacientes portadoras de PE leva à disfunção endotelial (Venkatesha, 2006). Postula-se que os fatores circulantes seriam os responsáveis pelos efeitos sobre os sistemas cardiovascular, renal e cerebral observados nas pacientes com PE (Roberts, 1989).

Apesar dos notáveis avanços na investigação dos mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos da PE, ainda não existem terapias efetivas para esta doença sendo o parto a única cura para a doença (Poston, 2006). A habilidade de prever quem irá desenvolver PE ainda é limitada, pois depende de uma miríade de fatores. Testes diagnósticos medindo fatores angiogênicos no sangue ou na urina de gestantes assintomáticas parecem ser promissores na predição do desenvolvimento da PE, no entanto estes testes ainda não estão disponíveis em larga escala e a preços acessíveis para uso clínico diário em grandes populações (Barton, 2008).

Em resumo, estes seriam os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da PE:

- A remodelação inadequada das artérias espiraladas miométriais nos primeiros meses da gravidez levaria à hipoperfusão placentária.
- A placenta isquemiada produziria mediadores angiogênicos que entrariam na circulação materna, desencadeando lesão endotelial generalizada, liberação de substâncias inflamatórias, coagulantes e anti-angiogênicas (Figura1),
- Essas substâncias produzidas pela disfunção endotelial levariam ao vaso-espasmo generalizado com conseqüente hipertensão arterial e lesão de múltiplos órgãos, como o fígado e rins, além do agravamento da isquemia placentária, perpetuando assim o ciclo vicioso.



**Figura 1** - Mecanismo envolvido na fisiopatologia da pré-eclâmpsia (Noris, 2005).

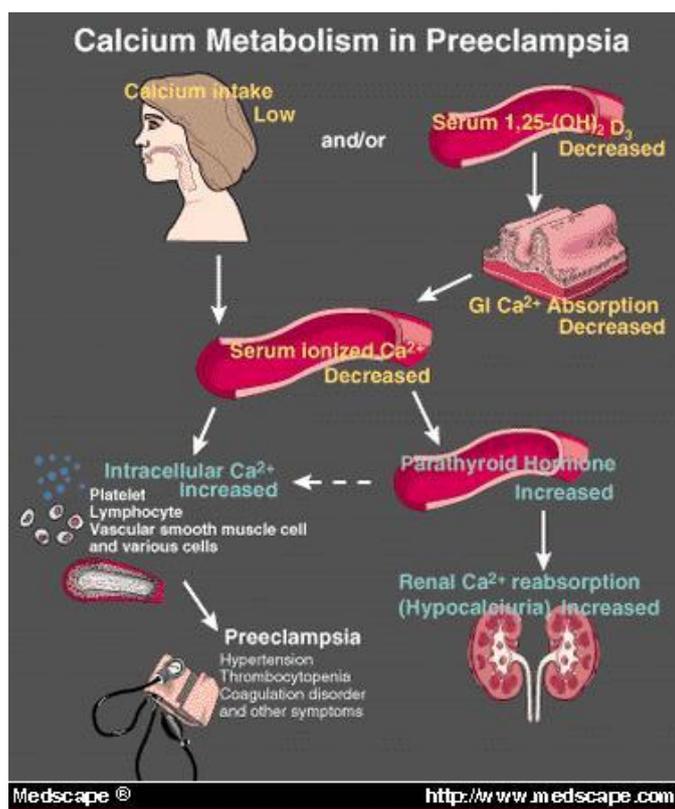
### 2.3. Papel do Cálcio na pré-eclâmpsia

Apesar de numerosos estudos nos últimos 30 anos sobre o papel do Ca na fisiopatologia da PE, esta questão ainda permanece não completamente elucidada. A gravidez normal é um estado de alta demanda de Ca, mineral essencial para o desenvolvimento fetal que no final da gestação acumula aproximadamente 30 g deste mineral (Forkes, 1976). Apesar de haver aumento da excreção renal de Ca durante a gestação normal (Forkes, 1976), a absorção intestinal deste mineral aumenta em 50% (Heaney, 1971) e sua reabsorção renal e óssea diminuem (Belizan, 1988).

Ajustes no metabolismo materno de Ca podem auxiliar compensando, em parte, as exigências fetais de Ca e a perda urinária. Os níveis de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25-D3) (hormônio ativo) estão 2-3 vezes maiores em mulheres grávidas do que nas não grávidas, o que resulta num aumento da absorção intestinal de Ca de 0,8 g/dia para 1,5 g/dia. Apesar dos mecanismos responsáveis pelo aumento dos níveis de 1,25-D3 não serem completamente conhecidos, especula-se que a conversão da vitamina D inativa em sua forma ativa (1,25-D3), por meio da enzima 1-alfa-hidroxilase, seria decorrente da diminuição do paratormônio (PTH) (Ellen, 1997; Seely, 2007) atuando

nos túbulos distais dos rins. Mulheres que desenvolveram PE apresentam níveis significativamente mais baixos de 1,25-D3 (Baker, 2010; Aghajafari, 2013) e níveis mais altos de PTH com consequente diminuição da excreção urinária de Ca (Seely, 1992; Pal, 2012) no 3º trimestre de gestação.

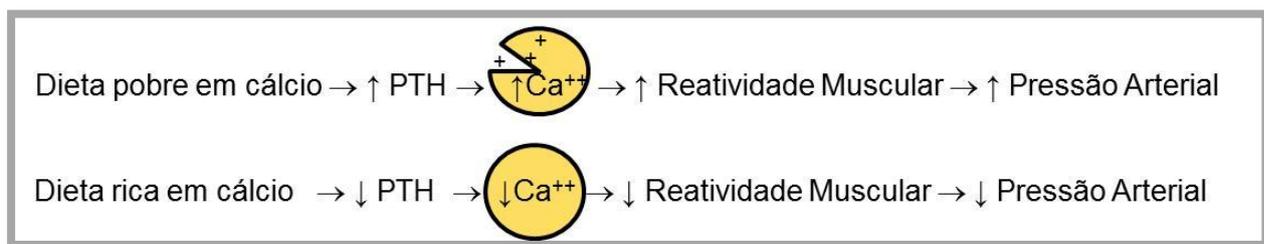
Assim, a hipocalciúria na PE seria decorrente de uma cadeia de eventos que começa com a redução primária de 1,25-D3 (Bodnar, 2007) e/ou uma dieta pobre em Ca (Maioli, 2004) com consequente redução da absorção de Ca intestinal, diminuição do Ca ionizado sérico, consequente aumento compensatório dos níveis de PTH em resposta à diminuição do Ca sérico ou devido a diminuição da inibição da transcrição pelos níveis baixos de 1,25-D3, que levaria ao aumento da reabsorção do Ca nos túbulos distais dos rins o que resultaria em do hipocalciúria (Figura 2) (Growder, 2009).



Fonte: [http://www.medscape.com/viewarticle/719229\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/719229_4)

**Figura 2** - Relação entre deficiência de cálcio e níveis séricos de vitamina D com pré-eclampsia.

Segundo Belizán e cols uma sequência de eventos explicaria a relação entre baixa ingestão de Ca e hipertensão gestacional. A primeira etapa seria a baixa ingestão de Ca ou diminuição do 1,25-D3 que levaria a um aumento da secreção do PTH. A segunda etapa seria o aumento do PTH que levaria a um aumento do Ca ionizado intracelular. Na terceira etapa, o Ca intracelular desencadearia a contração das células musculares lisas vasculares, o que levaria ao quarto e último evento, o aumento da pressão arterial (Figura 3) (Belizan, 1983; Belizan, 1988).



**Figura 3** - Efeitos da ingestão de cálcio sobre a pressão arterial. (Belizan, 1988).

Além dos seus efeitos diretos sobre a contração muscular, a diminuição do Ca sérico ionizado também afetaria a síntese de substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio materno como a prostaciclina e óxido nítrico, moléculas envolvidas na fisiopatologia da PE (López-Jaramillo, 2000).

Outro mecanismo que explicaria a relação entre hipocalcemia e PE envolve o papel do Ca na modulação do stress oxidativo. Na gravidez normal ocorre elevação dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol e lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Rosing, 1989; Sattar, 1996; Hubel, 1998). Na PE, níveis ainda maiores de triglicérides e lipoproteínas são frequentes (Hubel, 1996; Wakatsuki, 2000). Níveis elevados de triglicérides geralmente levam à formação de pequenas partículas de LDL, mais sujeitas a modificações oxidativas (Wakatsuki, 2000) que estariam envolvidas no desenvolvimento da PE.

A paraoxonase sérica, uma esterase dependente de Ca que catalisa a hidrólise de organofosfatos, é amplamente distribuída em diversos tecidos, tais como fígado, rins, intestinos, e também no soro onde interage com as lipoproteínas (La Du, 1993; Mackness, 1996). Esta enzima age como anti-oxidante inibindo a produção da

lipoproteína de baixa densidade LDL. Segundo Babacan e cols, baixos teores de Ca poderiam levar à diminuição da atividade da paraoxonase sérica causando stress oxidativo e estimulando a ocorrência de PE (Babacan, 2011).

Segundo Haché e cols, parece existir uma alteração na transferência de Ca na placenta de mulheres com PE decorrente do estresse oxidativo. Segundo esses investigadores, a diminuição da expressão da Ca ATPase na membrana celular poderia ser atribuída a depleção de ATP causada pelo estresse oxidativo, o que levaria a uma elevação da concentração do Ca intracelular (Haché, 2011).

Recentemente, foi sugerido que os níveis séricos de Ca mais baixos em mulheres com PE podem ser úteis para a detecção precoce desta doença (Rostami, 2011).

Em síntese, a interação entre o Ca e a PE se daria da seguinte maneira:

- O aumento 1,25 dihidroxivitamina D na gestação aumenta a absorção intestinal de Ca de 0,8 g/dia para 1,5 g/dia.
- A hipocalciúria ocorre devido à redução primária de 1,25-D3 (Bodnar, 2007), e/ou uma dieta pobre em Ca (Maioli, 2004). A diminuição de absorção intestinal de Ca diminuiria o Ca ionizado sérico que levaria ao aumento de PTH que resultaria em aumento da reabsorção do Ca nos túbulos distais dos rins.
- Baixa ingestão de Ca ou diminuição do 1,25-D3 gera aumento da secreção do PTH que leva a um aumento do Ca ionizado intracelular que desencadeia a contração das células musculares lisas vasculares e, por conseguinte o aumento da pressão arterial (Belizan, 1983; Belizan, 1988).
- Baixos teores de Ca poderiam levar a uma diminuição da atividade da paraoxonase sérica causando stress oxidativo e PE

## 2.4 Suplementação de cálcio para prevenção de pré-eclâmpsia

Na década de 80, estudos observacionais identificaram uma relação inversa entre ingestão de Ca e incidência de PE (Belizan, 1980; Belizan, 1988). Na década de 90 foram realizados ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar a efetividade da suplementação de Ca na prevenção da PE (Belizan, 1991; CPEP, 1997; Crowther, 1999). No final dos anos 90, os resultados desses ECRs foram compilados por meio de revisões sistemáticas que evidenciaram o benefício da suplementação do Ca na prevenção da PE, principalmente em mulheres com dietas pobres em Ca (Bucher 1996, Hofmeyr, 2007, Hofmeyer 2010, Imdad, 2011).

Segundo revisão sistemática Cochrane com 13 ECRs envolvendo 15.730 mil mulheres, a suplementação de Ca durante a gestação reduz em 52% o risco de desenvolver PE na população geral sendo esta redução ainda maior (64%) nas gestantes com dietas pobres em Ca (< 900 mg/dia) assim como naquelas de alto risco para PE (redução de 80%). Os autores destacam que, até em gestantes com dietas ricas em Ca (> 1000 mg/dia), a suplementação de Ca levou a uma redução média de PE da ordem de 38%. Além disso, a suplementação de Ca reduziu em 20% (IC 95% 3% até 35%) o risco de morte ou morbidade materna grave (Hofmeyr, 2010).

Segundo revisão sistemática que avaliou apenas ECRs realizados em países em desenvolvimento, a suplementação de Ca reduziu em 59% do risco de PE (IC95% 31% a 76%), segundo dados de 10 ECRs envolvendo mais de 10.000 participantes (Imdad, 2011).

Uma revisão sistemática de dados individuais de 12 ECRs envolvendo mais de 15.000 participantes concluiu que a suplementação de Ca a partir do 2º trimestre da gestação reduz em 64% o risco de PE e em 20% o risco de MM e morbidade materna grave em mulheres com dietas pobres em Ca (Hofmeyr, 2007).

A existência de evidências de alta qualidade levou a OMS a recomendar a suplementação de 1,5-2,0 g de Ca durante a gravidez como uma medida efetiva de prevenção de PE e redução da MM (WHO, 2011).

Um possível mecanismo de ação da suplementação do Ca na redução do risco para PE seria através da redução da liberação do PTH, diminuição do Ca

intracelular e consequente redução da contração da musculatura vascular. Por meio de um mecanismo similar, a suplementação de Ca reduziria também a contração do músculo uterino, prevenindo o trabalho de parto prematuro (Villar, 1990). Em estudo realizado por Kumar e col na Índia, entre 2005-2007, a suplementação de 2g de Ca/dia levou a uma redução de 66,7% no risco de PE e de 44,9% no risco de prematuridade (Kumar, 2009).

As revisões sistemáticas existentes apontam que a suplementação de Ca é especialmente efetiva em populações com dietas pobres em Ca (WHO, 2011). Mulheres grávidas necessitam de pelo menos 1 g de Ca / dia (IMNA, 2011). Estima-se que uma parcela significativa das gestantes em todo o mundo não alcance estas recomendações alimentares, o que reforça a importância da suplementação de Ca (Sibai, 2011).

Segundo revisão sistemática desenvolvida por pesquisadores da OMS, a maioria das mulheres grávidas e das mulheres em idade reprodutiva de países em desenvolvimento tem dietas deficientes em Ca. A média de consumo alimentar de Ca das gestantes que vivem em países em desenvolvimento é < 600 mg/dia (Meriardi, 2005). É importante salientar que o suplemento vitamínico para gestantes recomendado pela WHO/UNICEF não possui Ca em sua fórmula (WHO/WFP/UNICEF, 2011).

A baixa ingestão de Ca não é exclusividade de mulheres que habitam países em desenvolvimento. Um estudo recente relatou que o consumo médio diário de Ca de gestantes americanas entre 19-30 anos de idade era de 843 mg, portanto abaixo dos 1000 mg recomendados (Moshfegh, 2009).

Os laticínios são a principal fonte alimentar de Ca no Brasil (IBGE, 2011). Uma porção de leite ou iogurte (200 ml) possui cerca de 300mg de Ca. Portanto, para suprir as necessidades de Ca, a gestante precisaria ingerir cerca de 4 copos de leite ao dia, o que não é habitual na dieta típica das brasileiras. Esta constatação reforça a importância da suplementação de Ca na gestação em nosso meio.

É importante salientar que o uso da aspirina também está associado com 10-19% da redução do risco de pré-eclâmpsia e 10%-16% de diminuição mortalidade e morbidade perinatal (Askie, 2007). Em mulheres grávidas com história de pré-eclâmpsia em gravidez anterior a prevenção com o uso de aspirina é recomendada

depois da 12<sup>a</sup> semana de gestação. Revisão sistemática recente avaliou 46 ensaios clínicos com 32.891 mulheres que possuíam risco de desenvolver pré-eclâmpsia que receberam baixas doses de aspirina e concluiu que houve 17% de redução de desenvolver a doença (Duley, 2007). Bakhti e Vaiman defendem a idéia de que 100 mg por dia de aspirina em mulheres nulíparas é eficiente na prevenção de doenças hipertensivas na gestação. Estudos futuros devem ser direcionados para o desenvolvimento de testes genéticos e/ou sorológicos para decidir quais pacientes devem se tratados (Bakhti, 2011).

## 2.5 Implementação da Suplementação de Ca na gravidez

A OMS recomenda a suplementação de 1,5-2,0 g de Ca a partir do 2º trimestre da gravidez como uma medida efetiva de prevenção de PE e consequente redução da MM (WHO, 2011).

Semelhantemente, a Associação Médica Brasileira (AMB) recomenda a suplementação de 2 g de Ca/dia para a profilaxia da PE em pacientes de risco e com baixa ingestão alimentar de Ca, sendo que esta suplementação deve ser iniciada a partir da 14ª semana (Vasconcellos, 2002).

Apesar da existência de evidências de alto nível a favor da suplementação do Ca na gravidez para a prevenção da PE e redução da MM, alguns investigadores são contrários à generalização desta prática devido à diversidade das populações incluídas nos estudos e de dúvidas quanto à idade gestacional ideal para iniciar esta suplementação (CMGO, 2008; NICE, 2011).

Realizamos uma busca por estudos publicados a partir de 1990 até 2013 que avaliassem a implementação da recomendação de suplementar Ca durante a gravidez. Foram consultadas quatro bases de dados eletrônicas (Medline, Embase, Lilacs e CINHALL) usando as seguintes palavras chaves, adaptadas a cada base: cálcio, gravidez, pré-eclâmpsia. Foi identificado apenas um estudo sobre o tema, publicado em 2010 (Silva Cam, 2010). Os autores deste estudo entrevistaram 250 gestantes de alto risco para PE (nulíparas - menores de 16 anos e/ou mais de 35 anos de idade- hipertensas crônicas, diabéticas e nefropatas) atendidas em 2 hospitais de ensino na cidade de São Paulo, para saber se tinham recebido prescrição de suplementos de Ca durante pré-natal e concluíram que apenas 10,4% haviam recebido essa suplementação (Silva Cam, 2010).



### **3.1 Tipo de estudo**

Este estudo transversal descritivo entrevistou gestantes que faziam pré-natal em postos de saúde públicos situados em quatro regiões geográficas distintas do Brasil.

### **3.2 Local e período do Estudo**

As entrevistas foram realizadas entre outubro de 2010 e junho de 2012 em 9 postos de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) situados em 4 cidades regiões diferentes do Brasil: Coari- Amazonas, Brasília – Distrito Federal, Piripiri - Piauí e Tubarão- Santa Catarina.

Os 9 postos de saúde envolvidos neste estudo eram de nível primário, ou seja atendiam gestantes em geral e não apenas aquelas consideradas de alto risco gestacional em decorrência de desordens clínicas e ou obstétricas.

### **3.3 Critérios de seleção das participantes**

As participantes foram gestantes que estavam em salas de espera aguardando suas consultas de pré-natal em um dos 9 postos de saúde. Gestantes em qualquer idade gestacional, com fetos vivos, que estivessem em acompanhamento pré-natal naquele posto e que fossem capazes de compreender e responder perguntas orais foram consideradas elegíveis para inclusão neste estudo. Gestantes aguardando sua primeira consulta de pré-natal foram excluídas. Todas as participantes que preencheram os critérios de seleção e concordaram participar do estudo foram incluídas até se alcançar o tamanho amostral desejado.

### **3.4 Coleta de dados:**

A coleta de dados foi realizada in loco, em 9 UBS localizadas nas 4 cidades referidas, sendo 3 postos em Coari, 1 em Brasília, 2 em Tubarão e 3 em Piripiri. .

Os entrevistadores eram 3 alunos de medicina e 9 alunos de nutrição especificamente treinados para este estudo pela investigadora principal. Os dados foram colhidos durante o período de 5 semanas em cada uma dos postos de saúde incluídos na pesquisa. Os entrevistadores abordaram as gestantes na sala de espera, antes de suas consultas de pré-natal, explicando os objetivos do estudo e convidando-as a participarem. As que preencheram os critérios de seleção e concordaram voluntariamente em participar foram convidadas a assinar um termo de consentimento informado (Anexo 2) sendo a seguir entrevistadas.

O questionário continha 26 perguntas fechadas sendo 5 sobre características sócio-demográficas, 3 sobre hábitos alimentares e 2 sobre prescrição médica recebida até o momento, incluindo suplementação de Ca e 16 perguntas abertas (Anexo 1). As participantes podiam e foram incentivadas a confirmar as informações dadas (como por exemplo número de consultas até o momento, idade gestacional na 1ª consulta de pré-natal, etc..) nas próprias carteiras de pré-natal, que estavam em suas mãos no momento da entrevista.

As entrevistas duraram em média 10 minutos e foram realizadas de forma individual, oral, anônima e privativa. Os questionários com mais da metade das perguntas em branco foram excluídos da análise final.

Os questionários preenchidos foram enviados por correio para a investigadora principal que transcreveu as informações para um banco de dados eletrônico (Epi Info, versão 6.0, Atlanta, EUA) para posterior análise. A qualidade da transcrição dos dados para a planilha eletrônica foi verificada por um 2º investigador independente que comparou as informações digitadas com os dados anotados nos questionários de uma amostra aleatória de 300 participantes.

A tabela brasileira de composição de alimentos (TACO, 2006) foi utilizada para calcular a quantidade de Ca proveniente de laticínios na dieta das participantes. Para avaliar a adequação desta ingestão, utilizamos as recomendações mais recentes da *Dietary Reference Intakes* – DRI, segundo as quais gestantes entre 14-18 anos devem ingerir 1.300 mg Ca/dia e aquelas acima desta idade devem ingerir 1.000 mg Ca/dia (IMNA, 2011; Hacker, 2012).

### 3.5 Cálculo do tamanho amostral.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando a frequência de prescrição de Ca relatado por Silva 2005 de 10%. Com um erro absoluto de 2,5% e um nível de significância de 5%, chegou-se a um tamanho amostral de 553 participantes. Considerando possíveis perdas, planejamos entrevistar 800 gestantes. As cidades e centros de saúde públicos incluídos no estudo foram selecionadas como uma amostra de conveniência.

### 3.6 Análise dos dados

As características sócio-demográficas, os dados sobre ingestão de Ca alimentar proveniente de laticínios e suplementação de Ca são apresentados de forma descritiva através de médias, desvio padrão e porcentagens com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para fins de análise, as participantes foram divididas em dois grupos, de acordo com seu risco para desenvolver PE baseado em características pessoais e antecedentes amplamente aceitos na literatura (Odegrd, 2000; Duckitt, 2005; Luo, 2007; Visintin, 2010). As participantes com qualquer dos seguintes fatores foram consideradas como sendo de alto risco (AR) para PE: nulíparas, idade < 20 anos ou > 35 anos, múltíparas com antecedentes de hipertensão em gestação anterior e gestantes com diabetes pré-existente. As demais participantes, isto é, todas aquelas sem nenhuma dessas características, foram classificadas como sendo de baixo risco (BR) para PE.

Os testes do Chi quadrado e t de Student foram usados para analisar possíveis diferenças entre os grupos na distribuição de características sócio-demográficas, ingestão alimentar de Ca derivada de laticínios e taxa de prescrição de suplemento de Ca. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos. O programa SPSS, versão 16 (cidade e país de fabricação) foi utilizado para as análises estatísticas.

### **3.7 Considerações éticas**

Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital São Paulo-UNIFESP, sob o registro CEP 0418.10 (Apêndice 1). Todas as participantes assinaram um termo de consentimento informado.

## **4 RESULTADOS**

---

Um total de 800 gestantes elegíveis aceitaram participar do estudo e foram entrevistadas sendo que 12 recusaram-se a responder mais do que 5 perguntas. Portanto, 788 questionários válidos foram incluídos nas análises finais, sendo 155 provenientes de 3 postos de Coari, 301 de 1 posto de Brasília, 200 de 2 postos de Tubarão e 132 de 3 postos de Piripiri.

A Tabela 1 apresenta as principais características dessas 788 gestantes. A Tabela 2 apresenta os mesmos dados conforme a distribuição geográfica das participantes. As gestantes entrevistadas tinham entre 13 e 42 anos, 12,2 % tinham menos de 19 anos e 10,9% tinham 35 ou mais anos. A idade média das participantes foi de 25,9 ( $\pm 6,3$ ) não havendo diferença significativa entre as 4 regiões. Em relação ao estado civil, 647 (82,1%) mulheres eram casadas ou amasiadas e 127 (16,1%) solteiras, não havendo diferença significativa entre as 4 regiões (Tabelas 1 e 2).

As participantes eram predominantemente nulíparas (41,4%) ou primíparas (31,1%), sendo que 104 (13,2%) tinham dois partos anteriores e 113 (14,3%) tinham história de três ou mais partos (Tabela 1). Não houve diferença significativa na paridade das entrevistadas segundo a sua localização geográfica (Tabela 2).

Quase metade das entrevistadas ( $n = 375$ ) estava no 3º trimestre da gestação no momento da entrevista, 40% (315) estava no 2º trimestre e apenas 12,4% (98) no 1º trimestre (Tabela 1) não havendo diferenças significativas quanto à idade gestacional das participantes de diferentes regiões (Tabela 2).

Menos da metade das participantes (348) relatou ter planejado a gestação (Tabela 1), não havendo diferenças significativas conforme a origem das gestantes (Tabela 2).

Aproximadamente 46% das participantes relatava ter comparecido a 5 ou mais consultas de pré-natal até aquele momento, 40% haviam sido atendidas entre 2 a 4 vezes e 14,2% estavam aguardando sua 2ª consulta de pré-natal (Tabela 1), não havendo diferenças significativas destes valores entre as participantes entrevistadas nas quatro regiões do Brasil (Tabela 2).

A idade gestacional média no momento da primeira consulta de pré-natal foi de 10,1 semanas (+/- 5,0 semanas) sendo que mais de 80% (n= 652) das mulheres relataram ter iniciado o pré-natal no 1º trimestre e 16,6% (132) no 2º trimestre (Tabela 1). Conforme apresentado na Tabela 2, a proporção de gestantes que iniciaram o pré-natal após o 1º trimestre foi menor em Coari – AM do que nas outras regiões porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Menos de 10% das participantes eram tabagistas ou etilistas, não havendo diferenças significantes entre as quatro regiões de origem (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1** - Principais características de 788 gestantes brasileiras entrevistadas sobre suplementação de cálcio durante a gravidez. .

<b>Variável</b>	<b>Valores*</b>	
<b>Idade, anos</b>	25.9	(6.3)
<b>Estado civil</b>		
Casada ou amasiada	647	(82.1)
Solteira	127	(16.1)
Separada/divorciada	14	(1.8)
<b>Paridade</b>		
0	326	(41.4)
1	245	(31.1)
2 ou +	217	(27.5)
<b>Idade gestacional no momento da entrevista</b>		
Média (DP). Semanas	24.3	(8.3)
1º trimestre	98	(12.4)
2º trimestre	315	(40.0)
3º trimestre	375	(47.6)
<b>Gravidez Planejada</b>	348	(44.2)
<b>Número de consultas pré-natal até o momento</b>		
1	112	(14.2)
2 até 4	314	(39.9)
5 ou +	362	(45.9)
<b>Idade gestacional na 1ª consulta do pré-natal</b>		
Média (DP) em semanas	10.1	(5.0)
1º trimestre	652	82,7
2º trimestre	131	16,6
3º trimestre	5	0,7
<b>Tabagista<sup>1</sup></b>	51	(6.5)
<b>Etilismo<sup>2</sup></b>	61	(7.7)

\* Todos valores expressos em média (DP) ou N (%).

1. Gestantes relatando consumo atual de 1 ou mais cigarros ao dia.

2. Gestante relatando consumo atual de 1 ou mais doses por semana.

**Tabela 2** - Principais características de 788 gestantes brasileiras entrevistadas sobre suplementação de cálcio durante a gestação segundo região geográfica das participantes.

Variável	Coari.	Brasília.	Tubarão.	Piripiri	P
	AM N=155	DF N=301	SC N=200	PI N=132	
<b>Idade, anos</b>	25.8 (6.3)	25.9(6.2)	25.9 (6.3)	25.9 (6.3)	0.69
<b>Estado civil</b>					
Casada ou amasiada	81.3	77.7	85.0	84.8	0.47
Solteira	16.1	18.6	14.5	12.9	
Separada/divorciada	2.6	2.0	0.5	2.3	
<b>Paridade</b>					
0	38.1	42.5	37.0	50.0	0.15
1	27.1	33.9	36.0	21.2	
2 ou +	34.8	23.6	27.0	28.8	
<b>Idade gestacional no momento da entrevista</b>					
1º trimestre	14.8	13.3	7.0	15.9	0.33
2º trimestre	40.0	42.2	29.5	50.8	
3º trimestre	45.2	44.5	63.5	33.3	
<b>Gravidez Planejada</b>	33.5	49.8	43.0	45.5	0.11
<b>Número de consultas pré-natal até o momento</b>					
1	24.5	17.9	3.5	9.8	0.46
2 até 4	40.7	40.9	37.0	39.4	
5 ou +	34.8	41.2	59.5	50.8	
<b>Idade gestacional na 1ª consulta do pré-natal</b>					
1º trimestre	67.1	84.7	87.5	88.6	
2º trimestre	31.0	14.6	12.5	11.4	
3º trimestre	1.9	0.7	0.0	0.0	
<b>Tabagistas<sup>1</sup></b>	2.6	4.0	13.5	6.1	0.23
<b>Etilistas<sup>2</sup></b>	3.2	8.6	12.0	4.5	0.11

\* Todos valores expressos em média (DP) ou N (%).

1. Gestantes relatando consumo atual de 1 ou mais cigarros ao dia.

2. Gestante relatando consumo atual de 1 ou mais doses por semana.

A Tabela 3 apresenta o relato das gestantes sobre a prescrição de suplementos de Ca. Apenas 40 gestantes (5,1%) relataram ter recebido uma prescrição médica de suplemento de Ca, não havendo diferença significativa entre os grupos de AR ou BRA para PE. Menos da metade das gestantes que recebeu suplementação de Ca (16/40) relatou ter sido informada sobre o motivo para essa suplementação, sendo que apenas 3 relataram que o Ca estava sendo tomado para evitar problemas de pressão arterial. Não encontramos diferenças significativas entre os grupos de BR e AR quanto a estas informações. A taxa de suplementação de Ca foi de 11% em Coari (n= 17), 5,6% em Brasília (n= 17), 2,5% em Tubarão (n= 5) e 2,3% em Piripiri (n= 3), não havendo diferença entre as quatro cidades.

Menos de um terço (n= 252) das participantes relatou que o seu médico pré-natalista havia recomendado aumentar a ingestão de laticínios, não havendo diferença significativa entre as gestantes de BR (33,1%) e AR (29,6%). Na maioria desses casos (53,2%), o médico havia orientado o acréscimo de 1-2 copos de leite ao dia e em aproximadamente um terço dos casos (32,5%) ele não havia especificado a quantia de leite a ser ingerida por dia (Tabela 3). Ao todo, apenas 10 gestantes (1,3% do total) relatam ter recebido orientação para ingerir 3-4 copos de leite ao dia, o que corresponde a 738 -1230 mg Ca/dia. Uma proporção maior das gestantes de AR para PE não sabia referir qual havia sido a orientação recebida quanto à quantidade exata de leite que deveria ser ingerida por dia (21.6% versus 0.6%,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 3** - Relato de 788 gestantes brasileiras sobre orientações médicas recebidas durante o pré-natal quanto à suplementação e ingestão alimentar de cálcio.

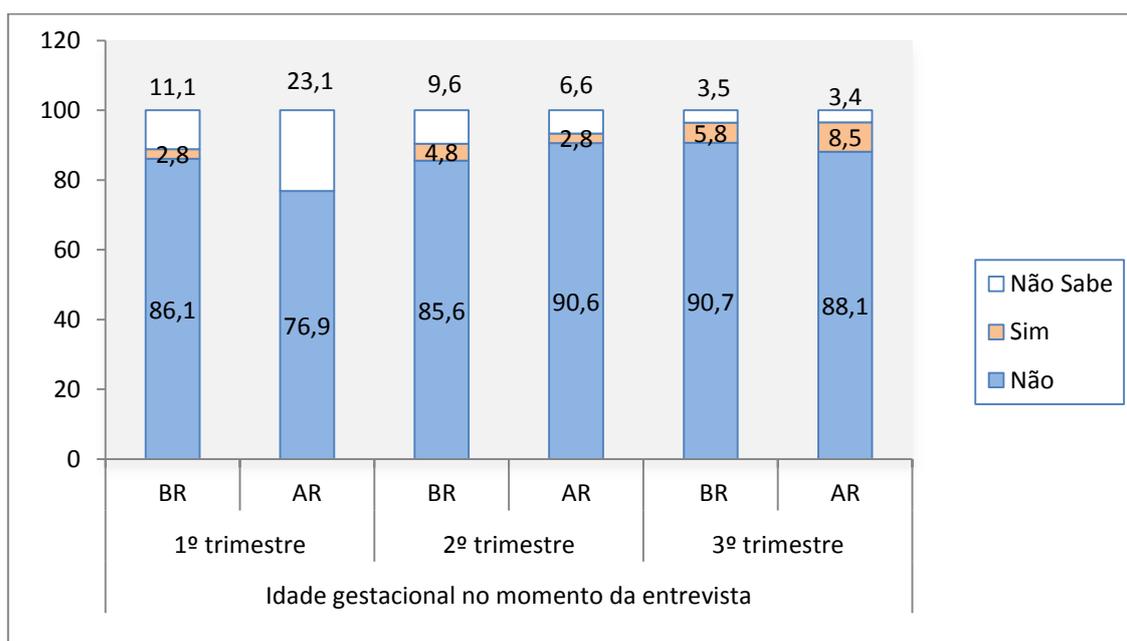
	Baixo risco		Alto Risco		P	Total	
	(BR) N=538	%	(AR) N= 250	%		BR + AR N=788	%
	N	(%)	N	(%)		N	(%)
<b>Médico receitou cálcio</b>							
Sim	27	(5.0)	13	(5.2)		40	(5.1)
Não	474	(88.1)	220	(88.0)		694	(88.1)
Não Sabe	1	(0.2)	2	(0.8)		3	(0.4)
Sem Resposta	36	(6.7)	15	(6.0)	0.921	51	(6.5)
<b>Foi explicado o motivo para prescrição de cálcio?</b>							
Sim	11	(40.7) <sup>1</sup>	5	(38.5)		16	(40.0)
Não	16	(59.3)	8	(61.5)	0.905	24	(60.0)
<b>Motivos para prescrição do cálcio</b>							
Problemas de pressão	2	(18.2) <sup>1</sup>	1	(20.0)		3	(18.8)
Deficiência	0	(0.0)	2	(40.0)		2	(12.5)
Ossos do bebe	4	(36.4)	2	(40.0)		6	(37.5)
Ossos da mãe	4	(36.4)	0	(0.0)		4	(25.0)
Anemia	1	(9.1)	0	(0.0)		1	(6.3)
Total	11	(100)	5	(100)		16	(100)
<b>Médico estimulou a ingestão de leite e derivados</b>							
Sim	178	(33.1)	74	(29.6)		252	(32.0)
Não	360	(66.9)	176	(70.4)	0.329	536	(68.0)
<b>Orientação recebida quanto a quantidade diária de leite a ser ingerida/dia<sup>1</sup></b>							
1 copo (246 mg <sup>2</sup> )	42	(23.6) <sup>1</sup>	14	(18.9)		56	(22.2)
2 copos por dia (492 mg)	68	(38.2)	10	(13.5)		78	(31.0)
3 copos por dia (738 mg)	6	(3.4)	0	(0.0)	<0.001	6	(2.4)
1 litro por dia (1.230 mg)	4	(2.2)	0	(0.0)		4	(1.6)
1 Yogurte por dia (286 mg)	0	(0.0)	6	(8.1)		6	(2.4)
Diminuir o leite	4	(2.2)	0	(0.0)		4	(1.6)
Não Sabe	1	(0.6)	16	(21.6)		17	(6.7)
Médico não disse	53	(29.8)	28	(37.8)		81	(32.1)
Total	178	(100)	74	(100)		252	(100)

Todos os dados são apresentados em números (porcentagens) a não ser que especificado de forma diferente.

1. Porcentagens calculadas sobre o total de participantes que responderam "sim" à pergunta anterior.

2. Equivalência de cálcio em mg segundo a tabela brasileira de composição de alimentos TACO (TACO, 2006).

A Figura 4 apresenta a distribuição das respostas das participantes sobre a prescrição de Ca por seus médicos segundo sua idade gestacional no momento da entrevista e seu risco para PE. Praticamente 90% das gestantes nos 2º e 3º trimestres da gestação relataram não ter recebido prescrição de suplementos de Ca. Não identificamos diferenças estatisticamente significativas nesses valores entre os três trimestres.



**Figura 4** - Proporção de gestantes que receberam prescrição de cálcio segundo idade gestacional no momento da entrevista e grau de risco para pré-eclâmpsia.

A Tabela 4 apresenta o relato de 788 gestantes brasileiras sobre orientações médicas recebidas durante o pré-natal quanto à suplementação e ingestão alimentar de Ca segundo sua origem geográfica. As gestantes de Coari tiveram o maior índice de prescrição (11%), e as de Piripiri e Tubarão os menores índices, porém essa diferença não foi significativa. Em Piripiri e Tubarão cerca de 40% das gestantes relataram ter sido orientada a aumentar seu consumo de leite e derivados, em Coari e Brasília esse valor foi de 29% e 23%, respectivamente.

**Tabela 4** - Relato de 788 gestantes brasileiras sobre orientações médicas recebidas durante o pré-natal quanto à suplementação e ingestão alimentar de cálcio segundo sua origem geográfica.

Cidade	Coari – AM N=155	Piripiri- PI N=132	Brasília- DF N=301	Tubarão- SC N=200	P
<b>Médico receitou cálcio</b>	%	%	%	%	
Sim	11.0	2.3	5.6	2.5	0.51
Não	88.4	78.8	87.7	94.5	
Não Sabe	0.0	0.8	0.0	0.0	
Sem Resposta	0.6	18.2	6.6	3.0	
<b>Médico estimulou a ingestão de leite e derivados<sup>1</sup></b>					
Sim	29.0	43.2	23.3	40.0	0.24
Não	71.0	56.8	76.7	60.0	
<b>Orientação recebida quanto a quantidade diária de leite a ser ingerida</b>					
1 copo por dia (246 mg Ca/Dia <sup>2</sup> )	24.4	33.3	18.6	13.8	<0,001
2 copos por dia (492 mg Ca/dia)	13.3	56.1	41.4	13.8	
3 copos por dia ( 738 mg Ca/dia)	0.0	1.8	7.1	0.0	
4 copos por dia (1.230 mg Ca/dia)	0.0	0.0	2.9	2.5	
1 Yogurte por dia (286 mg Ca/dia)	0.0	1.8	2.9	3.8	
Diminuir o leite	0.0	0.0	2.9	2.5	
Médico não disse	62.2	7.0	24.3	63.8	
Não Sabe	0.0	0.0	0.0	0.0	

Todos os dados são apresentados porcentagens

1. Porcentagens calculadas sobre o total de participantes que responderam “sim” à pergunta anterior.
2. Equivalência de cálcio em mg segundo a tabela de composição de alimentos TACO (TACO, 2006).

A Tabela 5 apresenta as informações de todas as participantes quanto ao seu consumo de laticínios durante a gestação atual e a Tabela 6 apresenta as mesmas informações conforme a região geográfica das entrevistadas. Quase 60% das entrevistadas relatou tomar habitualmente no máximo até 1 copo de leite ao dia, o que corresponde a 246 mg de Ca/dia. Apenas 50 participantes (6,4%) consumiam 4 ou mais copos de leite por dia, o que corresponde a aproximadamente 1 g de Ca/dia. Apenas 16,5% das gestantes referia comer pelo menos uma fatia (30 g) de queijo por dia, 25,3% relatava comer uma fatia por semana e 51,9% informou que nunca ou raramente (menos de 1 vez ao mês) consumia queijo. A ingestão média de cálcio

proveniente laticínios das 788 participantes foi de 209,6 ( $\pm$  264,9) mg, o que corresponde a menos da metade da ingestão diária recomendada para gestantes (Tabela 5).

O consumo médio diário de Ca de origem alimentar mais baixo foi relatado pelas gestantes de Coari (119,6 mg/dia) e o mais alto pelas participantes de Tubarão (301,0 mg/dia), não havendo diferença significativa entre os grupos. (Tabela 6).

**Tabela 5** - Informações sobre consumo atual de laticínios por 788 gestantes brasileiras.

Variável	Teor de Ca mg	N	(%)
<b>Consumo atual de leite (copos /dia)</b>			
0		189	(24.0)
Até 1	246	282	(35.8)
2 até 3	492 – 738	267	(33.9)
4 ou +	984 ou +	50	(6.4)
<b>Consumo de queijo <sup>1</sup></b>			
1 porção / dia (282 mg)	282	130	(16.5)
Semanal (82 mg)	82	199	(25.3)
Mensal (18,8)	18,8	50	(6.4)
Raramente ou nunca (0 mg)		409	(51.9)
<b>Consumo médio diário Ca, mg (DP)</b>	209,6 (264,9)		

1. Uma porção equivale a 30 g de queijo

**Tabela 6** - Informações sobre consumo atual de laticínios por 788 gestantes brasileiras, segundo região geográfica de origem.

Variável	Coari.	Brasília.	Tubarão.	Piripiri	P
	AM N=155	DF N=301	SC N=200	PI N= 132	
<b>Consumo atual de leite (copos /dia)</b>					
0	40.0	23.3	14.0	22.0	<0.001
Até 1 (246 mg)	31.0	36.2	29.0	50.8	
De 2 até 3 (492 –738 mg)	29.0	34.6	41.5	26.5	
4 ou + (984 mg ou +)	0.0	6.0	15.5	0.8	
<b>Consumo de queijo</b>					
1 porção / dia* (282 mg)	0.0	17.9	34.5	5.3	
Semanal (82 mg)	1.3	44.5	26.0	8.3	<0.001
Mensal (18,8 mg)	0.0	11.0	3.0	8.3	
Raramente ou nunca (0 mg)	98.7	26.6	36.5	78.0	
<b>Consumo médio diário Ca, mg</b>	119.6	221.1	301.0	151,0	0.61
<b>(DP)</b>	(205.2)	(257.6)	(316.5)	(202,5)	

Todos os dados são apresentados em porcentagens ou média (DP)

\*Uma porção equivale a 30 g de queijo

## **5 DISCUSSÃO**

---

Menos de 6% das cerca de 800 mulheres entrevistadas que estavam acompanhamento pré-natal em nove postos de saúde públicos brasileiros relataram ter recebido uma prescrição de suplemento de Ca. A maioria daquelas que receberam esta receita não sabia informar por qual motivo ela havia sido dada. . Com base no seu relato de ingestão atual de produtos lácteos, o consumo médio diário de Ca das participantes foi menor que 300 mg/dia, o que corresponde a menos de um terço da recomendação diária alimentar para gestantes. Menos de um terço das mulheres informou ter sido aconselhada pelos seus médicos a aumentar a ingestão de laticínios durante a gravidez. Entre as que relataram ter recebido esta orientação, o aumento recomendado, em mais de 95% dos casos, não atingia as recomendações DRIs.

Apesar do nosso objetivo principal não ter sido a avaliação da ingestão dietética de Ca por mulheres grávidas, resolvemos investigar qual era o seu consumo de laticínios como uma forma de indireta de aferir seu consumo de Ca. Uma vez que o questionário alimentar avaliou apenas a ingestão de laticínios, é provável que o consumo médio total diário de Ca das participantes seja um pouco maior do que este valor. Por outro lado, uma vez que os laticínios são a principal fonte de Ca na dieta típica dos brasileiros (IBGE, 2011), é improvável que o valor adicional de Ca proveniente de outros grupos alimentares iria aumentar substancialmente o valor total de Ca alimentar total diário dessas gestantes ou viesse a mudar significativamente a proporção de gestantes com ingestão adequada de Ca.

Segundo os dados mais recentes de pesquisa nacional sobre consumo alimentar, a média nacional de consumo de Ca por mulheres adultas brasileiras (19-59 anos) é de apenas 436 mg/dia, sendo que 90,7% delas tem ingestão de Ca menor do que as recomendadas para sua faixa etária (IBGE-POF 2009).

Os poucos estudos sobre consumo alimentar de Ca em gestantes brasileiras também apontam que a maioria delas não ingere quantidade suficiente de Ca. Nascimento e colaboradores avaliaram a dieta de 110 gestantes com sobrepeso na cidade de São Paulo e relataram uma ingestão média diária de Ca de 593,0 ( $\pm$  304,6) mg/dia (Nascimento, 2002). Fázio e colaboradores realizaram outro estudo na mesma cidade envolvendo 187 gestantes e relataram que o consumo médio de Ca foi de 713,3 ( $\pm$  224,6) mg/dia em gestantes de baixo peso, 842,9 ( $\pm$  340,6) mg/dia entre as eutróficas, 835,4 ( $\pm$  335,1) naquelas com sobrepeso e 748,6 ( $\pm$  337,0) mg/dia nas

obesas (Fazio, 2011). Azevedo e cols analisaram recordatórios alimentares de 99 adolescentes grávidas no Nordeste do Brasil e concluíram que sua ingestão média de Ca alimentar era de 586,6 (variando de 129,7 –1369,0) mg/dia (Azevedo, 2003). Em outro estudo envolvendo 1180 adolescentes no Rio de Janeiro, Barros e cols (Barros, 2004) relataram que a média do consumo de Ca destas mulheres era de 902,8 (erro padrão 12,8) mg/dia durante a gestação, ou seja, inferior ao recomendado para adolescentes (1300 mg/dia de cálcio).

A baixa ingestão de Ca durante a gestação é também frequente em outros países. Em estudo realizado na Índia com 602 gestantes em 2005-2007, Kumar e cols relataram que a ingestão média de Ca era de 313,8 ( $\pm$  203,3) mg/dia (Kumar, 2009). O baixo consumo de Ca na dieta das gestantes é típica de países da América Latina e da Ásia (Newman, 1991; Sukchan, 2010; Chen, 2012) e contrasta com a ingestão média de Ca 1200 mg / dia das gestantes americanas (Mikode, 1994) e européias (Ortega, 1994; Rolland-Cachera, 2000), com algumas exceções (Giddens, 2000).

O único outro estudo que investigou a prescrição Ca na gravidez concluiu que apenas 10% de 250 gestantes ou puerperas brasileiras receberam suplementos de Ca durante o pré-natal (Silva Cam, 2010). Apesar da baixa aderência às recomendações da OMS de suplementação de Ca na gravidez, aquele estudo teve uma taxa de prescrição de Ca quase duas vezes maior do que nosso. Este achado pode estar relacionado aos critérios de inclusão das participantes assim como ao nível de complexidade do serviço de atendimento. De fato, enquanto Silva et cols selecionaram apenas mulheres de alto risco para PE (nulíparas com menos de 16 ou mais de 35 anos de idade, gestantes com hipertensão arterial crônica ou diabetes mellitus ou doença renal), a maioria das nossas entrevistadas era de baixo risco. O fato de aquele estudo ter sido realizado apenas em hospitais terciários de ensino pode também ter contribuído para uma maior taxa de suplementação de Ca, uma vez que os profissionais que trabalham nesses tipos de serviços tem maior oportunidade de participar de atividades de educação continuada e, em teoria, de ter conhecimentos a respeito dos benefícios da suplementação de Ca para gestantes de alto risco do que médicos que trabalham em postos de saúde de cidades menores, como foi o caso do nosso estudo.

Uma limitação do nosso estudo foi o uso de uma amostra de conveniência e o fato de termos incluído somente 9 postos de saúde situados apenas em regiões urbanas, o que não permite a generalização dos nossos achados para todo o território nacional. No entanto, as principais características das nossas participantes são semelhantes aos da população geral de mulheres brasileiras em idade reprodutiva descritas em uma recente pesquisa nacional sobre a saúde materna e infantil (Brasil, 2009). Como nossa amostra incluiu apenas gestantes atendidas pelo SUS, os achados deste estudo não refletem necessariamente o que ocorre com gestantes com outras características sócio-econômicas atendidas por exemplo em pré-natal de convênios ou particulares. Nossos resultados também não refletem necessariamente o que ocorre em regiões rurais ou em grandes capitais do Brasil.

Como em qualquer outro inquérito, as respostas obtidas estão sujeitas aos vieses de subjetividade e memória das participantes (Coughlin, 1990) e não refletem, necessariamente, a prática exata dos médicos.

Este estudo teve diversos pontos fortes. Dentre eles, o fato de ser o maior inquérito sobre suplementação de Ca durante a gravidez até o momento. Além disso, coleta de dados seguiu metodologia rigorosa através de um questionário padronizado e anônimo, aplicado por entrevistadores treinados.

Nossos resultados indicam que os médicos brasileiros que trabalham no sistema público de saúde não costumam prescrever Ca para suas pacientes grávidas, apesar da dieta pobre em cálcio da maioria dessas mulheres e das recomendações da OMS. Acreditamos que isto seja provavelmente decorrente da falta de conhecimento da maioria dos obstetras sobre os benefícios da suplementação de Ca para evitar PE. Além da necessidade de educação médica continuada desses profissionais, as diretrizes atualmente utilizadas no sistema público de saúde do país precisam ser revisadas e atualizadas para incentivar o uso deste suplemento, bem como a inclusão de outras intervenções comprovadamente eficazes na redução da morbidade e mortalidade maternal e perinatal.

Além dos evidentes benefícios do uso do Ca para pacientes individuais, a redução do número de casos de PE/E pode também levar a uma redução significativa de gastos para o SUS. Segundo Firoz e cols, estratégias de prevenção de PE deveriam

ser usadas para todas as gestantes de países em desenvolvimento, uma vez que ainda não existem formas efetivas e de baixo custo de prever quem irá desenvolver PE (Firoz, 2011).

Devido a questionamentos quanto ao acesso, custo e aceitabilidade das drágeas de Ca para a prevenção de PE, a incorporação de Ca ao sal vem sendo estudada como estratégia para fortificação dos alimentos (PCHS, 2011).

Destaca-se que o carbonato de cálcio está na Relação Nacional de Medicamentos – (RENAME) (Brasil, 2012c), ou seja, é fornecido ao usuário do SUS gratuitamente. Caso os médicos prescrevessem 1,5 g Ca / dia para todas as gestantes que realizam pré-natal na rede pública, e se a suplementação fosse iniciada após o 1º trimestre, considerando o custo de R\$ 0,27 (vinte e sete centavos) por comprimido, o SUS gastaria R\$ 48,60 por gestante para assegurar esta suplementação durante 6 meses.

Estudos futuros deverão entrevistar profissionais de saúde envolvidos no atendimento ao pré-natal, para avaliar o seu conhecimento, atitude e prática sobre a suplementação de Ca durante a gravidez, a fim de identificar os principais facilitadores e barreiras para a implementação desta intervenção na prática clínica diária.

Apesar da existência de evidências de boa qualidade indicando que a suplementação de Ca na gravidez é benéfica, nossos dados indicam que esta intervenção não está sendo utilizada na prática diária de serviços públicos de pré-natal no Brasil. A brecha entre as evidências e sua implementação é comum na obstetrícia. Por exemplo, passaram-se décadas entre a descoberta de que o corticóide antenatal reduzia de forma significativa a mortalidade e morbidade de bebês prematuros, e sua implementação na prática dos hospitais de todo o mundo (Judith, 2010). Semelhantemente, enquanto as primeiras revisões sistemáticas apontando que o sulfato de magnésio era a melhor droga para o tratamento e a prevenção da eclampsia surgiu em 1996 (Chien, 1996), passaram-se muitos anos, durante os quais ocorreram milhares de mortes maternas desnecessárias, até que esta prática fosse amplamente utilizada (ETCG, 1995). Para transpor a brecha entre as evidências e sua implementação, é necessário tempo e também vontade política, recursos e esforços para desenvolver e usar estratégias específicas para vencer este desafio. Segundo

Johann Wolfgang von Goethe “O conhecimento não é o bastante, devemos aplicá-lo; disposição não é o bastante, é preciso fazer”.

A pesquisa para saúde deve mirar no fim comum, que é uma prática profissional ampla, eficiente e especializada, pautada em evidências científicas de alta qualidade que auxiliem os médicos a clinicar com segurança e propiciem uma assistência de qualidade à população. É inadmissível que 19,7% de todas as mortes maternas no Brasil ainda sejam decorrentes de PE/E quando existem intervenções altamente eficazes na redução da MM por esta causa, disponíveis para todas as gestantes de forma gratuita através do sistema nacional de saúde.

## **6 CONCLUSÃO**

---

Apesar da existência de evidências de alta qualidade sobre o tema e de recomendações da OMS a este respeito, nossos resultados indicam que a suplementação de Ca para prevenção de PE não faz parte da rotina habitual de pré-natal da maioria das gestantes atendidas em postos do SUS. Estes achados apontam a existência de uma evidente brecha entre as evidências científicas e sua implementação na prática diária. São necessários esforços estratégicos e organizados para modificar esta situação e promover a suplementação do Ca na gestação, reduzindo assim a o número de casos de PE/E e de mortes maternas evitáveis em nosso país.



## Anexo 1 - Questionário

Nº \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Nome UBS \_\_\_\_\_

Nome do entrevistador \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

Tempo de residência na cidade: \_\_\_\_\_ anos

### Estado civil

- |                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| <input type="checkbox"/> | Casada/Mora junto   |
| <input type="checkbox"/> | Divorciada/Separada |
| <input type="checkbox"/> | Solteira            |

### Trabalha atualmente?

- |                          |              |
|--------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> | Sim          |
| <input type="checkbox"/> | Não          |
| <input type="checkbox"/> | Sem resposta |
| <input type="checkbox"/> | Não sabe     |

Tipo de trabalho: \_\_\_\_\_

- |                          |                        |
|--------------------------|------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Número de gestações    |
| <input type="checkbox"/> | Número de partos       |
| <input type="checkbox"/> | Número de abortos      |
| <input type="checkbox"/> | Número de filhos vivos |
| <input type="checkbox"/> | Número de natimortos   |

Idade na 1ª gestação: \_\_\_\_\_ anos

**Gravidez planejada?** Sim Não

Se a gravidez não foi planejada, por quê?

 Queria esperar um pouco mais para engravidar Não queria mais filhos Outra razão:

Data da última menstruação : \_\_\_\_\_

IG atual menstrual: \_\_\_\_\_

Data do 1º US: \_\_\_\_, IG: \_\_\_\_\_

IG atual por US: \_\_\_\_\_

Data da 1ª consulta do pré-natal (ver cartão da gestante): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de consultas até o momento: \_\_\_\_\_

**O médico prescreveu cálcio durante a gestação atual?** Sim Não Não sabe

Quantas drágeas por dia? \_\_\_\_\_

Qual a dose por drágea? \_\_\_\_\_

**O médico explicou porque deveria tomar a suplementação de cálcio?** Sim Não Não sabe

Qual foi o motivo? \_\_\_\_\_

**Você fuma?** Sim Não

\_\_\_\_\_ Se Sim, quantos cigarros em média você fuma por dia?

**Você ingeriu bebida alcoólica durante a gestação?**

Sim

Não

Se Sim, qual tipo? (cerveja, conhaque, pinga,...)

Qual a frequência?

Diariamente

Semanalmente

Mensalmente

Socialmente

**Você teve hipertensão arterial em gestação anterior?**

Sim

Não

Não sabe

**Você é diabética?**

Sim

Não

**O médico estimulou a ingestão de leite e derivados durante esta gestação?**

Sim

Não

Se Sim, qual a recomendação diária? \_\_\_\_\_

Ele não me disse a quantidade exata

Estou incerta/não me lembro exatamente

---

**Quantos copos de leite você bebe por dia, em média, durante esta gestação?**

---

**Com que frequência você come queijo, em média, durante esta gestação?**

<input type="checkbox"/>	Até 1 porção/dia
<input type="checkbox"/>	Até 1 porção/semana
<input type="checkbox"/>	1 porção/mês
<input type="checkbox"/>	Menos que uma porção/mês
<input type="checkbox"/>	Nunca

## Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

1 – Título do projeto: **Suplementação para prevenção da pré-eclâmpsia com base na evidencia científica: atuação dos profissionais nas regiões do Brasil.**

2 – Desenho do estudo e objetivo(s): o objetivo deste estudo é avaliar o uso da suplementação na prática clínica para prevenção da pré-eclâmpsia com base na evidencia científica das 4 regiões de Brasil.

3 – Será aplicado um questionário para as gestantes contendo perguntas sobre a história da paciente e a prescrição de cálcio durante o pré-natal. Todas as informações são confidenciais.

4 – O questionário será aplicado as gestantes enquanto a paciente está aguardando para ser atendida no pré-natal sendo a média de tempo para completa-lo de 10 minutos.

5 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados: não há

6 – Não há benefício direto para o participante. Somente no final do estudo, dependendo das conclusões, é que poderemos propor algumas modificações em relação à condução do pré-natal.

7 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não há

8 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dr<sup>a</sup> Erika Barbosa Camargo que pode ser encontrada No endereço Esplanada dos ministérios bloco “G” sala 843 - Brasília – DF Cep: 70058-900 – Telefone(s) (61) 3315-3082 ou 81112807 – E-mail: erika.camargo@saude.gov.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: [cepunifesp@unifesp.br](mailto:cepunifesp@unifesp.br)

9 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

10 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

11 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados da pesquisa

12 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

13 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

14 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Suplementação para prevenção da pré-eclâmpsia com base na evidencia científica: atuação dos profissionais nas regiões do Brasil”.

Eu discuti com a Dr<sup>a</sup>. *Erika Barbosa Camargo* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Assinatura da testemunha data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

para casos de voluntários menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## **8 REFERÊNCIAS**

---

- Aghajafari F ,Nagulesapillai T ,Ronksley PE ,Tough SC ,O'Beirne M ,Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
- Askie L, Duley L, Henderson-Smart D et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1791–1798.
- Azevedo DV, Sampaio HAC. Consumo alimentar de gestantes adolescentes atendidas em serviço de assistência pré-natal. *Rev. Nutr.*, 2003;16(3):273-280.
- Babacan F, Isik B, Bingo B. Changes in serum paraoxonase activity, calcium and lipid profiles in pre-eclampsia, a preliminary study. *J. Turk Soc. Obstet. Gynecol.* 2011;8:169-74.
- Baker AM, Haeri S, Camargo-Jr CA, Espinola JA, Stuebe AM. A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(11):5105-5109.
- Bakhti A e Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment admistered from 8<sup>th</sup> week of gestation. *Hypertension Reseach.* 2011;34:1116-1120.
- Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol.* 1994;83:745-9.
- Barros DC, Pereira RS, Gama SGN, Leal MC. O consumo alimentar de gestantes adolescentes no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(Supl 1):S121-S9.
- Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008;112:359.
- Belizan JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria, and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2202-10.
- Belizan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas Z, Chan S, Bryce GF. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:175.
- Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:898-902.
- Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1991;325:1399-405.
- Betrán AP, Wojdyla D, Posner SF, Gülmezoglu AM. National estimates for maternal mortality: an analysis based on the WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *BMC Public Health.* 2005 Dec 12;5:131.

- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3517-3522.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos comitês de mortalidade materna. 3ª ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 104 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2007: uma análise da situação do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2008.
- Brasil. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da criança e da mulher - PNDS 2006: Dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde; 2009. Disponível em: URL: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds\\_crianca\\_mulher.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf)
- Brasil. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Ministério da Saúde/SAS/DASS – Brasília : Editora do Ministério da Saúde , 2012a.
- Brasil. Dados SIA e SIH entre 2008-2010, Ministério da Saúde - DATASUS; Disponível em: URL: <http://www.datasus.gov.br>; em 12/6/2012b.
- Brasil. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 533, DE 28 DE MARÇO DE 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). D.O.U – Seção 1 Nº 62, quinta-feira 29 de março de 2012c;p 96.
- Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-de Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:138–55.
- Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996;275(14):1113-1117.
- Calcium for preeclampsia prevention (CPEP): a double-blind, placebo-controlled trial in healthy nulliparas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;176:S2.
- Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy related mortality surveillance: United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52(2):1-8.
- Chen H, Wang P, Han Y, Ma J, Troy FA 2nd, Wang B. Evaluation of dietary intake of lactating women in China and its potential impact on the health of mothers and infants. *BMC Womens Health*. 2012;12:18.
- Chien P F, Khan K S, Arnott N, . Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103(11):1085-1091.
- Ciantar E, Walker JJ. Pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: what is new? *Women's Health*. 2011;7(5):555-568.

- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 36.e1–e5.
- Clinical management and Guidelines for obstetricians – gynecologists. ACOG. Practice Bulletin nº 33, 2002; reaffirmed, 2008.
- Correia RA, Araujo HC, Furtado BMA, Bonfim C. Características epidemiológicas dos óbitos maternos ocorridos em Recife, PE, Brasil (2000-2006). *Rev. bras. enferm.* [online]. 2011;64(1):91-97.
- Coughlin SS. Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(1):87-91.
- Cross S, Bell JS and Graham WJ. What you count is what you target: the implications of maternal death classification for tracking progress towards reducing maternal mortality in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2010;88:147–153.
- Crowther CA, Hiller JE, Pridmore B, Bryce R, Duggan P, Hague WM. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;39:12-8.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 CD 004659 (2007).
- Ellen W. Seely, Edward M. Brown, MD, Derna M. DeMaggio, MD, Dale K. Weldon, MD, Steven W. Graves, PhD. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: Reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;176(1):214-217.
- Fazio ES, Nomura RMY, Dias MCG, Zugaib M. Consumo dietético de gestantes e ganho ponderal materno após aconselhamento nutricional. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(2):87-92
- Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, Von Dadelszen. Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011;25:537-548.
- Forkes GB. Calcium accumulation by the human fetus. *Pediatrics*. 1976;57:976.
- Giddens JB, Krug SK, Tsang RC, Guo S, Miodovnik M, Prada JA. Pregnant adolescent and adult women have similarly low intakes of selected nutrients. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1334-40.
- Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H541.

- Growder DA, Williams A, Gordon L, Crawford T, Alexander-Lindo RL, Irving R, Hamilton M, Fraser YTP. Hypocalciuria in pre-eclampsia and gestational hypertension due to decreased fractional excretion of calcium. *Arch Med Sci.* 2009;5(1):80-85.
- Haché S, Takser L, LeBellego F, Weiler H, Leduc L, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Barbeau B, Lafond J. Alteration of calcium homeostasis in primary preeclamptic syncytiotrophoblasts: effect on calcium exchange in placenta. *J. Cell. Mol. Med.* 2011;15(3):654-667.
- Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev.* 2012;70(7):397-409.
- Heaney RP, Skillman TG. Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J. Clinical Endocrinol Metab* 1971;36:661.
- Hill K, Thomas K, AbouZahr C, Walker N, Say L, Inoue M, et al. Estimates of maternal mortality worldwide between 1990 and 2005: an assessment of available data. *Lancet* 2007;370:1311-9.
- Hofmeyr GJ, Roodt A, Atallah A N, Duley L. Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia — a systematic review. *SAJOG.* 2004;10(1):11-15.
- Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2007;114(8):933-943.
- Hofmeyr GJ, Lawrie Theresa A, Atallah Álvaro N, Duley Lelia. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2013.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2010.
- Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, Lopez AD, Lozano R, Murray CJL. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. 2010;375.
- Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:975- 82.
- Hubel CA, Shakir Y, Gallaher MJ, McLaughling MK, Roberts JM. Low-density lipoprotein particle size decreases during normal pregnancy in association with triglyceride increase. *J Soc Gynecol Invest.* 1998;5:244- 50.
- Imdad A, Jabeen A and Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3):S1.

Institute of Medicine of the National Academies (IMNA). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Copyright 2011 by the National Academy of Sciences. Disponível em: URL: <http://www.nap.edu>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2011. 150 p.

Judith Mwansa-Kambafwile, Simon Cousens, Thomas Hansen, Joy E Lawn. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. *Int J Epidemiol*. 2010;39(suppl 1): i122–i133.

Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–1074.

Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119:778.

Kumar A, Devi SG, Batra S, Singh C, Shukla DK. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009;104: 32–36.

Kuromoto K, Watanabe M , Adachi K, Ohashi K, Iwatani Y. Increases in urinary creatinine and blood pressure during early pregnancy in pre-eclampsia. *Ann Clin Biochem*. 2010;47(4):336-342.

La Du, B.N., S. Adkins, C.L. Kuo, and D. Lipsig. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact*. 1993;87:25–34.

Labarre CA. Acute atherosclerosis: a histopathological hallmark of immune aggression? *Placenta*. 1988;9:95–108.

Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(4):449-60.

Calcium for preeclampsia prevention (CPEP): a double-blind, placebo-controlled trial in healthy nulliparas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;176:S2-

Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355:992.

López-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Seminars in perinatology*. 2000;24(1): 33-36.

Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3052.

Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(Suppl 1):36-45.

- Mackness, M.I., B. Mackness, P.N. Durrington, P.W. Connelly, and R.A. Hegele. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 1996;7:69–76.
- Maioli E, Fortino V, Pacini A. Parathyroid Hormone-Related Protein in Preeclampsia: A Linkage Between Maternal and Fetal Failures. *Biology of Reproduction.* 2004;71(6):1779-1784.
- Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71:977.
- Matias JP, Parpinelli MA, Nunes MKV, Surita FGC, Cecatti JG. Comparação entre dois métodos para investigação da mortalidade materna em município do Sudeste brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(11):559-65.
- Meads CA, Clossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, Van Der Post JA, Leeflang MM, Barton PM, Hyde CJ, Gupta JK, Khan KS. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technology Assessment.* 2008;12(6):1-270.
- Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:669-674.
- Merialdi M, Mathai M, Ngoc N et al. World Health Organization systematic review of the literature and multinational nutritional survey of calcium intake during pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2005;16: 97–121.
- Mikode MS, White AA. Dietary assessment of middle income pregnant women during the first, second and third trimesters. *Journal of the American Dietetic Association.* 1994;94(2):196-199.
- Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, Rhodes D, LaComb R. What we eat in America, NHANES 2005–2006: Usual nutrient intakes from food and water compared to 1997 dietary reference intakes for vitamin d, calcium, phosphorus, and magnesium. Washington, DC: US Department of Agriculture 2009.
- Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145:4838.
- Nakamura T, Ito M, Yoshimura T, Mabe K, Okamura H. Usefulness of the urinary microalbumin/creatinine ratio in predicting pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;37:99-103.
- Nascimento E, Souza SB. Avaliação da dieta de gestantes com sobrepeso. *Rev. Nutr.*, 2002;15(2):173-179.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S22.

Newman V; Norcross W; McDonald R. Nutrient intake of low-income Southeast Asian pregnant women. *J Am Diet Assoc.* 1991;91(7):793-9.

NICE. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy Issued: August 2010 last modified: January 2011 NICE clinical guideline 107.

Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of Disease: pre-eclampsia. *Nature Clinical Practice Nephrology* (2005) **1**, 98-114.

Odegrd RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen SA. , Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* November 2000;107:1410-1416.

Ortega RM, Gaspar MJ, Moreiras O. Dietary assessment of a pregnant Spanish women group. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition.* 1994;64(2):130-134.

Pal A, Roy D, Adhikary S , Roy A, Dasgupta M, Mandal AK. A Prospective Study for the Prediction of Preeclampsia with Urinary Calcium Level. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2012;62(3):312-316

Personal communication Harshad Sanghvi. January 2011.

Philibert, M., Deneux-Tharoux, C. and Bouvier-Colle, M.-H, Can excess maternal mortality among women of foreign nationality be explained by suboptimal obstetric care?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2008;115:1411-1418.

Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyssen L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:648–655.

Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological reports.* 2006;57:69-74.

Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991; 4:700.

Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1200-1204.

Roberts JM. Objective evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Am J Kidney Dis.* 1999;33: 992–997.

Rodrigues MH, Masakin DI, Mestman J, kumar D. Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 1988;159(60):1452-56d.

Rolland-Cachera MF, Bellisle F, Deheeger. Nutritional status and food intake in adolescents living in Western Europe. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2000;54(Suppl 1):S41-S46.

- Rosing U, Samsioe G, Olund A, Johansson B, Kallner A. Serum levels of apolipoprotein A-1, A-II and HDL cholesterol in second half of normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *Horm Metab Res.* 1989;21:376- 82.
- Rostami M, Jorfi M. Evaluation of serum calcium and uric acid levels in preeclampsia *Clinical Biochemistry.* 2011;44:13(Suppl. 1):S146-S147.
- Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol;* 1996;103:614- 20.
- Saudan PJ, Shaw L, Brown MA. Urinary Calcium/Creatinine Ratio as a Predictor of Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1998;11(7):839-843.
- Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclampsia. *JCEM.* 1992;74: 1436-40.
- Seely EW. Calcitropic Hormones in Preeclampsia: A Renewal of Interest. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(9):3402-3403.
- Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105:402-410.
- Sibai BM. Calcium supplementation during pregnancy reduces risk of high blood pressure, pre-eclampsia and premature birth compared with placebo? *Evidence-Based Medicine.* 2011;16(2):40-41.
- Silva Cam.AP, Silva Car. AP, Atallah AN, Sass N, Mendes ETR, Peixoto S. Evaluation of calcium and folic acid supplementation in prenatal care in São Paulo. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(6):324-7.
- Soares VMN, Souza KV, Freygang TC, Correa V, Rialto M. Mortalidade materna por pré-eclâmpsia/eclâmpsia em um estado do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(11):566-73.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial: situações especiais: gravidez. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89: e24-e79.
- Sukchan P, Liabsuetrakul T, Chongsuvivatwong V, Songwathana P, Sornsrivichai V, Kuning M. Inadequacy of nutrients intake among pregnant women in the deep south of Thailand. *BMC Public Health.* 2010;10:572.
- TACO - Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA-UNICAMP.- Versão II, 2. ed., 2006.113p. (Disponível: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela>).
- Technical Group for Monitoring the Millennium Development Goals. Millennium Development Goals: Brazilian Monitoring Report. Brasília: Institute for Applied Economic Research, 2004.
- The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *The Lancet.* 1995;345:1455-1463.

- UN Millennium Project. 2005. Investing in Development: A Practical Plan to Achieve the Millennium Development Goals. New York. <http://www.unmillenniumproject.org/documents/MainReportComplete-lowres.pdf>
- Vasconcellos MJA et al. Hipertensão na Gravidez. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia 2002.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642-649.
- Villar J, Belizan JM, Repke J. The effect of calcium supplementation on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy and prematurity. 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy. 1990; Perugia, Italy. 1990;54.
- Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy: Summary of NICE Guidance *BMJ*, 2010;341:c2207.
- Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol.* 2000;96:55-9.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology.* 2009;24:147-158.
- WHO. World Health Organization. International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy: geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):80-3.
- WHO. World Health Organization. Beyond the numbers: reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. 2004 Geneva:WHO; 2004.
- WHO/WFP/UNICEF. Preventing and controlling micronutrient deficiencies in populations affected by an emergency multiple vitamin and mineral supplements for pregnant and lactating women, and for children aged 6 to 59 months. [http://www.unicef.org/nutrition/files/Joint\\_Statement\\_Micronutrients\\_March\\_2006.pdf](http://www.unicef.org/nutrition/files/Joint_Statement_Micronutrients_March_2006.pdf). Accessed February 2011
- WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank: Trends of maternal mortality:1990 to 2008 estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. 2010 Geneva: WHO Press; 2010.
- WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization, 2011. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf) acessado em 10/3/2012.
- WHO. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. World Health Organization 2012. [http://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2012/Trends\\_in\\_maternal\\_mortality\\_A4-1.pdf](http://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2012/Trends_in_maternal_mortality_A4-1.pdf).

Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Eray C, Vural B, Corakc A, Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. Arch Gynecol Obstet. 2005;273:43-49.

Zerfu TA e Ayele HT. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. Nutrition Journal. 2013;12:20.



**Apêndice 1 - Aprovação do comitê de ética em pesquisa**

Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 30 de abril de 2010.  
**CEP 0418/10**

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) ÁLVARO NAGIB ATALLAH

Co-Investigadores: Alvaro Nagib Atallah (orientador); ERIKA BARBOSA CAMARGO (Aluno), Edina Silva

Disciplina/Departamento: Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL**

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Suplementação para prevenção da pré-eclâmpsia com base na evidência científica: atuação dos profissionais nas regiões do Brasil”.**

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Observacional.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar o uso da suplementação na prática clínica para prevenção da pré-eclâmpsia com base na evidência científica nos hospitais universitários das 5 regiões do Brasil..

RESUMO: Revisão bibliográfica de ensaios clínicos randomizados, publicados nas seguintes fontes: cochrane Database of Systematic Reviews, cochrane Clinical Trials, Health Technology Assessment Database, EMBASE, LILACS, MEDLINE e PreMedline. Estudos com participação de mulheres grávidas com ou sem hipertensão, submetidas a suplementação e desfechos de pré-eclâmpsia. Será realizado um estudo regional envolvendo todas as regiões do Brasil: Manaus, Natal, Distrito Federal, São Paulo e Florianópolis. Será aplicado um questionário a médicos que realizam pré-natal de gestantes. Será aplicado questionário a gestantes para identificar o comportamento da prescrição médica em relação a suplementação..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Os transtornos hipertensivos, com grande destaque para a doença hipertensiva específica da gravidez (pré-eclâmpsia e eclâmpsia) correspondem a 36% de todas as mortes obstétricas diretas. O uso da suplementação de cálcio na prática clínica para a redução da pré-eclâmpsia e mortalidade materna ou morbidade severa parece ser eficaz, particularmente nas mães com baixa ingestão de cálcio na dieta. Este estudo visa avaliar o uso da suplementação na prática clínica para a prevenção da pré-eclâmpsia..

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos, apresentando os instrumentos utilizados para a obtenção de dados..

TCLE: Apresentado adequadamente.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo - R\$ 2500,00.

CRONOGRAMA: 6 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **25/4/2011 e 24/4/2012.**



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

0418/10

RECOMENDAÇÃO DO CEP: O TCLE DEVERÁ SE ASSINADO SOMENTE PÓS ASSINATURA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

**Apêndice 2 – Documentação fotográfica**



UBS Coari atendimento pré-natal



UBS Coari atendimento ambulatório e especializado



UBS escola Coari – AM



Rio em época de cheia



Alunos do curso de nutrição sendo transportados para coleta em Coari-AM



Dificuldade para chegar até o barco em Coari - AM!



Gestantes aguardando para fazer a triagem com equipe de enfermagem e nutrição em Coari - AM



Grupo de gestantes em Coari – AM



Centro de Saúde da Família em Piripiri – PI



Atendimento Saúde da Família em Piripiri – PI



Unidade Básica de Saúde - atendimento as gestantes em Brasília – DF.



Tumulto as 7 horas da manhã no ambulatório para triar gestantes Brasília-DF.



Unidades básica de Saúde de Tubarão – SC



**Abstract**

---

**Background:** It is estimated that each year 59 000 women die worldwide due to hypertensive disorders of pregnancy. In Brazil, in 2010, approximately 20% (286) of all 1.432 maternal deaths were due to preeclampsia (PE) or eclampsia (E). Despite the existence of good quality evidence (systematic reviews) indicating that calcium (Ca) supplementation significantly reduces the incidence of PE and maternal mortality, few studies have evaluated the implementation of this intervention in obstetric practice.

**Aim:** Evaluate the guidance received by Brazilian pregnant women regarding Ca supplementation during pregnancy. **Methods:** Cross-sectional, descriptive study carried out in 9 primary health care clinics (UBS) of the Brazilian public health system (SUS) in 4 different geographic regions of Brazil. Pregnant women waiting for their prenatal visit were invited to answer an oral questionnaire that assessed the recommendations related to Ca supplementation during pregnancy and their current intake of dairy products. **Results:** A total of 788 valid questionnaires were analyzed, 256 participants were categorized as being at high risk (HR) for PE due to the presence of one or more of the following factors: nulliparity, age <20 years or> 35 years, diabetes or history of hypertension in a previous pregnancy, and 538 were classified as being at low risk (LR) for PE for not having any of these factors. Only 40 women (5.1%) reported that they had received a prescription for Ca supplements, without significant differences in the HR and LR groups (5.2% versus 5.0%, respectively). Less than half of these women (16/40) reported having been informed about the reason for the supplementation, and only 3 reported that the Ca was being taken to avoid blood pressure problems. The average daily Ca intake from milk products of the participants was 209.97 mg ( $\pm$  264.87) mg, corresponding to less than half the recommended daily intake. **Discussion:** The vast majority of women in this study did not receive prescriptions for Ca supplements. This finding is alarming, especially given the fact that the typical diet of these women is poor in Ca. **Conclusion:** Despite good quality evidence indicating the benefits of this practice, only one in every twenty Brazilian pregnant women interviewed reported that she had received a prescription for Ca supplements. The upscale of this intervention could substantially reduce the incidence of PE / E and associated adverse outcomes, including maternal mortality. Strategies to increase the implementation of this intervention are needed.

**Bibliografia consultada**

---

- ✓ Braga MER, Rother ET. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2005.
  
- ✓ Patrias K, author; Wendling D. Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers [Internet]. 2nd edition. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007-.  
Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?redirect-on-error=\\_\\_HOME\\_\\_&=&depth=2](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?redirect-on-error=__HOME__&=&depth=2)