

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários a obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob orientação científica do Professor Doutor José Martinez de Oliveira, médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Catedrático da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Presidente da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Director do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE.

Para o meu Avô.

Agradecimentos

Quero deixar claro que este trabalho só foi possível graças a várias pessoas que, de diferentes maneiras, me apoiaram.

Estou especialmente reconhecida ao meu orientador, Professor Doutor José Martinez de Oliveira, que foi sempre inexcedível no acompanhamento eficaz que me prestou ao longo do tempo que durou este estudo.

Estou igualmente grata ao meu co-orientador, Professor Doutor António José Santos Silva, que mostrou sempre uma disponibilidade ímpar.

Devo agradecer ainda à Professora Doutora Arminda do Paço, bem como à Dra. Rosa Saraiva e à Dra. Teresa Lucas.

Agradeço à minha mãe por, com todo o seu amor, perder horas em busca de uma vírgula perdida.

Por último, uma palavra de agradecimento a todos aqueles que, não tendo contribuído directamente para este trabalho, foram no entanto, pessoas fundamentais para a minha formação académica.

Resumo

Os distúrbios hipertensivos complicam 12-22% da totalidade das gravidezes e são, actualmente, subdivididos em quatro categorias: hipertensão crónica; pré-eclâmpsia/eclâmpsia; hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional. A pré-eclâmpsia, objecto de análise deste trabalho, ocorre em 5% das grávidas, ainda que este percentual possa subir exponencialmente se forem considerados apenas alguns sub-grupos definidos como sendo de risco. Exemplos são as nulíparas, as de raça negra ou as portadoras de doença crónica. Trata-se de uma patologia com etiologia pouco clara, que surge, regra geral, após a 20^a semana gestacional e que, de um modo geral, se define com base em dois critérios: valores tensionais e quantificação de proteinúria. São sugestivos de pré-eclâmpsia, valores de PAS \geq 140mmHg e de PAD \geq 90mmHg associados a excreção renal proteica \geq 300mg, quantificada em urina de 24 horas. Existem, contudo, uma variedade de outros sintomas ou alterações laboratoriais que corroboram o diagnóstico desta síndrome e que, quando presentes, podem reflectir agravamento do quadro clínico. A associação deste quadro com actividade convulsiva, tipicamente tónico-clónica, recebe a designação de eclâmpsia.

Uma gravidez complicada por um quadro de pré-eclâmpsia deve ser considerada como de alto risco obstétrico e a conduta clínica irá depender da idade gestacional e da gravidade da síndrome aquando do diagnóstico. Recomenda-se uma abordagem não farmacológica, visando a monitorização dos parâmetros vitais fetais e maternos. Não existem alternativas terapêuticas válidas que influenciem ou alterem a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, sendo o parto o único meio curativo definitivo. Ainda assim, pode considerar-se a prevenção da actividade convulsiva e o controlo da hipertensão arterial para protecção materna.

O facto de se tratar de uma síndrome com fisiopatologia incerta limita o desenvolvimento de estudos que visem identificar quais as melhores estratégias preventivas, porém, dos desenvolvidos nas últimas três décadas têm insistido em esclarecer uma possível relação entre um aporte diminuído de cálcio e o desenvolvimento de estados hipertensivos, com ênfase na gravidez. Neste sentido propomo-nos desenhar um estudo prospectivo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e placebo-controlado que esclareça esta possível relação. Calculou-se que, com um erro tolerável de 5%, tal estudo deva ser aplicado a uma amostra de 400 grávidas, sendo que a metade será fornecido um suplemento de cálcio (Calcitab 1500mg duas vezes/dia) e às restantes placebo.

Palavras-chave

Gravidez; Pré-eclâmpsia; Prevenção; Cálcio.

Abstract

Hypertensive disorders complicate 12-22% of all pregnancies. They can be subdivided in four different categories: chronic hypertension; preeclampsia-eclampsia; preeclampsia superimposed on chronic hypertension; gestational hypertension. In this study preeclampsia will be analysed. This syndrome occurs in 5% of pregnant women, although, this percentage exponentially rises in sub-groups defined as being at risk, like nulliparity, multifetal gestations or African race. Preeclampsia is a syndrome, with unclear etiology that usually appears after week 20, and is defined based on two criteria: blood pressure and urinary proteins. Therefore, $SBP \geq 140\text{mmHg}$, $DBP \geq 90\text{mmHg}$ in association with proteinuria greater than 300mg per 24 hours suggest preeclampsia. However, there are other clinical or laboratorial findings that confirm the diagnosis and, if present, may reflect worsening, like, epigastric or hipocondralgia, persistent headache, visual and behavioural changes, renal or hepatic alterations and thrombocytopenia. In the presence of a new-onset grand-mal seizure this syndrome receives the designation of eclampsia.

Usually, in a pregnant woman, diagnosed with preeclampsia, two different approaches are recommended: nonpharmacological, for fetal and maternal evaluation and pharmacological, for seizure and blood pressure control for maternal protection.

The uncertain pathophysiology of this syndrome limits the development of studies that aim to identify the best preventive strategies. Despite that, in the last three decades, several investigators have insisted on clarifying the relationship between a decreased dietary intake of calcium and the development of hypertensive disorders during pregnancy. As such, in this work, we propose to design a prospective, multicenter, randomized, double blind and placebo-controlled study to clarify this relationship. It was calculated that, with a tolerable error of 5%, the study must be applied to a sample of 400 pregnant women. Half will be given a calcium supplement (Calcitab 1500mg) and the other placebo.

Keywords

Pregnancy; Preeclampsia; Prevention; Calcium.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Acrónimos.....	x
1 - Alterações fisiológicas da gravidez	1
1.1 - Alterações cardiocirculatórias.....	1
2.1 - Hipertensão arterial na gravidez e puerpério	4
3.1 - Dados epidemiológicos e factores de risco	6
3.2 - Fisiopatologia.....	8
3.3 - Definição	8
3.4 - Repercussões sistémicas.....	9
3.5 - Diagnóstico.....	10
3.6 - Diagnóstico diferencial	12
3.6.1 - Hipertensão crónica	12
3.6.2 - Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta.....	13
3.6.3 - Hipertensão gestacional	13
3.7 - Estudos complementares	13
3.8 - Conduta clínica.....	14
3.8.1 - Abordagem não farmacológica.....	15
3.8.2 - Abordagem farmacológica.....	16
3.8.3 - Abordagem peri-parto.....	17

3.8.4 - Seguimento puerperal/prognóstico	19
3.9 - Estratégias preventivas	20
3.9.1 - Ácido acetilsalicílico.....	20
3.9.2 - Antioxidantes: vitamina C e E	21
3.9.3 - Cálcio.....	21
4 - Proposta de protocolo	25
4.1 - Objectivo	25
4.2 - Caracterização do estudo e amostra	25
4.3 - História clínica e estudos complementares	26
4.4 - Suplementação de cálcio	27
4.5 - Resultados.....	28
5 - Referências bibliográficas.....	29
Anexo 1 - Cálculo do tamanho da amostra.....	33
Anexo 2 - Suplementos de cálcio	34
Anexo 3 - Excipientes Calcitab 1500mg.....	35
Anexo 4 - Protocolo	36

Lista de Figuras

Figura 1: Homeostasia do cálcio.....	22
--------------------------------------	----

Lista de Tabelas

Tabela 1: Alterações cardiocirculatórias atribuíveis à gravidez	2
Tabela 2: Factores de risco associados ao desenvolvimento de PE	6
Tabela 3: Risco aumentado atribuível a cada factor de risco de PE (adaptada do <i>ACOG Technical Bulletin</i>)	7
Tabela 4: Condições materno-fetais que justificavam interrupção da gravidez	18

Lista de Acrónimos

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACO	Anti-concepcionais orais
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AUH	Artéria umbilical humana
Ca ²⁺	Cálcio
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
E	Eclâmpsia
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FCF	Frequência cardíaca fetal
GH	<i>Growth hormone</i>
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet</i>
HTA	Hipertensão arterial
HTAP	Hipertensão pulmonar
ISRS	Inibidores selectivos da recaptção da serotonina
LDH	Lactato desidrogenase
LES	Lúpus eritematoso sistémico
NK	<i>Natural Killer</i>
NST	<i>Non-Stress Test</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia

PEE	Pré-eclâmpsia/eclâmpsia
PT	Tempo de protrombina
PTH	Hormona paratiroideia
PTT	Tempo de tromboplastina parcial
RCIU	Restrição do crescimento intra-uterino
Rh	<i>Rhesus</i>
RM	Ressonância Magnética
ROCK	<i>RhoA- Kinase</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO ₂	Saturação periférica de oxigénio
TC	Tomografia Computorizada
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UBI	Universidade da Beira Interior

1 - Alterações fisiológicas da gravidez

As alterações fisiológicas da gravidez normal são praticamente imediatas à fecundação: inicialmente são locais (nidação), mas rapidamente se repercutem amplamente a nível sistémico. Estas modificações surgem devido ao que alguns autores designam de “unidade fisiológica”, estabelecida entre mãe e filho, com o objectivo de responder às necessidades do embrião ou feto sem, todavia, vulnerabilizar a mãe.

O conhecimento da normalidade, assim como a sua análise metódica revestem-se de extrema importância, não só por possibilitar evitar interpretar modificações normais como patológicas, mas também porque estas alterações podem modificar de forma significativa os critérios de diagnóstico, bem como o tratamento de uma determinada condição patológica que surja por ocasião da gravidez. Como tal, na prática clínica, variações como declínio ténue dos valores de hemoglobina, leucocitose moderada ou mesmo alteração transitória da função tiroideia deverão ser, em primeira instância, consideradas como normais. Ocorrem ajustamentos em praticamente todos os aparelhos e sistemas: uro-genital; hematológico; cardiovascular; respiratório; digestivo; endócrino; dermatológico e músculo-esquelético.

1.1 - Alterações cardiocirculatórias

No contexto da patologia hipertensiva da gravidez justifica-se a descrição mais detalhada das principais alterações cardiocirculatórias características deste período. Tais adaptações permitem responder de forma eficaz ao aumento das necessidades metabólicas maternas e fetais, sendo raro o comprometimento cardíaco materno. Registam-se alterações a nível de volume sanguíneo, distensibilidade e resistência vascular periférica e função e contractilidade miocárdica. Estas mudanças não são estáticas ao longo de todo o período gravídico e puerperal, sendo possível notar diferenças consoante a mulher se encontre no período pré-parto, peri-parto ou pós parto (ver resumo, tabela 1).

Tabela 1: Alterações cardiocirculatórias atribuíveis à gravidez

	Pré-parto	Peri-parto	Pós-parto
Volume Sanguíneo	↑	↑	↓
PAS	↓	↑	↑
PAD	↓	↑	↑
Resistência Vascular Periférica	↓	↑	↑
FC	↑	↑	↓
Débito cardíaco	↑	↑	↓

Desde as primeiras semanas há um marcado aumento da volémia, podendo atingir volumes 50% superiores aos de uma mulher não grávida. Este aumento do volume sanguíneo exige adaptações morfológicas cardíacas, tais como, hipertrofia miocárdica ecocardiograficamente comprovável e o consequente aumento da contractilidade cardíaca. Mulheres com lesões valvulares obstrutivas ou HTAP podem não apresentar respostas adaptativas adequadas, podendo ocorrer descompensação. De modo inverso, em grávidas com história de cardiomiopatia hipertrófica a gravidez pode representar um período de compensação.

A informação apresentada na tabela 1, respeitante à variação da PAS e da PAD, deve ser bem interpretada, já que, apesar de ocorrer uma diminuição logo após as primeiras semanas gestacionais motivada pela diminuição da resistência vascular periférica, com o aproximar do término da gravidez os valores tensionais aproximam-se dos apresentados antes da gravidez, podendo mesmo ultrapassá-los.

Durante o período gravídico verifica-se um aumento da frequência cardíaca, de cerca de 10 a 20 batimentos por minuto, principalmente no final do segundo trimestre e início do terceiro. Importa ainda registar que este aumento apresenta uma ampla variabilidade individual. A maioria das grávidas permanece em ritmo sinusal, não sendo raro, ainda assim, o aparecimento de arritmias, particularmente em mulheres com história pessoal que implique risco anterior à gravidez.

Quanto ao débito cardíaco verifica-se um aumento progressivo até ao final do primeiro trimestre, até 50%, mantendo-se estacionário até ao final da gravidez.

Como consequência destas alterações fisiológicas ocorre também uma série de alterações anatómicas importantes. Verifica-se, a partir do primeiro trimestre, um aumento das quatro cavidades cardíacas. Esta alteração persiste até ao momento do parto, revertendo no período puerperal. Registam-se alterações valvulares que podem resultar em regurgitação mitral, tricúspide e pulmonar. Podem ainda detectar-se pequenos derrames pericárdicos, sem significado clínico e que regridem no período pós-parto.

2 - Estados patológicos da gravidez

Sabe-se que a gravidez impõe modificações e sobrecarga funcional a determinados sistemas orgânicos, que respondem a esta exigência, atingindo os seus limites máximos de capacidade funcional. Esta sobrecarga induzida pela gravidez pode explicar, em parte, o agravamento de estados patológicos preexistentes, bem como o surgimento de quadros patológicos inaugurais por ocasião da gestação.

De um modo geral os estados patológicos associados à gravidez podem ser divididos em dois grupos: materno-fetais e maternos. Do primeiro grupo fazem parte quadros hemorrágicos do início e final da gravidez, parto pré-termo, ruptura prematura de membranas, gravidez múltipla, gravidez prolongada e indução de trabalho de parto, quadros infecciosos, incompatibilidade Rh e hidrôpsia fetal de causa não imunológica. No que diz respeito à patologia exclusivamente materna estão descritos quadros de hipertensão arterial, síndrome HELLP, diabetes, cardiopatias, nefropatias, patologia hematológica, gastroenterológica, respiratória, endocrinológica, neurológica, cirúrgica, reumatológica, alterações psiquiátricas, coagulação intravascular disseminada, doença tromboembólica, entre outras.

2.1 - Hipertensão arterial na gravidez e puerpério

O distúrbio hipertensivo durante a gravidez e o período neo-natal tem suscitado grande interesse, não só pela sua elevada incidência mundial, mas também pelos inúmeros riscos que acarreta para a saúde materno-fetal, quer durante a gestação quer também no período peri-natal. É ainda importante clarificar que não é desprezível a taxa de mortalidade associada a tais distúrbios, fundamentalmente em países em vias de desenvolvimento. O Brasil espelha esta realidade, já que a hipertensão arterial surge como a principal causa de morte materna (1).

Segundo dados revelados pela World Health Organization, este distúrbio ocorre com uma prevalência mundial de 3.2%, percentagem que corresponde a um total de cerca de 4 milhões de novos casos por ano. Outros consideram que complica cerca de 12-22% da totalidade das gravidezes (2). Importa referir que cerca de 90% da totalidade dos casos ocorre em países em vias de desenvolvimento.

A categorização deste distúrbio tem sofrido frequentes modificações e ajustamentos. Se considerarmos as mais recentes classificações propostas pelo *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (3) ou pelo *American*

College of Obstetricians and Gynecologists (2), a hipertensão arterial durante o período gravídico pode ser subdividida em quatro grupos:

- 1 - Hipertensão crónica
- 2 - Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia
- 3 - Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta
- 4 - Hipertensão gestacional

Apesar de, actualmente, parecer consensual a divisão supracitada é importante salientar que outras classificações têm vindo a ser propostas, tal como a da *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* (4), na qual a hipertensão durante a gravidez é dividida em apenas duas categorias, pré-existente e gestacional, com a opção de se poder acrescentar pré-eclâmpsia a cada uma delas.

A relevância da classificação resulta do facto de na prática clínica a integração da grávida numa das categorias acima referidas determinar de forma decisiva a conduta médica e terapêutica, o que implica que seja feita de forma metódica e bem justificada. Ainda assim, sabe-se que o distúrbio hipertensivo da gravidez não é um processo auto-limitado, mas sim evolutivo, como tal a classificação poderá ser alterada mediante a evolução.

3 - Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia

3.1 - Dados epidemiológicos e factores de risco

Segundo a *American Heart Association* (5), cerca de 5% da totalidade de mulheres que engravidam desenvolvem um quadro de pré-eclâmpsia (PE). Esta incidência é variável consoante o grupo avaliado, aumentando se forem contabilizadas somente as nulíparas - 10%, podendo atingir os 50% nos casos em que a PE surge como sobreposição de um quadro de HTA crónica (6).

Até à data foram identificados vários factores que se pensa estarem associadas a risco aumentado de desenvolvimento deste quadro patológico. Estes podem ser subdivididos em: história pessoal e médica da grávida; feto - placentários. Na tabela 2 estão enumerados os factores de risco incluídos em cada grupo. A tabela 3, adaptada do *ACOG Technical Bulletin* (2), enuncia o risco aumentado associado a alguns desses factores de risco.

Tabela 2: Factores de risco associados ao desenvolvimento de PE - adaptada (7)

História Pessoal da Grávida	História Médica da Grávida	Feto - Placentários
Nuliparidade	HTA crónica	
Idades extremas (≥ 35 ou ≤ 18)	DM tipo I ou II	Gestação múltipla
História de PE	Obesidade ($IMC \geq 30$)	Hidrópia fetal
História de PE em parente de 1º grau	Doença renal	Doença trofoblástica gestacional
Raça negra	LES	Triploidia
Intervalo entre gravidezes ≥ 10 anos ou ≤ 2 anos	Trombofilia	Mola hidatiforme
Baixo nível sócio-económico	História de cefaleia	
	Uso de ISRS durante 1º trimestre	

Tabela 3: Risco aumentado atribuível a cada factor de risco (adaptada do *ACOG Technical Bulletin*) (2)

Variável	Risco aumentado
Nuliparidade	3
Idade \geq 40 anos	3
Raça negra	1.5
História familiar	5
Doença renal crónica	20
HTA crónica	10
DM	2
Gestação múltipla	4
Obesidade	3

3.2 - Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos que estarão na origem desta síndrome continuam por clarificar, no entanto, a hipótese que gera mais consenso considera que o foco patogénico é a placenta, apresentando como suporte para tal teoria o facto de o único tratamento definitivo da PE ser o parto (3). Como tal, segundo este conceito, na base deste distúrbio estará a hipoperfusão ou isquémia da placenta. Esta alteração resulta, numa minoria dos casos, de alterações vasculares pré-existentes (ex: HTA), distúrbios do tecido conjuntivo, gestação múltipla ou massa placentária aumentada. No entanto, a maioria das gestantes que desenvolve este quadro patológico é, até então, saudável, sendo o mecanismo explicativo mais aceite a placentação superficial com incapacidade marcada de invasão vascular por parte do trofoblasto. Por volta das 18-20 semanas de gestação os ramos terminais da artéria uterina (artérias espiraladas) sofrem uma notória alteração morfológica, que consiste na substituição das, até então paredes finas com tecido muscular, por vasos flácidos com distensibilidade suficiente para acomodar grandes aumentos no volume sanguíneo uterino, mudança que resulta da invasão por parte do trofoblasto. Esta hipótese sugere que, nesta síndrome, a invasão é incompleta e que, como tal, os vasos permanecerão com tecido muscular com propriedades vasoconstritoras, responsáveis por isquémia e assim pelo aparecimento da patologia hipertensiva. Na base desta remodelação precária parece estar uma alteração da expressão de moléculas de adesão, produzidas pelas células citotrofoblásticas. Outros autores sugerem que o mecanismo envolvido parece ser uma alteração na resposta imune. O antígeno humano G, expresso no tecido placentário de uma gravidez normal, medeia a resposta imune materna à placentação. Foi demonstrado que, numa grávida diagnosticada com PE, a expressão deste antígeno está reduzida, diminuindo obviamente a tolerância materna à placentação. Foi ainda identificado aumento das citocinas inflamatórias, das células NK e da activação neutrofílica.

Independentemente da pouca clareza que exista no que respeita à fisiopatologia inerente à PE sabe-se, ainda assim, que se trata não só de uma síndrome materna, mas também fetal, sendo comum a associação de ambos.

3.3 - Definição

A definição de PE afasta-se da definição proposta para outros distúrbios hipertensivos da gravidez, como a da HTA crónica ou da HTA gestacional, já que, é reconhecida não só como uma alteração hipertensiva, mas também como uma síndrome sistémica, com

repercussões significativas a nível renal, hepático, cardiovascular, central, pulmonar, endócrino e da coagulação. Importa referir que as alterações sistémicas podem mesmo anteceder os distúrbios hipertensivos, caso da síndrome HELLP.

De um modo geral, PE é definida como sendo uma síndrome sistémica que ocorre, salvo raras excepções (ex: mola hidatiforme), após a 20^a semana gestacional, composta por hipertensão que surge por ocasião da gestação em mulher até então normotensa associada a proteinúria. Consideram-se valores sugestivos deste quadro, PAS \geq 140mmHg e PAD \geq 90mmHg. O diagnóstico necessita de duas medições, com intervalo superior a quatro horas, em ambientes distintos que não induzam ansiedade materna. Dada esta dificuldade prática onde houver disponibilidade para tal pode recorrer-se a MAPA, medição ambulatorial. A proteinúria é significativa para o diagnóstico de PE se for \geq 300mg em urina de 24 horas. A análise e a positividade destas duas variáveis revelam-se suficientes para estabelecer, com grau elevado de confiança, o diagnóstico do quadro clássico de PE. Existe, contudo, uma variedade de outros sinais e sintomas que corroboram o diagnóstico desta síndrome e que, quando presentes, induzem agravamento do quadro clínico, passando a designar-se de PE grave. São eles: PAS \geq 160mmHg/PAD \geq 110mmHg; dor referida ao epigastro ou hipocôndrio direitos, devido à distensão capsular provocada pelo edema e inflamação hepáticos; cefaleia persistente, tipicamente frontal, latejante ou com características migranosas; alterações do comportamento; alterações visuais com origem em presumível vasospasmo cerebral, sendo que clinicamente o mais frequente são as cintilações e os escotomas; proteinúria nefrótica (\geq 2g em urina 24 horas); creatininemia crescente (\geq 1.2mg/dl); oligúria (\leq 400-500ml/24h); evidências de hemólise (elevação da bilirrubina, da LDH e hemácias em alvo em esfregaço sanguíneo); disfunção hepatocelular (elevação de TGO e/ou TGP); trombocitopenia (\leq 100000/ml). A conjugação do quadro clássico de PE com pelo um dos sinais ou sintomas acima enumerados categoriza a gestante como tendo um quadro de PE grave.

3.4 - Repercussões sistémicas

Sendo a PE uma patologia sistémica, com afectação frequente de mais do que um órgão vital, importa, neste contexto, descrever quais os sistemas predominantemente acometidos. Como tal, no decorrer desta doença podem ser detectadas alterações significativas a nível renal, cardiovascular, SNC, hematológico e hepático. No que diz respeito ao primeiro, ainda que a proteinúria seja a alteração patognomónica de PE, podem coexistir outras alterações, como a diminuição da TFG, a diminuição do fluxo sanguíneo renal, oligúria, hipocalciúria, hiperuricémia, entre outras. Esta última alteração, quando detectada, é um marcador importante de gravidade. Numa gravidez complicada por PE pode ocorrer,

contrariamente à gravidez saudável, contracção do volume vascular e consequente hemoconcentração. O hematócrito pode estar diminuído em caso de hemólise evidente e aumentado se existir hemoconcentração. Como referido anteriormente, associado ao quadro clínico clássico desta síndrome, comumente podem evidenciar-se algumas alterações do SNC, como as cefaleias ou os escotomas. Não tão frequentemente podem ocorrer cegueira auto-limitada no tempo, edema, trombose ou hemorragia intra-craniana, responsável por alta taxa de mortalidade neste grupo de grávidas. São comuns alterações hematológicas, como a trombocitopenia e a hemólise referidas anteriormente, normalmente integradas no quadro clínico da síndrome HELLP. A nível hepático podem ser detectadas alterações que variam desde necrose hepatocelular, com alteração da função hepática, até uma síndrome associada a elevada morbidade e mortalidade materno-fetal - Síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet*). Este quadro complica a gravidez de cerca de 10% (7) das grávidas com PE grave.

Ocorre, por ocasião da gravidez, em mulheres com o diagnóstico de PE, um episódio inaugural convulsivo não atribuível a qualquer outro quadro patológico - a Eclâmpsia (E). Apesar de poder acontecer no período neo-natal, a sua ocorrência é mais comum, tal como a PE, após a 20^a semana gestacional. A sua fisiopatologia continua por clarificar, ainda assim, considera-se que na sua origem possam estar as alterações da cascata da coagulação, a deposição de fibrina, bem como uma encefalopatia de origem hipertensiva. De um modo geral o episódio convulsivo tem características tónico-clónicas e, numa percentagem significativa dos casos, é detectado edema cerebral, isquémia focal, hemorragia intra-craniana ou leucoencefalopatia. Apesar de existentes nenhum destes achados é patognomónico de eclâmpsia, como tal, não se recomenda, por rotina, a sua pesquisa. Quando é estabelecida esta hipótese diagnóstica, é importante ter em mente a existência de outras condições que a podem mimetizar, como sejam, AVCs, tumores cerebrais, alterações metabólicas, doença trofoblástica gestacional metastizada e a púrpura trombótica trombocitopénica.

3.5 - Diagnóstico

Por se tratar, na maioria dos casos, de uma síndrome com características clínicas e laboratoriais bem definidas, pode inferir-se que, regra geral, seria fácil estabelecer o seu diagnóstico, deixando pouca margem para erros. No entanto, numa percentagem considerável de gestantes, a PE apresenta-se com uma heterogeneidade e variabilidade de sinais e sintomas distintos do quadro clínico comum, mascarando e dificultando o diagnóstico. Ressalve-se que grávidas com doença renal ou cardíaca pré-existente podem ser subdiagnosticadas quanto ao aparecimento de PE, devido à dificuldade compreensível em

diferenciar um agravamento do quadro clínico pré-existente de um novo estado patológico. Como tal, recomenda-se uma abordagem sistemática e metódica de todas as grávidas, com o objectivo de evitar omissões de diagnósticos e, como tal, futuras complicações materno-fetais.

Dada a complexidade desta síndrome recomenda-se, na prática clínica, em consulta de Cuidados de Saúde Primários ou de Obstetrícia, a recolha de uma história completa, dirigida ao aparecimento de sintomatologia, que possa sugerir o início ou agravamento de um quadro patológico de PE, bem como a medição regular dos valores tensionais. No que diz respeito à recolha de dados clínicos, justifica-se inquirir sobre o aparecimento recente de cefaleias, alterações da visão ou do comportamento, ou mesmo dor no epigastro/hipocôndrio direito. Quanto à medição da pressão arterial recomenda-se que seja realizada em ambiente tranquilo, após, pelo menos, dez minutos de repouso, com a garantia de que a grávida não tenha fumado ou ingerido bebidas que contenham cafeína nos trinta minutos anteriores. Sugere-se que estas medições sejam efectuadas com aparelhos manuais, em detrimento dos electrónicos (com excepção do MAPA), devido à sua maior fiabilidade. Se se verificar, numa primeira medição, pressão arterial elevada, impõe-se nova medição, após um intervalo de pelo menos quatro horas, em ambiente distinto. Assim, perante valores de PAS \geq 140mmHg e PAD \geq 90mmHg compatíveis com a presença de HTA recomenda-se o pedido de exames laboratoriais que apoiem ou excluam esta hipótese diagnóstica. É imprescindível a realização de hemograma, ionograma, função hepática, quantificação de glicose, creatinina e ácido úrico séricos, exame sumário de urina e, se necessário, urina de 24 horas. Quanto às alterações do hemograma, abonam a favor do diagnóstico de PE trombocitopenia grave - \leq 100.000 plaquetas/mm³ (valores compreendidos entre 100.000 e 150.000 podem ocorrer em grávidas saudáveis, sendo designada comumente de trombocitopenia dilucional) bem como alteração do valor de hemoglobina, sugestivo de hemólise ou hemoconcentração. Mesmo na ausência de clínica sugestiva de comprometimento hepático podem ocorrer elevações dos valores das transaminases hepáticas (TGO, TGP), bem como dos valores de LDH e bilirrubina, que apoiam a existência de hemólise intravascular. Por norma não se detectam alterações significativas no ionograma ou glicemia. Em grávidas com suspeita de PE não é rara a detecção de elevação dos valores de creatinínemia e de urémia e, em alguns estudos, a elevação do ácido úrico, apresenta-se como um importante predictor de PE (8). Sabendo que a coexistência de elevação persistente da PA acima dos valores supracitados juntamente com proteinúria significativa confirmam praticamente o diagnóstico de PE, não será difícil concluir que a mensuração deste valor se revista de extrema importância. Como tal, numa primeira instância, é recomendável a realização de um exame sumário de urina, seguido de um estudo quantitativo em urina de 24 horas se for detectada proteinúria no primeiro. No contexto

desta patologia serão valorizados, em urina de 24 horas, valores de proteinúria ≥ 300 mg/dia, salientando, no entanto, que cerca de 10% das grávidas com PE e 20% das com E não apresentam esta alteração (9).

Durante muito tempo considerou-se que a existência de edema seria um dos critérios de diagnóstico de PE, no entanto, na prática actual, esse sinal deixou de ser incluído no quadro desta patologia, já que se encontra presente em grande parte das gravidezes não complicadas por esta síndrome.

3.6 - Diagnóstico diferencial

Por se tratar de uma síndrome com inúmeras repercussões sistémicas, facilmente se compreende que são diversos os diagnósticos diferenciais. No entanto, neste contexto, importa diferenciá-la dos restantes quadros hipertensivos da gravidez: HTA crónica; HTA crónica com PE sobreposta; HTA gestacional.

3.6.1 - Hipertensão crónica

A prevalência da HTA crónica é variável, dependendo não só do grupo populacional em estudo, mas também dos critérios utilizados para a sua classificação. Estima-se, ainda assim, que globalmente entre 0,5 e 5% das gestantes sejam hipertensas no período pré-concepcional (10). Este percentual não reflecte a totalidade de mulheres que constituem este grupo, já que dele fazem parte não só as que têm HTA diagnosticada antes da gravidez, mas também aquelas nas quais este distúrbio tem início até à 20ª semana gestacional ou que persiste para além da 6ª semana após o parto (diagnóstico *a posteriori*). Apesar de se tratar de um distúrbio que pode ser transversal a todas as mulheres que engravidam, verificou-se que a maioria dos casos detectados ocorre em mulheres com mais de 30 anos de idade, múltiparas, obesas, de raça negra, com antecedentes familiares de HTA e geralmente com outros factores de risco, por exemplo *Diabetes Mellitus*. A obesidade e a raça negra são factores de risco comuns à PE. A HTA crónica é consensualmente classificada em dois grandes grupos: essencial/idiopática ou secundária. O primeiro representa a maioria, correspondendo a um percentual que varia entre os 80 e os 90%, o segundo representa apenas 10-20% dos casos.

3.6.2 - Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta

Apesar de não existir um consenso sobre o percentual de casos, sabe-se que muitas das mulheres classificadas como tendo HTA crónica irão, a dado momento da gestação, sobrepor um quadro de PE, 10-50% consoante a gravidade da HTA (6). Quando é estabelecido o diagnóstico de HTA crónica compete ao clínico constatar que não se trata de um diagnóstico definitivo ou estanque, recomendando-se, como tal, atenção a sinais ou sintomas que possam sugerir o aparecimento concomitante de PE. Considera-se fortemente sugestivo de sobreposição de quadros clínicos os seguintes achados laboratoriais após a 20ª semana gestacional: primeiro episódio de proteinúria $\geq 300\text{mg}$ em grávida previamente hipertensa; aumento súbito dos valores tensionais ou de proteinúria; trombocitopenia $\leq 100000/\text{mm}^3$ ou alteração da função hepática. De referir que existem algumas situações que mimetizam o aparecimento de um quadro de sobreposição de HTA crónica e PEE, sendo, portanto, necessária a análise cuidada de cada paciente. Exemplo de tal evolução é o agravamento de uma doença renal pré-existente, por se poder fazer acompanhar, eventualmente, de proteinúria. O diagnóstico correcto e atempado deste quadro clínico revela-se de extrema importância, já que esta sobreposição apresenta prognóstico mais desfavorável para a grávida e feto quando comparado com as duas patologias isoladas.

3.6.3 - Hipertensão gestacional

O diagnóstico de HTA gestacional é um diagnóstico de exclusão, ou seja, atribuído se não se estabelecer um outro diagnóstico fundamentado. Entra em consideração perante o surgimento, após a 20ª semana gestacional, de uma elevação da PA (PA sistólica $\geq 140\text{mmHg}$ PA diastólica $\geq 90\text{mmHg}$), sem a associação da proteinúria característica da PE. Se se verificar normalização destes valores doze semanas após o parto, poder-se-á excluir a existência de PE durante a gravidez.

3.7 - Estudos complementares

Apesar de se tratar de um quadro patológico com diagnóstico essencialmente clínico e laboratorial, na prática, para o acompanhamento evolutivo ou afastamento de hipóteses alternativas solicitam-se outros exames complementares, frequentemente estudos imagiológicos (radiografia de tórax, TC-CE, RM cerebral, ecografia, TC abdominal) e apenas pontualmente o EEG ou biopsia renal. Mais importante que o reconhecimento da necessidade de realização de qualquer um destes exames é a noção clínica de que não devem ser

realizados a uma grávida instável, sobretudo porque não devem implicar atraso do momento ideal do parto.

Perante uma grávida com graves alterações visuais, comportamentais, cefaleias persistentes ou episódio convulsivo inaugural durante a gravidez, recomenda-se a realização de uma TC-CE, caso não existam quaisquer contra-indicações. Ainda que esta sintomatologia seja mais provavelmente devida a agravamento do quadro de PEE, este exame permite excluir a existência de uma hemorragia ou de uma formação maciça cerebral. Neste exame podem ainda ser detectadas alterações devidas à própria patologia hipertensiva, nomeadamente áreas de hipodensidade bilateral nas regiões occipital e parietal, correspondentes a áreas edematosas focais e reversíveis que desaparecem após a resolução do quadro clínico. Em alternativa à TC-CE pode ser realizada uma RM cerebral, exame que se mostra mais sensível para detecção de anormalidades corticais, porém menos fiável para identificação de focos hemorrágicos.

Na presença de marcadas epigastralgias ou hipocondralgias direitas e de elevação persistente das transaminases hepáticas poderá estar indicada a realização de uma TC ou ecografia abdominal, com o objectivo de excluir hemorragia ou enfarte subcapsular.

Caso se verifique actividade convulsiva persistente e nível de consciência alterado poder-se-á ponderar a realização de um EEG, tendo em mente, contudo, que os episódios convulsivos da eclâmpsia se traduzem em traçado lento, não específico, que pode persistir diversas semanas após o parto.

Como referido anteriormente sabe-se que o agravamento de um quadro de doença renal pode simular o aparecimento de PE. A distinção entre estas duas entidades é feita através da biopsia renal, ainda assim, a abordagem clínica e terapêutica não será influenciada pelo resultado desse estudo complementar, não se revestindo, como tal, de grande interesse clínico.

A hipoperfusão placentária, característica da PE grave, pode induzir manifestações ecográficas características, que motivem a interpretação cuidada deste exame, realizado por rotina, a qualquer mulher que engravide. Entre essas alterações, são de referir a diminuição do volume de líquido amniótico (oligohidrânio), a restrição crescimento intra-uterino ou mesmo a morte fetal.

3.8 - Conduta clínica

Uma gravidez complicada por um quadro de PEE deve, por norma, ser considerada pela equipa que acompanha a grávida como de alto risco obstétrico. Recomenda-se um acompanhamento frequente, metódico, com o objectivo de minimizar a percentagem de

agravamentos do quadro clínico, bem como de complicações graves, tanto maternas quanto fetais, tendo sempre em consideração que, numa situação extrema, deve ser salvaguardada, em primeira instância, a vida materna. Tendo em conta que o único tratamento definitivo para esta síndrome é o parto, desde cedo devem ser postas em prática todas as medidas diagnósticas, terapêuticas e profiláticas que visem, por um lado, prolongar o tempo gestacional maximizando a maturação pulmonar fetal e, por outro, induzir o mínimo de risco materno.

No contexto de um diagnóstico de PEE é, antes de mais, necessário ter a noção de que o tratamento deste quadro patológico irá depender, em grande parte, da idade gestacional e da gravidade da síndrome aquando da decisão terapêutica. Recomenda-se então, após confirmação deste quadro clínico, que sejam postas em curso uma série de estratégias que impeçam o seu agravamento, possibilitando a finalização da gravidez sem indução de riscos major quer ao feto, quer à grávida. Estas estratégias podem ser divididas em dois grupos, as não farmacológicas e as farmacológicas.

3.8.1 - Abordagem não farmacológica

Neste contexto, a conduta médica será dirigida à monitorização dos parâmetros vitais, tanto do feto quanto da grávida e irá depender, fundamentalmente, do grau de severidade da síndrome, considerando-se, obviamente, que perante o diagnóstico de PEE grave o acompanhamento deve ser muito mais intensivo.

Relativamente à monitorização fetal, estão à disposição do clínico uma variedade de exames que permitem estimar, com algum grau de confiança, o bem-estar e bom desenvolvimento fetal. Na prática médica diária o clínico pode recorrer ao uso de exames como a cardiotocografia, a ecografia, ou mesmo, em casos seleccionados, a amniocentese. A cardiotocografia constitui o método primário de investigação do bem-estar fetal, apresentando boa sensibilidade. Trata-se de um exame não invasivo que regista simultaneamente a frequência cardíaca fetal (FCF) instantânea e a sua correlação com a existência de contracções uterinas. Considera-se que estamos perante um exame normal, se forem preenchidos todos os critérios seguidamente apresentados: frequência cardíaca basal entre os 110-160 bpm; presença de pelo menos duas acelerações em 50 minutos; pelo menos 10 minutos de variabilidade longa normal nos anteriores 50 minutos e ausência de desacelerações, excepto se esporádicas e com duração inferior a 2 minutos (11). Caso o traçado seja normal poder-se-á inferir, com algum grau de certeza, do bom estado de oxigenação fetal. O estudo ecográfico representa outra valiosa ferramenta para avaliação indirecta do bem-estar fetal, necessitando, ainda assim, de ser complementado com outros estudos. Este exame permite a visualização directa do feto, placenta, líquido amniótico,

cordão umbilical e estruturas pélvicas maternas. No contexto de uma grávida com o diagnóstico de PEE, este exame revelar-se-á de extrema importância para averiguar se existe oligohidrâmnio e RCIU, ambos sinalizadores de sofrimento fetal. Relevante nesta vertente será ainda a avaliação circulatória periférica e central, graças ao estudo Doppler. Ainda respeitante à avaliação do estado fetal, pode, em determinadas circunstâncias, ser vantajosa a determinação da maturidade fetal através da amniocentese, permitindo prever os cuidados a prestar ao recém-nascido aquando da interrupção pré-termo da gravidez. Existem algumas divergências quanto à periodicidade com que estes exames devem ser realizados. De acordo com o *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (3), a frequência de realização de tais estudos não deve ser padronizada, sugerindo que a abordagem mais consistente dependerá da avaliação individual, estabelecendo um plano para cada grávida, consoante as suas necessidades e evolução do quadro clínico. Ainda assim, sugere que deverá ser suficiente uma a duas avaliações semanais até ao momento do parto, se se estiver perante um quadro clássico de PE e avaliação diária, se se tratar de um quadro agravado.

Quanto à monitorização materna, recomenda-se que seja realizada periodicamente com o propósito de detectar eventual agravamento do quadro clínico, prevenindo, como tal, complicações tanto maternas quanto fetais. Neste sentido, recomenda-se medição frequente dos valores tensionais, bem como acompanhamento da evolução dos parâmetros analíticos relevantes. Como referido anteriormente, o aumento de peso e o aparecimento de edema não são exclusivos dos quadros hipertensivos, podendo estar presentes em gravidezes normais. Ainda assim, apesar de não serem achados patognomónicos, o seu aparecimento, sobretudo se repentino, pode sugerir agravamento do quadro clínico e, como tal, precipitar a repetição de exames. Perante uma grávida com o diagnóstico de PE, mas que se apresente estável, recomenda-se observação ambulatorial uma vez por semana. O agravamento do quadro clínico implica observações mais frequentes, havendo por vezes necessidade de proceder à hospitalização, que permitirá repouso, monitorização contínua e intervenção rápida e atempada. No caso de uma grávida que desenvolva eclâmpsia, a monitorização deverá incidir no sentido de assegurar a permeabilidade da via aérea e o bom estado de oxigenação.

3.8.2 - Abordagem farmacológica

Um quadro de PEE só justifica terapia farmacológica em duas situações específicas: prevenção de actividade convulsiva antes e durante o trabalho de parto e controlo da HTA (2).

No que respeita à terapia profilática de actividade convulsiva, estudos confirmam que o medicamento com acção mais satisfatória é o sulfato de magnésio, quando comparado, por exemplo, com a fenitoína. Esta abordagem previne não só convulsões em grávidas com eclâmpsia, mas também episódios inaugurais em mulheres com PE. Consensualmente admite-se que todas as grávidas com o diagnóstico de PE grave devem realizar esta profilaxia, existindo, no entanto, alguma controvérsia em relação às grávidas com quadro clássico de PE. De um modo geral, os estudos realizados negam qualquer benefício de instituir esquema profilático com sulfato de magnésio neste último grupo de mulheres. Tendo como linha de raciocínio o facto de que a actividade convulsiva se pode prolongar após o parto, não será, como tal, difícil de compreender que esta terapêutica deva ser mantida até essa altura, estando a sua duração dependente da gravidade do quadro clínico. Numa grávida sujeita a esta medicação recomenda-se particular atenção, por parte do clínico, a sinais de toxicidade provocados pelo sulfato de magnésio, como a perda do reflexo rotuliano ou sinais de dificuldade respiratória. Caso a suspeita seja consistente, solicitar-se-á a mensuração da magnesémia. Ressalve-se que esta terapia profilática com sulfato de magnésio está contraindicada em grávidas com *myasthenia gravis*, recorrendo-se nestes casos ao uso da fenitoína.

Considera-se necessária a instituição de terapêutica anti-hipertensiva perante uma elevação grave ou repentina dos valores tensionais. Segundo o ACOG, considera-se pertinente a sua instituição quando a PAD ultrapassa os 105-110mmHg (2). O *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* baixa o limiar para os 100 mmHg, caso se trate de uma mulher jovem com valores diastólicos prévios ≤ 75 mmHg (3). Estão disponíveis quatro opções terapêuticas - hidralazina, labetalol, nifedipine e nitroprussiato de sódio. A hidralazina, um vasodilatador arteriolar, surge actualmente como o agente anti-hipertensor de primeira linha, no entanto, estudos recentes sugerem que possa ter mais efeitos adversos que os agentes apresentados em segunda ou terceira linha. Em segunda linha surge o labetalol, um β -bloqueador e α_1 -adrenérgico pós-sináptico. Apesar de se ter constatado que a nifedipine, um bloqueador dos canais de cálcio, tem um eficaz e rápido efeito hipotensor, estudos reconheceram que o seu uso implica aumento de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, particularmente em pacientes mais velhos, tornando, como tal, o seu uso controverso. Caso ocorra falha ou contra-indicação das três opções acima referidas pode ser administrado nitroprussinato de sódio.

3.8.3 - Abordagem peri-parto

Evidências asseguram que não existem alternativas terapêuticas que influenciem ou alterem a fisiopatologia da PEE, sendo o parto o único meio curativo definitivo. Por se revelar decisivo na interrupção da evolução do quadro clínico desta síndrome, devem ser feitas

algumas considerações a seu respeito, nomeadamente a decisão de qual será o momento ideal para a sua realização e qual a via mais favorável. Estas duas variáveis ver-se-ão influenciadas por uma vastidão de factores, entre os quais, a gravidade do quadro clínico, o estado geral materno e a maturidade fetal.

No que se refere ao momento gestacional ideal para a indução do trabalho de parto, de uma forma global considera-se que nenhuma gravidez deve exceder as 40 semanas (3). Caso se trate de uma gravidez complicada por um quadro clássico não agravado de PE, recomenda-se acompanhamento contínuo e conduta expectante até às 37 semanas, podendo a indução ser feita, como tal, a partir das 38. Nestes casos a indução pode ser adiada com o objectivo de atingir uma melhor maturidade fetal, no entanto, perante um quadro grave de PE pode não ser viável prolongar a gestação. Neste caso estará indicado terminar a gravidez após as 32-34 semanas, considerando-se, todavia, que até então a conduta deva ser expectante. Nestes casos, se a gravidez puder ser prolongada por pelo menos 48 horas, o feto beneficia da administração de corticóides, tendo em vista a aceleração do processo de maturação pulmonar. Perante uma mulher com eclâmpsia, o parto deve aguardar a estabilização materna. A tabela 4 enumera as condições materno-fetais que justificam a interrupção da gravidez. Assim que esteja tomada a decisão de induzir o trabalho de parto, este deve ser realizado de forma objectiva, não excedendo as 24 horas de duração.

Tabela 4: Condições materno-fetais justificativas de interrupção da gravidez (3)

Maternas	Fetais
Idade gestacional ≥ 38 semanas	
HTA incontrolável	
Deterioração progressiva da função renal	
Deterioração progressiva da função hepática	Oligohidrâmnio
Edema pulmonar	Severa RCIU
$SpO_2 \leq 94\%$	
Cefaleia severa persistente	
Alterações visuais persistentes	
Epigastalgias, náuseas ou vômitos persistentes	
Síndrome HELLP	

A via através da qual o parto será realizado depende da idade gestacional, da apresentação fetal e dos achados à palpação cervical. Caso não existam contra-indicações, recomenda-se a realização de parto vaginal, evitando o stress adicional inerente a um procedimento cirúrgico. Caso existam contra-indicações óbvias ao parto vaginal, a opção será, obviamente, o parto distócico. Perante a necessidade de aplicação de anestesia, quer para controlo de dor quer para realização de cesariana, as técnicas neuroaxiais (epidural, espinal ou espinoepidural) surgem como primeira opção, deixando a anestesia geral para segundo plano.

3.8.4 - Seguimento puerperal/prognóstico

O momento do parto representa a resolução desta síndrome hipertensiva, no entanto muitas sequelas persistem através do período puerperal, havendo necessidade de intervenção médica continuada. Este seguimento tem como objectivos primários a prevenção de actividade convulsiva e a verificação da normalização dos valores analíticos e tensionais. Numa segunda fase estas mulheres serão acompanhadas no sentido de orientar eventuais novas gravidezes e detectar precocemente complicações a longo prazo.

Percentualmente, cerca de 33% da actividade convulsiva ocorre no período puerperal imediato, a maioria nas primeiras 24 horas e as restantes até às 48 horas. Recomenda-se, como tal, acompanhamento intra-hospitalar e profilaxia com sulfato de magnésio nas 24 horas subsequentes ao parto.

Perante uma grávida que tenha desenvolvido um quadro agravado de PE, com alterações laboratoriais significativas da função hepática, renal ou da contagem plaquetar, impõe-se o acompanhamento analítico até à normalização destes valores. Sabendo que raramente persistem alterados para além das 72 horas após o parto, a manutenção dessas anormalidades deve alertar o clínico para a existência concomitante de outros quadros patológicos, como a Síndrome Hemolítica Urémica ou a Púrpura Trombótica Trombocitopénica. Existem evidências que sugerem que a suplementação com dexametasona no período puerperal possa restabelecer a contagem plaquetar normal, diminuindo francamente o risco hemorrágico.

Regra geral ocorre normalização dos valores tensionais até à 12^a semana gestacional, ainda assim, dados apresentados pela *American Heart Association* (5) sugerem que estas mulheres têm risco aumentado, em cerca de quatro vezes, de virem a desenvolver patologia hipertensiva crónica, sendo, como tal, necessária uma abordagem preventiva atenta, com recurso à monitorização periódica, particularmente nos meses que sucedem a gravidez. Esta relação causal é um pouco controversa, já que se pensa que muitos destes estados

hipertensivos advêm de um diagnóstico de PE mal estabelecido, nomeadamente numa mulher com HTA crónica não diagnosticada ou com agravamento de patologia renal prévia à gravidez.

Esta síndrome surge frequentemente associada a risco aumentado de desenvolvimento de patologia cardiovascular materna (5), ainda que sejam escassos e pouco conclusivos os estudos até então efectuados. Estima-se que esta síndrome aumente em cerca de duas vezes a probabilidade de surgimento de patologia cardíaca. Afirma-se também que este síndrome hipertensivo se pode correlacionar com determinados quadros de resistência à insulina, disfunção endotelial, bem como com a presença de anti-angiogénicos na circulação materna.

Ainda que uma gravidez prévia complicada por um quadro de PEE não represente, por si só, uma contra-indicação para futuras gravidezes, é importante esclarecer uma mulher que pretenda engravidar novamente dos riscos e probabilidades de recorrência deste quadro. De uma forma sintética, grávidas que desenvolveram uma síndrome não complicada terão uma probabilidade de recidiva que ronda os 10% em gravidezes seguintes. Este percentual é de 20% se se tratar de uma grávida com história de PEE grave, podendo atingir os 50% se se tiver tratado de uma síndrome com aparecimento precoce (antes da 30 semanas de gestação). Existem ainda outros factores de risco que parecem contribuir de forma preponderante para a recorrência de PEE, como sendo, raça negra.

3.9 - Estratégias preventivas

O facto de se tratar de uma síndrome com fisiopatologia incerta limita, de certo modo, o desenvolvimento de estudos que visem identificar quais as melhores estratégias preventivas. Ainda assim, algumas evidências sugerem efeito benéfico da suplementação de cálcio, de AAS e de antioxidantes como a vitamina C ou E. No contexto deste trabalho será abordada de forma mais completa a profilaxia com suplementos de cálcio.

3.9.1 - Ácido acetilsalicílico

No passado surgiram alguns estudos promissores no que diz respeito ao uso de aspirina de baixa dose na profilaxia dos distúrbios hipertensivos da gravidez. *Sibai et al* (12) comprovaram redução, ainda que ligeira, da incidência desta síndrome após suplementação com AAS. Esta teoria é, hoje em dia, controversa. Prevalece a opinião que desaconselha o seu uso e que nega quaisquer benefícios a longo prazo, mesmo em mulheres com diversos factores de risco ou nulíparas (3).

3.9.2 - Antioxidantes: vitamina C e E

Recentemente têm sido desenvolvidos estudos que procuram comprovar a influência da suplementação de vitamina C e E na prevenção de determinadas patologias crónicas, nomeadamente a doença cardíaca, ocular, cancerígena, alzheimer, entre outras. Segundo a *American Heart Association* os resultados obtidos até então têm sido desapontadores. Ainda assim, foi demonstrado efeito preventivo, particularmente em mulheres com elevado risco de desenvolverem esta síndrome (13).

3.9.3 - Cálcio

Estima-se que da composição do corpo humano 1 a 2 Kg correspondam a cálcio, sendo que, aproximadamente 99% desse total estão localizados no tecido ósseo e cerca de 0.3% no tecido muscular. Apesar de ser um grande reservatório de cálcio e de estar activamente envolvido em processos constantes de remodelação e reabsorção, a maioria do cálcio ósseo não se encontra disponível para realizar trocas activas com o meio extracelular, apenas cerca de 0.5-1% tem essa capacidade. A percentagem disponível de cálcio divide-se entre o meio intra e extracelular, desempenhando, em ambos, funções essenciais para a homeostase do corpo humano (14).

A concentração de cálcio depende de um constante equilíbrio entre ganhos e perdas. O organismo recebe cálcio de duas fontes, uma exógena e outra endógena. Endogenamente o cálcio faz parte do conteúdo das secreções intestinais. A fonte exógena é o aporte dietético e admite-se que um adulto com idade compreendida entre os 19 e os 51 anos deva ingerir, em média, cerca de 1000 mg/dia (15) deste ião, independentemente do género a que pertence. Tal valor é, para alguns autores, muito baixo, não rentabilizando os seus inúmeros benefícios (3). Segundo *MaCarron et al* a ingestão diária ideal deveria rondar as 1000-1500 mg/dia (16), para *Zemel et al* o valor desejável varia entre 1000-2000 mg/dia (17). No caso particular da gravidez considera-se que os aportes necessários deste ião são sobreponíveis à restante população (15,18). O objectivo do sistema homeostático do cálcio é a manutenção de um valor aceitável e constante a nível extracelular e, simultaneamente, a manutenção desse ião a nível intracelular, ósseo e renal. A este sistema cabe ainda compensar variações na ingestão diária de cálcio, no metabolismo ósseo e na função renal. Sabe-se que a percentagem de cálcio que atinge o meio extracelular corresponde a apenas 1% do total disponibilizado pelas fontes endógena e exógena, acedendo a este meio através de duas vias - absorção intestinal e reabsorção óssea. A absorção intestinal ocorre essencialmente no duodeno, mas, sublinhe-se que o total absorvido não atinge sequer metade do ingerido. O cálcio deixa o meio extracelular por secreção intestinal, excreção urinária e deposição mineral óssea. Importa

ainda referir que o balanço diário é, de um modo geral, positivo. No entanto, se o aporte diário for reduzido, serão necessários esforços homeostáticos adicionais para manter este balanço, tal como o aumento da reabsorção óssea, já que o organismo humano é extremamente sensível a pequenos desvios do normal equilíbrio cálcico. Como referido, a concentração plasmática deste ião sofre um rigoroso controlo hormonal, através de uma série de mecanismos homeostáticos, que regulam o seu fluxo entre o líquido extracelular, o rim, o osso e o intestino. Na base desta regulação estão a hormona paratiroideia (PTH), a 1,25-diidroxivitamina e a calcitonina (figura 1).

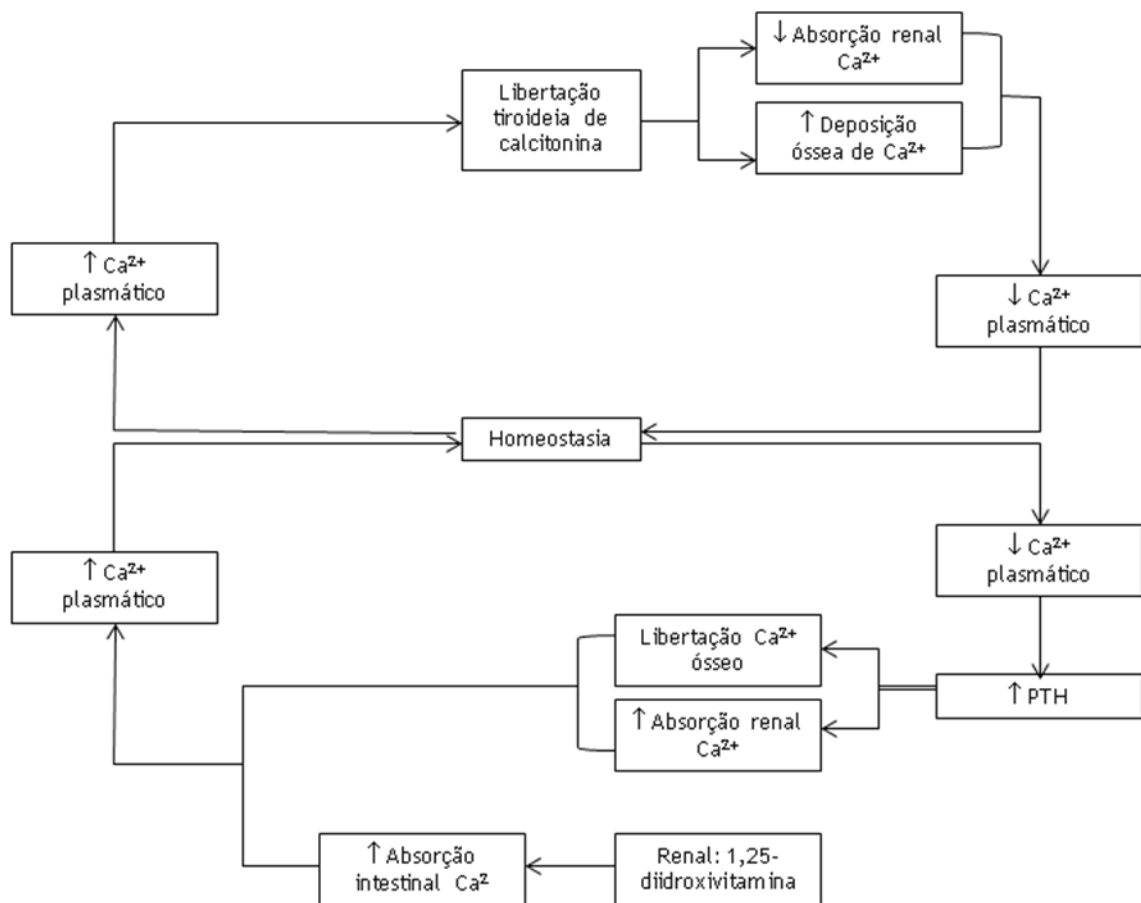


Figura 1: Homeostasia do cálcio

A gravidez induz, como enunciado anteriormente, inúmeras adaptações do sistema endócrino, sendo uma delas ao nível da função paratiroideia e consequente balanço cálcico

(7). De um modo sucinto, durante o período gravídico, as necessidades de cálcio aumentam, motivadas pela necessidade de o fornecer em quantidade adequada ao feto, particularmente após a 30^a semana gestacional. Perante uma situação de necessidade aumentada, o organismo põe em marcha uma série de mecanismos que mantenham estável a disponibilidade deste ião, como o aumento da reabsorção óssea, a diminuição da calciurese, o aumento da reabsorção intestinal e o aumento da secreção de PTH. Contudo, durante a gravidez, o primeiro mecanismo não se encontra tão activo, existindo dados que sugerem que o aumento estrogénico esteja na origem da desactivação deste mecanismo compensatório, evitando, como tal, a dismineralização óssea materna.

O cálcio é um ião que desempenha um papel determinante na fisiologia e bioquímica do corpo humano, participando activamente em processos intra e extracelulares. Estudos desenvolvidos nas últimas três décadas têm insistido em esclarecer uma possível relação entre um aporte diminuído de cálcio e o desenvolvimento de estados hipertensivos, com ênfase na gravidez. As primeiras tentativas de esclarecer esta questão surgiram nos anos 80, por *McCarron et al* (16), que demonstraram que esta relação é provável, tendo motivado, desde então, o desenvolvimento de múltiplas investigações subordinadas ao mesmo tema. De um modo geral, todos os estudos comprovam que o aporte insuficiente de cálcio possa estar na origem de estados hipertensivos, não existindo, ainda assim, consenso quanto ao mecanismo exacto envolvido. Com o objectivo de sistematizar e expor os estudos mais relevantes desenvolvidos até então, *Hatton et al* (19), realizaram uma elaborada revisão bibliográfica, onde são discutidas as principais teorias relacionadas com esta relação causal. Assim sendo, na sua meta-análise, são consideradas alterações na concentração de PTH, de calcitonina, de calcitriol, na modulação do Sistema Nervoso Simpático, bem como as próprias variações de concentração intracelular de cálcio e consequentes repercussões na concentração de outros electrólitos. No que respeita às hormonas reguladoras da concentração cálcica (PTH, calcitonina, calcitriol), estudos citados por estes autores afirmam que, por si só, estas substâncias podem apresentar propriedades vasoactivas. Existem evidências sugestivas de que um aumento no *intake* dietético de cálcio influencie a actividade do SNS, favorecendo a normalização dos valores de catecolaminas circulantes, já que o seu aumento sistémico se associa a aumento tensional. Outros estudos seguiram como linha de raciocínio o facto de que um aporte aumentado de cálcio possa causar redução da permeabilidade da membrana celular, aumento dos seus co-transportadores, limitando, consequentemente, o acúmulo de cálcio intracelular. Por fim, existem ainda autores que consideram que as propriedades hipotensoras associadas a este ião se devem à sua influência no metabolismo e excreção de outros electrólitos, sendo a natriurese aumentada uma das hipóteses consideradas.

Bucher et al (20) afirmam que perante os resultados até então obtidos, a suplementação de cálcio em mulheres grávidas é aconselhável, na perspectiva de uma redução dos valores tensionais, reforçando, ainda assim, que são necessários mais estudos que corroborem esta relação causal e que estabeleçam com mais precisão os mecanismos subjacentes. Estudos de prevalência mundial de eclâmpsia, efectuados por Belizán et al (21) corroboram a afirmação de *Bucher et al* (20), ao verificarem, salvo raras excepções, que em países com aporte dietético diminuído de cálcio a prevalência desta síndrome é superior. O mesmo autor estabelece um paralelo interessante, ao considerar similares os quadros clínicos da tetania e da eclâmpsia e ao afirmar que na base de ambos possa estar a hipocalcémia.

Recentemente foi desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS) da Universidade da Beira Interior (UBI) um trabalho intitulado *Study of the mechanisms regulating human umbilical artery contractility* (22), no qual os seus autores concluíram existirem duas vias responsáveis pela contracção do músculo liso da artéria umbilical humana (AUH), uma dependente e outra independente do cálcio. António José Santos Silva *et al* (22) confirmaram a presença de uma importante via, ROCK (*RhoA-Kinase*), activada em meio isento de cálcio, com elevado envolvimento na contractilidade da AUH. Tendo em conta tais evidências, a inibição desta via em meio rico em cálcio parece ser promissora. Outros estudos já tinham estabelecido uma possível associação entre esta via e o controlo da contractilidade e relaxamento arterial (23,24).

4 - Proposta de protocolo

No contexto do exposto e por ser unânime a necessidade de se realizarem estudos adicionais para a confirmação da provável relação causal entre a suplementação de cálcio e efeito protector em relação ao desenvolvimento de estados hipertensivos na gravidez, nomeadamente pré-eclâmpsia, foi elaborada, neste trabalho, uma proposta de um estudo que visa tal confirmação.

4.1 - Objectivo

Esta proposta de protocolo tem como principal objectivo a avaliação da suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia.

4.2 - Caracterização do estudo e amostra

Desenho de um estudo prospectivo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo.

Para o cálculo da amostra necessária para que este estudo seja estatisticamente significativo foram utilizadas as fórmulas apresentadas no anexo 1. Calculou-se que, com um erro tolerável de 5%, para uma população total de aproximadamente 2.5 M de mulheres em idade fértil (Instituto Nacional de Estatística), a amostra estatisticamente significativa é de 400 grávidas. A amostra total será dividida, equitativamente, em duas sub-populações: uma de controlo, à qual será fornecido placebo e um segundo grupo, que realizará a toma de suplementos de cálcio. O estudo não tem uma duração previamente definida, devendo prolongar-se até à data em que a totalidade da amostra definida ultrapasse o período gravídico.

As grávidas que serão integradas neste estudo, sê-lo-ão, mediante a definição de variáveis de inclusão e exclusão. Incluir-se-ão todas as grávidas que à data da primeira consulta, após história clínica detalhada, possam ser consideradas saudáveis. Serão excluídas todas as que são portadoras de doença crónica (obesidade, HTA, DM tipo I ou II, LES, doença renal, trombofilia, entre outras), com idades extremas (inferior a 18 ou superior a 35 anos) ou com história de malformação congénita em gravidez anterior ou actual. Importa referir que será igualmente critério de exclusão o abandono do seguimento médico ou da toma do suplemento. Não serão excluídas grávidas com história nem pessoal nem familiar de pré-eclâmpsia. A nuliparidade, a gestação gemelar e a raça negra, apesar de serem importantes

factores de risco para o desenvolvimento de PE, não serão variáveis de exclusão, mas, se a sua dimensão o permitir, poderão constituir um subgrupo de análise.

4.3 - História clínica e estudos complementares

Por rotina, em cada consulta deve ser seguido um esquema de avaliação sistemático da grávida, visando a detecção precoce de um quadro de PE. Conhecida a data de última menstruação (DUM) e a provável idade gestacional, em ambiente tranquilo e após dez minutos de repouso, obtendo-se a garantia de que a grávida não tenha fumado ou ingerido bebidas cafeinadas ou alcoólicas nos trinta minutos anteriores, proceder-se-á a medições da pressão arterial com a grávida sentada, recorrendo preferencialmente ao uso de aparelhos manuais, em dois períodos de tempo.

Numa primeira consulta, antes do início da toma do suplemento, deverá ser solicitada a mensuração da excreção urinária de creatinina e cálcio, já que, Belizán *et al* (25) verificaram que grávidas com excreções aumentadas apresentam resposta menos evidente à suplementação.

Analicamente devem ser ainda requeridos hemograma, ionograma, função hepática e renal e provas de coagulação. Serão sinais de alerta: valores de hemoglobina ou hematócrito aumentados, sugestivos de hemoconcentração, ou diminuídos, sugestivos de hemólise; trombocitopenia grave (≤ 100.000 plaquetas/mm³); elevação das transaminases hepáticas (TGO e TGP), LDH ou FA; alteração da função renal (ureia, creatinina, ácido úrico), com ênfase nos valores de ácido úrico, ainda que o seu papel enquanto predictor de PE tenha vindo a ser questionado (8); aumento dos tempos de protrombina (PT) e de tromboplastina parcial (PTT). A par da elevação tensional, é característica desta síndrome a perda renal de proteínas, justificando-se, como tal, o pedido de um exame sumário de urina em cada consulta. A positividade deste exame deve ser confirmada, quantificando estas perdas em urina de 24 horas, considerando-se significativo para o diagnóstico desta patologia proteinúria ≥ 300 mg/dia, se uma possível infecção urinária puder ser fidedignamente excluída. Importa referir que cerca de 10% das grávidas com PE não atingem tal valor de perdas proteicas, recomendando-se especial atenção para tais casos, nos quais o diagnóstico exige mais atenção por parte do clínico.

A grávida deve ainda ser alertada no sentido de detecção de sinais e sintomas que possam sugerir desenvolvimento desta síndrome, como sejam: dor referida ao epigastro ou hipocôndrio direito; cefaleia persistente, tipicamente frontal e alterações do comportamento ou visuais (cintilações ou escotomas).

4.4 - Suplementação de cálcio

É essencial, neste contexto, seleccionar qual o preparado que irá ser fornecido às grávidas e qual a posologia adequada para a correcta investigação desta possível relação causal.

Existem dois grandes grupos de suplementos: os que apenas contém cálcio e os que incluem combinados, com outros iões ou com vitamina D. Foi pedida, numa farmácia comunitária, a listagem dos preparados de cálcio, simples ou combinados com a vitamina D, actualmente disponíveis (anexo 2). Dessa listagem, foram excluídos, em primeira instância, os suplementos combinados, por se considerar que o seu uso poderia dificultar ou mascarar a análise dos efeitos do cálcio. No que respeita aos suplementos com constituição exclusiva de cálcio, as opções são reduzidas, tendo-se, como tal, optado pela escolha de um que não apresente contra-indicações ou efeitos adversos descritos no índice nacional terapêutico (anexo 2) (26). O carbonato de cálcio tem sido administrado em estudos com as mesmas características que o actual, tendo-se revelado seguro (25,27).

Não existe consenso absoluto quanto à dose diária ideal de cálcio durante a gravidez, variando entre as 1000 mg/dia (15,18) e as 2000 mg/dia (17). Tal discrepância suscita algumas dúvidas no que concerne à dose que deverá ser prescrita às grávidas incluídas neste estudo. Após análise de trabalhos subordinados ao mesmo tema, verificou-se que a dose suplementar de cálcio administrada é igualmente variável. A título de exemplo, Hofmeyr *et al* forneceram 1000mg/dia, Villar *et al* usaram 1500mg, Sanches-ramos *et al* e Levine *et al* aplicaram 2000mg/dia (28). Neste estudo a dose foi escolhida mediante a análise dos *intakes* diários aconselhados nas principais bibliografias e das doses utilizadas em estudos anteriores. Importa referir que a escolha da posologia foi condicionada pelos preparados disponíveis em Portugal. Sugere-se, assim, que ao grupo de grávidas seleccionadas para suplementação cálcica seja prescrito Calcitab 1500 mg (26), que contém 1500 mg de carbonato de cálcio, equivalentes a 600 mg de cálcio. Recomendam-se dois comprimidos mastigáveis diários, perfazendo um total de 1200 mg/dia. A dose suplementar não deve ser superior a 600mg, já que a fracção de cálcio absorvida diminui para doses mais elevadas (15). A toma será preferencialmente pós-prandial, já que os suplementos de cálcio combinados com o carbonato necessitam de acidez para se tornarem solúveis (15,26).

Por se tratar de uma síndrome que, como descrito anteriormente, se manifesta após a 20ª semana gestacional, estudos anteriores recomendam que a suplementação se inicie antes dessa semana (29).

O placebo, que será administrado a metade da amostra em estudo, deverá ter características físicas semelhantes ao Calcitab 1500 mg, como cheiro, sabor e textura, sem

conter carbonato de cálcio. Propõe-se a utilização da mesma forma farmacêutica, mas que incluirá apenas os excipientes (anexo 3).

4.5 - Resultados

Após conclusão da recolha dos dados à amostra definida, a sua análise quantificará, em ambas as sub-populações, o número de gravidezes complicadas por esta síndrome ou por outro quadro hipertensivo. Após identificação das grávidas que desenvolveram pré-eclâmpsia far-se-á a sua correlação com a existência de factores de risco que não implicavam exclusão do estudo, como a nuliparidade, a gestação gemelar ou a raça negra. A avaliação de eventos fetais ou neo-natais, como morte peri-natal ou RCIU, nas grávidas que desenvolveram pré-eclâmpsia tem necessariamente de ser realizada.

Devem ser analisados os efeitos adversos atribuíveis à suplementação cálcica, como, náuseas/vómitos, obstipação, diarreia, epigastralgias, entre outros.

5 - Referências bibliográficas

- (1) Duarte G, Pereira da Cunha S, Mauad Filho F, Nogueira AB, Berezowski AT, Rodrigues R. Protocolos de Conduas em Gestaçã de Alto Risco 3ªed. São Paulo (Brasil): Funpec; 2003. p.177-84.
- (2) American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No.33. Obstet Gynecol 2002; p.2-6.
- (3) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: p.S1-16.
- (4) Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, Daddszen PV. Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOGC 2008: p.S7-37. (Vol 30).
- (5) Rich-Edwards J, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing Life Into the Lifecourse Approach: Pregancy History and Cardiovascular Desease in Woman. Hypertension 2010 Sept; 56 (3): 331-33
- (6) Lim KH, Sayah AJ, Steinberg A, Semenovskaya Z, Erogul M, Zwanger M. Preeclampsia. E-medicine [online][cited 2011 Mar 29]. URL:<http://emedicine.medscape.com/article/1476919-overview#showall>.
- (7) Mendes da Graça L. Medicina Materno-Fetal 3ªed. Lisboa (Portugal): Lidel; 2005. p.491-522.
- (8) Thangaratinam S, Langenveld J, Khan K. Prediction and primary prevention of pré-eclampsia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; p.1-13.
- (9) Gibson P, Carson MP. Hypertension and Pregnancy. E-medicine [online] [cited 2011 Mar 29]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/261435-overview#showall>.
- (10) American College of Obstetricians and Gynecologists: Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No.29. Obstet Gynecol 2001; p.1-6.

- (11) American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal Heart Rate Patterns: Monitoring, Interpretation and Management. ACOG Practice Bulletin No. 207. Obstet Gynecol 1995; p.1-6.
- (12) Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. N Engl J Med 1993; 329(17); p.1213-8.
- (13) Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ *et al.* Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. 1999; 354(9181); p. 810-6.
- (14) Becher KL, Bilezikian, WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén ES et al. Principals and Practice of Endocrinology and Metabolism 3^{ed}. Philadelphia (EUA): Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.478-87.
- (15) Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principals os Internal Medicine 16^aed. EUA: McGrawHill; 2005; p. 2274. (Vol II).
- (16) McCarron DA, Reusser ME. Finding Consensus in the Dietary Calcium-Blood Pressure Debate. Am Coll Nutr 1999; 18(5): p. 398S-404S.
- (17) Zemel MB. Calcium Modulation of Hypertension and Obesity: Mechanisms and Implications. Am Coll Nutr 2001; 20(5); p.428S-33S.
- (18) Gilman AG, Hardman, JG, Limbird, LE. The Pharmalogical Basis of Therapeutics 10^aed. EUA: International Edition; 2001. p. 1748-49.
- (19) Hatton DC, McCarron DA. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension: A review. Hypertension 1994; 23; p.513-30.
- (20) 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; p.1113-17.
- (21) Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. N Engl J Med 1991; 325(20); p.1399-405.

- (22) Santos-Silva AJ, Cairrão E, Verde I. Study of the mechanisms regulating human umbilical artery contractility. *Health* 2010: 2(4); p.321-331.
- (23) Shimokawa H. Rho-Kinase as a Novel Therapeutic Target in Treatment of Cardiovascular Diseases. *JCPT* 2002: 39; p.319-27.
- (24) Hilgers RH, Webb RC. Molecular Aspects of Arterial Smooth Muscle Contraction: Focus on Rho. *Exp Biol Med* 2005: 230(11); p. 829-35.
- (25) Bélizan JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1980: 33(10); p.2202-8.
- (26) Índice Nacional Terapêutico. Tupam Editores SA; 2011. p.1135.
- (27) Jarjou LM, Prentice A, Sawo Y, Laskey MA, Bennett J, Goldberg GR *et al.* Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women: effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *Am J Clin Nutr* 2006: 83(3). p.657-66.
- (28) Trumbo, PR, Ellwood KC. Supplemental Calcium and Risk Reduction of Hypertension, Pregnancy-Induced Hypertension, and Preeclampsia: Na Evidence-Based Review by the US Food and Drug Administration. *Nutr Rev* 2007: 65(2); p.78-84.
- (29) Purwar M, Kulkarni H, Motghare V, Dhole S. Calcium supplementation and prevention of pregnancy induced hypertension. *J Obstet Gynaecol Res* 1996: 22(5); p.425-30.
- (30) DeCherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N. *Obstetrícia e Ginecologia: Diagnóstico e Tratamento* 10ªed. EUA: McGrawHill; 2007.p.318-27. (série Current).
- (31) Goulding A, Campbell D. Dietary NaCl Loads Promote Calciuria and Bone Loss in Adult Oophorectomized Rats Consuming a Low Calcium Diet. *J Nutr* 1983: 113(7); p.1409-13.
- (32) Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A, Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia – a systematic review. *BJOG* 2007: 114(8); p.933-43.
- (33) Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997: 337(2); p.69-76.

(34) McCarron DA. Role of adequate dietary calcium intake in the prevention and management of salt-sensitivity hypertension. *Am J Clin Nutr* 1997; 65; p. 712-5.

(35) Oshima T, Matsuura H, Matsumoto K, Kido K, Kajiyama G. Role of cellular calcium in salt sensitivity of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 11; p.703-7.

(36) Villar J, Repke J, Belizan JM, Pareja G. (1987) Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: Results of a randomized controlled clinical trial, 317-322.

Anexos

Anexo 1 - Cálculo do tamanho da amostra

Fórmula aplicada

N = Tamanho da população

E_0 = Erro amostral tolerável

n_0 = Primeira aproximação ao tamanho amostral

n = Tamanho da amostra

$$n_0 = \frac{1}{(E_0)^2} \qquad n = \frac{N \times n_0}{N + n_0}$$

Variáveis consideradas

$E_0 = 5\%$

N (número de mulheres portuguesas em idade fértil) = 2.562.474 ~ 2.500.000 mulheres

$$n_0 = \frac{1}{(0.05)^2} \qquad n_0 = 400$$

$$n = \frac{2.500.000 \times 400}{2.500.000 + 400} \qquad n \sim 400$$

¹ Nota: para amostras grandes, como é o caso, o primeiro cálculo seria suficiente.

Anexo 2 - Suplementos de cálcio

Nome Comercial	Princípio Activo (Ca ²⁺)	Ca ²⁺ (mg)	Vitamina D3	Efeitos adversos	Modo de administração	Outros
Calcitab 1500 mg	Carbonato de Ca ²⁺	600 mg	0	Não descritos	1-2 cp mastigáveis/dia Pós-prandial	
Calcium sandoz forte	Lactogluconato + carbonato de Ca ²⁺	500 mg	0			Não descrito no índice terapêutico
Calcium Wyeth	Fosfato tribásico de Ca ²⁺	600 mg	125 U.I.	Obstipação Náuseas Diarreia Epigastralgia Nefrolitíase Calcificação ectópica	2-3 cp/dia	
Calcitab D	Carbonato de Ca ²⁺	1500 mg	400 U.I.	Não descritos	1-2 cp mastigáveis/dia Pós-prandial	
Calcium D Sandoz		600 mg	400 U.I.			Não descrito no índice terapêutico

Anexo 3 - Excipientes Calcitab 1500mg

Excipientes do Calcitab 1500 (dados do INFARMED)
Aspartamo
Sacarina sódica
Lactose
Sorbitol
Maltodextrinas
Estearato de magnésio
Essência de anis, menta e melaça
Croscamelose sódica

Anexo 4 - Protocolo

Protocolo

Data (1ª consulta):

Data (última consulta):

Grávida incluída

Grávida excluída

Dados pessoais

Idade: _____

DUM: _____

Idade gestacional: _____

Data provável parto: _____

Factores de Risco

1. Se presentes não excluem grávida do estudo

	S	N
Nuliparidade		
Raça Negra		
Gestação Gemelar (gravidez actual)		

2. Se presentes excluem grávida do estudo (um ou mais)

		S	N
Doença Crónica	Obesidade (IMC \geq 30 Kg/m ²)		
	HTA		
	DM tipo I ou II		
	Doença renal		
	LES		
	Idade \leq 18 \geq 35 anos		
	Trombofilia		
	Outras doenças crónicas		
Malformação congénita em gravidez actual ou anterior. Qual?			

Registo de PA

- 10 minutos de repouso
- 2 medições com grávida sentada

Data									
PAS (mmHg)									
PAD (mmHg)									

Registo Analítico

		Data								
Hemograma	Hg									
	Hc									
	Plaquetas									
Ionograma	Sódio									
	Potássio									
	Cálcio									
	Cloro									
	Fósforo									
	Magnésio									
Função Hepática	GOT									
	GTP									
	FA									
	LDH									
Função renal	Creatinina									
	Ureia									
	Ácido Úrico									
	Calciurese									
Provas de Coagulação	PT									
	PTT									
Exame Sumário Urina	Proteínas									

Registo de Proteinúria (urina 24h)

- Se proteinúria detectada em exame sumário urina.

Data									
Proteinúria (mg/24h)									

Estudo Ecográfico

Trimestre	1°	2°	3°
Descrição			

Sintomas de Alerta

	S	N
Epigastralgias ou Hipocondralgias		
Cefaleia persistente (frontal)		
Alterações do comportamento		
Alterações visuais (cintilações e escotomas)		

Suplementação

- Iniciar antes da 20ª semana gestacional

Suplemento Cálcio

Placebo

Suplemento Cálcio	Suplemento Placebo
Calcitab 1500 mg 2 cp mastigáveis/dia Toma pós-prandial	Características físicas semelhantes ao calcitab 1500 mg

Parto

- Data: _____ às _____ semanas de gravidez

Distócico

Termo

Pré-Termo

Recém-Nascido

Peso _____ gr

Índice de Apgar ao 5º minuto _____

Complicações Materno-Fetais

Maternas			Fetais		
	S	N		S	N
PE/E			Morte Peri-natal		
Outros distúrbios hipertensivos			RCIU		
Outra. Qual?			Outra. Qual?		

Efeitos adversos atribuíveis ao suplemento

	S	N
Náuseas/Vômitos		
Obstipação		
Diarréia		
Epigastrias		
Outro. Qual?		