

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

NAYARA BORGES ARAÚJO ARRUDA

Eficácia de Intervenções na Prevenção da Pré-eclâmpsia em Gestantes:
Uma revisão integrativa

Uberlândia
2025

NAYARA BORGES ARAÚJO ARRUDA

Eficácia de Intervenções na Prevenção da Pré-eclâmpsia em Gestantes:

Uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel e Licenciado em Enfermagem.

Orientador: Prof. Ma. Priscila Antunes de Oliveira

Uberlândia

2025

NAYARA BORGES ARAÚJO ARRUDA

Eficácia de Intervenções na Prevenção da Pré-eclâmpsia em Gestantes:

Uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel e Licenciado em Enfermagem.

Área de concentração: Ciências da saúde

Orientador: Prof. Ma. Priscila Antunes de Oliveira

Uberlândia, 20 de agosto de 2025.

Banca Examinadora:

Priscila Antunes de Oliveira – Mestra em Cuidado Primário em Saúde (UNIMONTES)

Bruna Stephanie Sousa Malaquias – Doutora em Atenção à Saúde (UFTM)

Vanessa Pinho Palmezoni – Mestra em Ciências da Saúde (UFU)

RESUMO

Introdução: A pré-eclâmpsia constitui uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal, sendo considerada um grave problema de saúde pública. Embora avanços científicos tenham contribuído para melhor compreensão da doença, ainda há lacunas quanto à eficácia e aplicação prática das estratégias preventivas disponíveis. **Objetivo:** Analisar as evidências científicas recentes sobre os métodos de prevenção da pré-eclâmpsia, destacando as intervenções mais eficazes e seus impactos na saúde materna e fetal. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2024, com delineamento quantitativo (ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte), de acesso gratuito e em português ou inglês. Após a triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 estudos compuseram a amostra final. **Resultados:** As principais estratégias identificadas foram: uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses, suplementação de cálcio, ferro e vitaminas D e E, dieta mediterrânea, suplementação com L-arginina e uso de biomarcadores como RNA livre de células (cfRNA). O ácido acetilsalicílico e o cálcio destacaram-se pela eficácia na prevenção da PE em gestantes de alto risco. Dietas equilibradas e vitamina D também demonstraram benefícios. Por outro lado, o uso indiscriminado de ferro mostrou-se potencialmente prejudicial. A L-arginina apresentou resultados promissores, embora acompanhados de efeitos adversos leves. Por fim, o cfRNA emergiu como ferramenta inovadora para predição precoce da doença. **Considerações finais:** As evidências reforçam a importância da adoção de medidas preventivas baseadas em protocolos atualizados, com destaque para intervenções farmacológicas e nutricionais. A personalização da conduta clínica e o uso de tecnologias de predição molecular representam caminhos promissores para a redução da pré-eclâmpsia e de seus desfechos adversos.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Prevenção Primária. Gravidez. Suplementação. Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, representing a major public health concern. Despite scientific advances in understanding its pathophysiology, there are still challenges regarding the effectiveness and clinical application of preventive strategies. **Objective:** To analyze recent scientific evidence on the effectiveness of prevention methods for preeclampsia, highlighting the most effective interventions and their impact on maternal and fetal health. **Methodology:** This is an integrative literature review conducted in the PubMed, Cochrane Library, and LILACS databases. Studies published between 2020 and 2024 were included, with a quantitative design (randomized clinical trials and cohort studies), free full-text access, and written in Portuguese or English. After screening and applying eligibility criteria, 12 studies were selected for final analysis. **Results:** The main preventive strategies identified were: low-dose acetylsalicylic acid, calcium supplementation, vitamins D and E, Mediterranean diet, L-arginine supplementation, and cell-free RNA (cfRNA) as a predictive biomarker. Acetylsalicylic acid and calcium supplementation showed strong evidence of efficacy in high-risk pregnancies. Nutritional strategies and vitamin D also proved beneficial. In contrast, excessive iron supplementation appeared as potentially harmful. L-arginine supplementation yielded promising results but was associated with mild adverse effects. CfRNA emerged as an innovative tool for early prediction of PE. **Final considerations:** Evidence supports the adoption of evidence-based preventive strategies, particularly pharmacological and nutritional interventions. Personalized clinical care and the incorporation of molecular prediction technologies represent promising approaches to reducing the incidence and adverse outcomes of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia. Primary Prevention. Pregnancy. Supplementation. Biomarkers.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Texto de pesquisa nas bases de dados.....	12
Quadro 2. Estudos que investigaram eficácia dos métodos de prevenção da pré-eclâmpsia publicados entre 2020 e 2024.....	15

LISTA DE ABREVIações

AAS: Ácido acetilsalicílico

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

NO: Óxido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

PE: Pré-eclâmpsia

RCIU: Restrição de crescimento intrauterino

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	OBJETIVO.....	10
3.	METODOLOGIA	11
4.	RESULTADOS	14
5.	DISCUSSÃO	19
5.1.	USO DE ASPIRINA.....	19
5.2.	SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR	21
5.3.	SUPLEMENTAÇÃO COM CÁLCIO	23
5.4.	SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO	23
5.5.	USO DE L-ARGININA.....	24
5.6.	USO DE RNA COMO PREDIÇÃO	25
5.7.	LIMITAÇÕES DE ESTUDO	26
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma das principais complicações hipertensivas da gestação, representando importante causa de morbimortalidade materna e perinatal no mundo. Estima-se que a doença acometa entre 2% e 8% das gestações globalmente, contribuindo significativamente para mortes maternas, prematuridade e restrição do crescimento fetal (Chang *et al.*, 2023). Segundo a Fundação Oswaldo Cruz (2018), no Brasil, os distúrbios hipertensivos estão entre as primeiras causas de óbito materno, reforçando a gravidade do problema para a saúde pública. Considerando que os sinais clínicos geralmente surgem após a 20ª semana de gestação, o diagnóstico precoce e a adoção de medidas preventivas são estratégias essenciais para reduzir desfechos adversos materno-fetais (Peraçoli *et al.*, 2023).

Os avanços científicos têm possibilitado a compreensão mais ampla da fisiopatologia da PE, permitindo o desenvolvimento de estratégias farmacológicas e não farmacológicas voltadas à prevenção. Entre as intervenções farmacológicas mais estudadas, destacam-se o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses e a suplementação de cálcio, amplamente recomendadas por protocolos nacionais e internacionais (Tong *et al.*, 2021; World Health Organization, 2018). Paralelamente, abordagens não farmacológicas, como orientações nutricionais e suplementação de micronutrientes (vitaminas D e E), além da investigação de biomarcadores preditivos, vêm sendo incorporadas à prática clínica como estratégias promissoras para reduzir o risco da doença (Brownfoot e Rolnik, 2024).

Apesar dos avanços, ainda há desafios para a efetividade das estratégias preventivas. Entre eles, destacam-se a baixa adesão aos protocolos de rastreamento e profilaxia, a variabilidade das respostas às intervenções e a dificuldade em individualizar a conduta diante de diferentes perfis de risco (Feng e Luo, 2024). Além disso, as evidências científicas apresentam heterogeneidade quanto à eficácia de determinadas suplementações e dietas, bem como às doses ideais e ao momento oportuno para iniciar cada intervenção, o que reforça a necessidade de revisões atualizadas que embasem recomendações baseadas em evidências sólidas.

Nesse sentido, destaca-se a meta-análise em rede conduzida por Liu *et al.* (2023), que incluiu 130 ensaios clínicos randomizados publicados entre 1979 e 2021 e comparou diferentes estratégias profiláticas para a prevenção da pré-eclâmpsia. O estudo demonstrou que intervenções como aspirina, suplementação de cálcio, vitamina D, heparina de baixo peso molecular e

exercícios físicos apresentam eficácia semelhante, sem evidências de superioridade de uma estratégia sobre as demais. A partir desse marco, a presente revisão integrativa buscou reunir publicações mais recentes com o objetivo de complementar e atualizar as evidências disponíveis, colaborando com os achados já consolidados.

Diante da proporção do impacto da PE e da diversidade de métodos preventivos disponíveis, torna-se imprescindível revisar os achados recentes para que seja possível orientar a tomada de decisão clínica. Considerando que novas pesquisas foram publicadas nos últimos anos, incluindo ensaios clínicos e abordagens inovadoras, esta revisão integrativa busca preencher lacunas relacionadas à comparação da efetividade das diferentes estratégias preventivas, contribuindo para uma prática baseada em evidências e para a melhoria dos desfechos maternos e neonatais.

Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis na literatura atual sobre a eficácia dos métodos de prevenção da PE, identificando as principais intervenções recomendadas e seu impacto na saúde materno-fetal.

2. OBJETIVO

Analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, a eficácia dos métodos de prevenção disponíveis para a redução do risco de pré-eclâmpsia em gestantes e na melhoria dos desfechos materno-fetais.

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa que visa reunir, avaliar criticamente e sintetizar, de maneira sistemática, os resultados de estudos científicos relevantes sobre um determinado tema. A revisão integrativa permite uma análise abrangente da produção científica, promovendo a ampliação do conhecimento sobre a temática investigada e contribuindo para a incorporação de evidências na prática clínica (Mendes *et al.*, 2008).

Para a construção da pergunta norteadora foi utilizada a estratégia PICO, de forma que o componente “P” (População) foi representado por gestantes, o “I” (Intervenção) pelas intervenções preventivas, o “C” (Comparação) não foi aplicável neste estudo e o “O” (Desfecho) relacionado à redução da incidência de PE. Assim, a pergunta norteadora que guiou a pesquisa foi: quais intervenções preventivas são eficazes na redução da pré-eclâmpsia em gestantes?

A busca pelos estudos foi realizada nos meses de dezembro de 2024 e janeiro de 2025 nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS, selecionadas por sua relevância na área da saúde e abrangência internacional. Foram utilizados os descritores controlados “pré-eclâmpsia”, “prevenção” e “métodos”, adaptados para os idiomas espanhol, inglês e francês no MESH, combinados entre si por meio dos operadores booleanos AND e OR, a fim de ampliar a sensibilidade da busca, como mostra o quadro 1.

Definiram-se como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2020 e 2024, disponíveis na íntegra e gratuitamente, escritos no idioma português ou inglês, que abordassem intervenções preventivas aplicadas a gestantes com o objetivo de reduzir a ocorrência de PE. Além disso, foram selecionados apenas estudos primários com delineamento quantitativo, especificamente ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, que apresentassem metodologia clara e resultados aplicáveis à prática clínica. Os critérios de exclusão incluíram artigos pagos ou com acesso restrito e estudos secundários, como revisões sistemáticas, narrativas e teses.

Na etapa inicial da busca, foram identificados 1.365 artigos. Após a remoção de duplicatas e aplicação dos filtros relacionados ao período de publicação, idioma e disponibilidade gratuita do texto completo, restaram 1.025 estudos. Esses artigos foram submetidos à leitura dos títulos e resumos, o que resultou na seleção de 245 publicações por apresentarem relação com a temática

de métodos de intervenção preventiva. Em seguida, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final desse processo, foram selecionados 12 artigos para compor a revisão. Os demais foram excluídos por não apresentarem resultados de intervenções preventivas ou por tratarem de temas distintos do foco proposto.

Após a seleção final dos artigos, foi realizada a etapa de análise e síntese dos dados. Para facilitar a organização das informações, foi elaborada um quadro resumo (Quadro 2) em planilha eletrônica (Microsoft Excel), contendo os seguintes campos: autores e ano de publicação, título do artigo e país que foi elaborado, objetivos, tipo de estudo, principais achados e limitações identificadas. Essa sistematização possibilitou uma análise comparativa e a extração dos principais achados, respeitando as particularidades metodológicas de cada estudo incluído.

Quadro 1 – Texto de pesquisa nas bases de dados. Uberlândia, MG, Brasil, 2025.

BASE DE DADOS	TEXTO DE PESQUISA
Pubmed	(("Pré-Eclâmpsia"[Title/Abstract] OR "Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR Preeclampsia[Title/Abstract] OR "Pré-éclampsie"[Title/Abstract]) AND ("Prevenção Primária"[Title/Abstract] OR Prevenção[Title/Abstract] OR Prevention[Title/Abstract] OR "Primary Prevention"[Title/Abstract] OR "Prevention and control"[Title/Abstract] OR "Prevenção e controle"[Title/Abstract] OR "Prevenção"[Title/Abstract] OR "Prevention"[Title/Abstract])) AND (Métodos[Title/Abstract] OR Methods[Title/Abstract] OR Técnica[Title/Abstract] OR Procedimento[Title/Abstract] OR Estratégia[Title/Abstract] OR Estrategia[Title/Abstract] OR Strategy[Title/Abstract] OR Strategies[Title/Abstract]))
Cochrane	"Pré-Eclâmpsia" OR "Pre-Eclampsia" OR Preeclampsia OR "Pré-éclampsie" no título do registro AND "Prevenção Primária" OR Prevenção OR Prevention OR "Primary Prevention" OR "Prevention and control" OR "Prevenção e controle" no título do registro

	AND Métodos OR Methods OR Técnica OR Procedimento OR Estratégia OR Estratégia OR Strategy OR Strategies no título Resumo Palavra-chave
Lilacs	Pré-Eclâmpsia OR "Pre-Eclampsia" OR Preeclampsia OR "Pré-éclampsie" AND "Prevenção Primária" OR Prevenção OR Prevention OR "Primary Prevention" OR "Prevention and control" OR "Prevenção e controle" AND Métodos OR Methods OR Técnica OR Procedimento OR Estratégia OR Estratégia OR Strategy OR Strategies

Fonte: Autor (2025)

4. RESULTADOS

Dos artigos encontrados para a revisão, foram selecionados 12 estudos publicados entre 2020 e 2024, onde a maioria foram publicados no ano de 2021 (3), 2022 (4) e 2024 (3), que investigaram diferentes estratégias para prevenção e predição da PE. Os estudos estão distribuídos geograficamente em diversas regiões da Ásia, África, América, Europa e Oriente Médio, conferindo ampla diversidade populacional à amostra analisada, e o país que mais se repete é a China (3) (Quadro 2).

A classificação dos níveis de evidência científica dos 12 estudos selecionados foi realizada com base na hierarquia proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011) que varia do nível I (evidências mais robustas) ao nível VII (opiniões de especialistas). Os artigos incluídos nesta revisão integrativa foram predominantemente classificados nos níveis II e IV. Seis estudos (50%) são ensaios clínicos randomizados, classificados como nível II, representando evidências de alta qualidade metodológica. Os outros seis estudos (50%) foram identificados como nível IV, por se tratarem de estudos de coorte prospectivos ou observacionais com grupos comparativos. Essa distribuição demonstra uma boa representatividade de estudos primários quantitativos, ainda que não tenham sido incluídas revisões sistemáticas (nível I), o que poderia ampliar a robustez da análise.

Dentre os artigos, cinco estudos investigaram a eficácia da aspirina em baixas doses, enquanto os demais exploraram abordagens variadas, como a assinatura de RNA livre de células plasmáticas, suplementação vitamínica (vitamina D e vitamina E), relação do ferro com o risco da doença, dieta mediterrânea, suplementação de cálcio e o uso da L-arginina.

Os estudos sobre o uso de aspirina evidenciaram que a administração em baixas doses, particularmente quando iniciada entre 6 e 14 semanas de gestação, reduz significativamente a incidência de parto prematuro, mortalidade perinatal e eventos de PE, mas em contrapartida, não houve comprovação de sua eficácia para gestações gemelares, gestações de alto risco e com alteração de exame doppler no primeiro trimestre. Outro estudo indica que modelos integrando diferentes tipos de RNA circulante (cf-mRNA, miRNA e lncRNA) combinados com dados clínicos apresentam melhor desempenho na previsão de PE, posicionando esses biomarcadores como potenciais ferramentas diagnósticas e terapêuticas inovadoras. Com relação à suplementação com vitamina D, vitamina E, suplementação de cálcio ou adesão a dieta mediterrânea, foram

demonstrados efeitos benéficos na redução dos riscos de PE, parto prematuro e resultados adversos neonatais, sugerindo que a otimização do estado nutricional materno pode ser uma estratégia complementar relevante.

Em relação ao metabolismo do ferro, os estudos revelaram associações contraditórias, pois níveis elevados de ferro sérico e ferritina correlacionaram-se com maior risco de PE, enquanto a ingestão total de ferro não-heme e os níveis de hepcidina foram associadas a menor risco, indicando que o equilíbrio do ferro e seus mediadores pode desempenhar papel crucial na fisiopatologia da doença. O uso da L-arginina foi vinculado à redução da PE grave, embora tenha sido observada uma maior taxa de restrição do crescimento intrauterino (RCIU), além de efeitos adversos leves, como náusea e desconforto gastrointestinal.

Quadro 2 - Estudos que investigaram a eficácia dos métodos de prevenção da pré-eclâmpsia publicados entre 2020 e 2024. Uberlândia, MG, Brasil, 2025.

AUTOR E ANO	TÍTULO E PAÍS	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS	LIMITAÇÕES DE ESTUDO
Lourenço <i>et al.</i> , 2020	Rastreamento de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre e profilaxia com aspirina: nosso primeiro ano (Portugal)	Avaliar a eficácia da aspirina em gestantes rastreadas no 1º trimestre.	Estudo prospectivo	A ocorrência de PE precoce foi menor no grupo que utilizou aspirina (0,24% vs. 0,74%).	Tamanho amostral pequeno e limitado a um centro de atendimento específico.
Aminuddin, Sutan e Mahdy, 2021	Papel da vitamina E do óleo de palma na prevenção da pré-eclâmpsia: uma análise secundária de um ensaio clínico randomizado após a reclassificação do ISSHP (Malásia)	Comprovar o papel do tocotrienol na prevenção da pré-eclâmpsia.	Ensaio clínico randomizado	A suplementação com vitamina E em forma de TRF reduziu significativamente os riscos de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, especialmente em mulheres com menor peso, reforçando a importância de hábitos saudáveis.	Este estudo foi realizado em um único hospital terciário urbano na Malásia, envolvendo apenas primigestas. Os números eram muito pequenos para conduzir uma subanálise sobre pré-eclâmpsia de início precoce vs. pré-eclâmpsia de início tardio.

Shen <i>et al.</i> , 2021	Estudo ASPRE: fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia prematura apesar da profilaxia com aspirina (Reino Unido, Espanha, Itália, Bélgica, Grécia e Israel)	Analisar fatores de risco para pré-eclâmpsia pré-termo em gestantes com uso de aspirina.	Ensaio controlado randomizado	Entre 1592 mulheres de alto risco, a incidência foi menor apenas entre aquelas sem hipertensão prévia.	O RCT não teve poder estatístico suficiente para subgrupos como hipertensas crônicas.
Ye <i>et al.</i> , 2021	Aspirina em baixa dosagem para prevenção primária de resultados adversos na gravidez em gestações gemelares: um estudo de coorte observacional baseado na correspondência de pontuação de propensão (China)	Avaliar o efeito do AAS em gravidez gemelar na prevenção de PE.	Coorte observacional	A incidência de PE foi menor no grupo que usou AAS (4,7% vs. 9,8%).	Possibilidade de viés de seleção e ausência de randomização.
Diguisto <i>et al.</i> , 2022	Aspirina em baixa dosagem para prevenir pré-eclâmpsia e restrição de crescimento em mulheres nulíparas identificadas pelo Doppler da artéria uterina como de alto risco de pré-eclâmpsia: um estudo duplo-cego randomizado	Avaliar se o AAS previne PE e restrição de crescimento em nulíparas com Doppler alterado.	Ensaio controlado randomizado	A taxa de PE foi semelhante entre grupo AAS e placebo (16% vs. 14,4%).	Amostra pequena e efeito do AAS não significativo em subgrupos.

	controlado por placebo (França)				
Espeche, Minetto e Salazar, 2022	Uso de aspirina 100 mg/dia para prevenção de pré-eclâmpsia, em gestações de alto risco, em uma coorte da Argentina (Argentina)	Avaliar a eficácia do AAS na prevenção de PE em mulheres com fatores de alto risco.	Estudo de coorte	O AAS reduziu em 40% o risco de pré-eclâmpsia no grupo intervenção.	Início de uso do AAS não padronizado entre participantes.
Minhas <i>et al.</i> , 2022	Dieta de estilo mediterrâneo e risco de pré-eclâmpsia por raça na coorte de nascimentos de Boston (Estados Unidos)	Investigar a associação entre adesão à dieta mediterrânea e PE.	Estudo de coorte	Dieta mediterrânea associou-se a 20% menor risco de PE.	Uso de questionário alimentar autorrelatado e influência cultural nos hábitos.
Rehman, Akbar e Ibraheem, 2022	Comparação da eficácia em termos de prevenção da pré-eclâmpsia em pacientes com ingestão de cálcio versus sem ingestão de cálcio (Paquistão)	Avaliar a eficácia do cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia.	Ensaio clínico randomizado	O grupo com suplementação teve 93,4% menos casos de pré-eclâmpsia.	Falta de controle de fatores nutricionais e adesão autodeclarada
Zhou <i>et al.</i> , 2023	Predição não invasiva de pré-eclâmpsia usando assinaturas de RNA livre de células plasmáticas (China)	Investigar biótipos de RNA plasmático associados à PE em mulheres que desenvolveram a doença.	Estudo de coorte	Dois classificadores baseados em cf-mRNA, miRNA e dados clínicos tiveram alta performance preditiva para PE.	As descobertas precisam ser validadas em grupos maiores e diferentes populações.
Jin <i>et al.</i> , 2024	Associação entre o estado de ferro materno e o risco de pré-eclâmpsia: um estudo de caso-controle (China)	Analisar a relação entre diferentes marcadores de ferro e o risco de PE.	Estudo de coorte	Níveis elevados de ferro sérico e ferritina associaram-se a maior risco de PE.	Dados autorrelatados e ausência de controle de fatores inflamatórios.

Kabuyanga <i>et al.</i> , 2024	Efeito da suplementação precoce de vitamina D na incidência de pré-eclâmpsia em mulheres primigestas: um ensaio clínico randomizado no Leste da República Democrática do Congo (República Democrática do Congo)	Avaliar o efeito da suplementação de colecalciferol sobre a incidência de PE.	Ensaio controlado randomizado	A suplementação mensal de 60.000 UI de vitamina D reduziu significativamente os casos de PE.	Dificuldades práticas impediram de avaliar objetivos secundários, como peso ao nascer.
Khansari <i>et al.</i> , 2024	Efeito da L-arginina na prevenção da pré-eclâmpsia e do crescimento intrauterino do feto em primigestas: ensaio clínico randomizado (Irã)	Avaliar se a L-arginina reduz a PE e seus efeitos sobre o crescimento fetal.	ensaio clínico randomizado	Redução de PE grave no grupo intervenção, mas aumento de casos de RCIU.	Amostra pequena e necessidade de mais estudos para avaliar segurança fetal.

Fonte: Autor (2025)

5. DISCUSSÃO

Diante da relevância clínica e epidemiológica da PE, que permanece como uma das principais causas de morbimortalidade durante a gestação, compreender a efetividade e os possíveis riscos associados às estratégias preventivas é fundamental para orientar condutas baseadas em evidências. A partir da análise dos estudos, os principais achados foram divididos em categorias, incluindo uso de aspirina, suplementos como cálcio, ferro, L-arginina, vitaminas, dietas, bem como métodos de predição da doença, como o uso de cfRNA plasmático.

Quando comparados aos resultados da presente revisão integrativa, os achados se aproximam daqueles descritos na revisão sistemática em rede conduzida por Liu et al. (2023), que avaliou 130 ensaios clínicos randomizados envolvendo diferentes estratégias de prevenção da pré-eclâmpsia. De forma semelhante ao identificado nesta análise, Liu et al. (2023) observaram que intervenções como o uso de aspirina e a suplementação de cálcio apresentam eficácia consistente, especialmente em gestantes de alto risco. Além disso, tanto nesta revisão quanto no estudo em rede foram relatados efeitos benéficos da vitamina D e de intervenções não farmacológicas, como modificações dietéticas e prática de exercícios físicos. Um ponto de convergência importante é que, em ambos os trabalhos, não foi possível apontar uma intervenção claramente superior às demais, reforçando a noção de que a prevenção da pré-eclâmpsia deve se apoiar em abordagens múltiplas e individualizadas. Por outro lado, Liu et al. (2023) destacam a necessidade de reavaliar estratégias como a vitamina D, a heparina de baixo peso molecular e os exercícios, ressaltando que, embora promissoras, essas intervenções ainda carecem de evidências robustas, aspecto que também emergiu nos estudos analisados nesta revisão.

5.1. USO DE ASPIRINA

De acordo com o Protocolo 03-2023 sobre PE da Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (Peraçoli *et al.*, 2023), existem dois tipos de intervenções recomendadas para reduzir o risco de desenvolvimento da doença: farmacológicas e não farmacológicas. Atualmente, no Brasil, são duas as intervenções farmacológicas amplamente utilizadas: a suplementação de cálcio e o uso do AAS (Fundação Oswaldo Cruz, 2018). O uso do AAS deve ser prescrito para gestantes com risco elevado, preferencialmente entre a 12^a e a 16^a semana de gestação, embora possa ser iniciado até a 20^a semana, sendo suspenso até a 36^a semana, com o

objetivo de evitar riscos hemorrágicos associados ao trabalho de parto e ao pós-parto (Tong *et al.*, 2021). Por ser a intervenção mais amplamente estudada, o uso de AAS foi também o mais frequentemente abordado nos artigos incluídos nesta revisão, estando presente em cinco dos doze estudos analisados.

A maioria dos estudos sobre o fármaco demonstrou achados compatíveis com os do estudo ASPRE (Rolnik *et al.*, 2017), que associou o uso da aspirina à redução de 62% na incidência de PE pré-termo. No entanto, alguns estudos apresentaram resultados menos expressivos. No estudo de Shen *et al.* (2021), por exemplo, os resultados foram positivos apenas entre gestantes sem hipertensão crônica, com o risco mantendo-se elevado nas gestantes que previamente apresentavam a doença. Esse mesmo padrão foi observado por Diguisto *et al.* (2022), que recrutou mulheres nulíparas com alterações no Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre. Nesse caso, a intervenção com aspirina não foi associada à redução da taxa de PE, com ocorrência de 16% no grupo aspirina e 14,4% no grupo placebo.

Seguindo analisando gestações de alto risco, Espeche, Minetto e Salazar (2022) também avaliaram a intervenção com aspirina, e, em contraste com os estudos anteriores, apresentaram resultados positivos, com redução de 40% no risco de desenvolvimento da PE. Outro estudo que apontou efeitos benéficos do uso de aspirina foi o estudo de Lourenço *et al.* (2020), que, ao combinar rastreamento no primeiro trimestre e a intervenção farmacológica, identificou uma ocorrência de PE de início precoce de 0,24% no grupo que utilizou aspirina e de 0,74% no grupo que não utilizou ($p = 0,0099$). Da mesma forma, o artigo de Ye *et al.* (2021), único da amostra a ser realizado com gestações gemelares, demonstrou um resultado positivo, com incidência de PE de 4,7% no grupo que fez uso de aspirina e 9,8% no grupo controle.

Quanto ao período de uso da medicação, os estudos incluídos na revisão respeitaram, em sua maioria, a recomendação da literatura, que indica início entre a 12^a e a 16^a semana de gestação, momento em que a organogênese fetal já está praticamente completa, e término até a 36^a semana, para prevenir o risco de sangramentos no parto e no puerpério. Essa orientação está respaldada por publicações como a de Tong *et al.* (2021) que enfatiza os riscos de prolongar o uso além desse período. Embora no artigo de Espeche, Minetto e Salazar (2022) não tenha sido estabelecida uma data fixa de início, a análise comparativa entre os grupos mostrou que os melhores resultados foram observados quando o uso da aspirina foi iniciado antes da 14^a semana.

No que diz respeito às doses utilizadas, observou-se variação entre os estudos: 150 mg nos estudos de Shen *et al.* (2021) e Lourenço *et al.* (2020), 100 mg nos estudos de Ye *et al.* (2021) e Espeche, Minetto e Salazar (2022), e 160 mg no estudo de Diguisto *et al.* (2022). No caso, para Espeche, Minetto e Salazar (2022), a escolha por 100 mg foi justificada pela disponibilidade local da medicação, que só era oferecida nessa dosagem, o que dificultaria a adesão caso fosse necessário fracionar comprimidos para alcançar 150 mg. É importante destacar que doses mais altas não são, necessariamente, mais eficazes. Em Hoffman *et al.* (2020), por exemplo, foi utilizado apenas 81 mg de aspirina e ainda assim demonstrou resultados positivos na prevenção da doença. Outro ponto é que embora o uso de doses mais elevadas possa estar associado a um maior risco de sangramentos devido à inibição da função plaquetária, nenhum dos estudos que utilizaram 150 mg ou 160 mg relatou esse desfecho como evento adverso, nem como complicação secundária. A respeito do horário de administração da medicação, quatro estudos (Shen *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2021; Diguisto *et al.*, 2022; Lourenço *et al.*, 2020) optaram pela administração noturna, enquanto Espeche, Minetto e Salazar (2022) recomendaram o uso pela manhã. Apesar de evidências, como as apresentadas por Attallah *et al.* (2017), indicarem que a ingestão noturna da aspirina proporciona melhores resultados em comparação ao uso diurno, Espeche, Minetto e Salazar (2022) também obtiveram resultados favoráveis, mesmo com a administração matinal. Dessa forma, tanto o início precoce da medicação quanto a dose utilizada mostraram-se consistentes com as orientações do Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, do Ministério da Saúde, que recomendam o uso de AAS 100 mg, iniciado antes da 20ª semana, preferencialmente em gestantes de alto risco, como forma de reduzir até 25% os casos de PE (Fundação Oswaldo Cruz, 2018).

5.2. SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR

Em relação à nutrição, em estudos como o de Grum, Hintsa e Hagos (2018), é apontado que o acompanhamento nutricional durante a gestação está associado à diminuição de casos de PE, especialmente em dietas que incluem frutas. Esses achados demonstram que a ingestão adequada de vitaminas e uma alimentação balanceada também são aliados na prevenção da doença. Minhas *et al.* (2022) corroboram com essas informações, mostrando que mulheres que aderiram à dieta mediterrânea durante a gestação apresentaram uma probabilidade 20% menor de desenvolver PE. Um estudo que reforça os achados de Minhas *et al.* (2022) é o CAO *et al.* (2020) que aborda os

benefícios da DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) em relação a PE. Embora não trate da mesma dieta, a DASH possui muitos pontos em comum com a dieta mediterrânea, incluindo um cardápio semelhante. Nesse estudo, os resultados também foram positivos, evidenciando uma relação inversa entre o risco de desenvolver a doença e a adesão à dieta pelas participantes. Vale destacar que tanto o estudo sobre a dieta mediterrânea quanto o estudo sobre a dieta DASH utilizaram questionários de frequência alimentar como instrumento de coleta, o que representa um dado subjetivo, baseado exclusivamente nas informações fornecidas pelas participantes.

Assim como a dieta mediterrânea, a vitamina D também demonstrou ser uma aliada na prevenção da PE, conforme evidenciado pelos resultados de Kabuyanga *et al.* (2024). Nesse estudo, o grupo suplementado apresentou uma redução significativa na incidência da doença, enquanto o grupo não suplementado teve um risco três vezes maior. Resultado semelhante foi identificado no artigo de Haugen *et al.* (2009), que encontrou uma redução de 27% no risco da doença entre as mulheres suplementadas. Esses dados são explicados por Moghib *et al.* (2024), onde é afirmado que a vitamina D pode contribuir para a diminuição das respostas pró-inflamatórias, atuando na regulação de genes associados à implantação e melhorando a estrutura vascular, o que favorece o controle da pressão arterial e a redução do estresse oxidativo.

Por outro lado, a vitamina E, apesar de ter demonstrado uma leve redução na taxa de PE no estudo Aminuddin, Sutan e Mahdy (2021), onde a taxa foi de 2,3% no grupo suplementado e 4,1% no grupo placebo, não apresentou resultados significativos em outros estudos. Pesquisas como as da Organização Mundial da Saúde (2025) e de Poston *et al.* (2006) mostraram incidência semelhante da doença entre os grupos controle e suplementado, indicando que não houve redução significativa do risco com o uso dessa vitamina. Duas hipóteses podem justificar essa contradição entre os resultados de Aminuddin, Sutan e Mahdy (2021) e os demais. A primeira é apresentada no artigo Shi *et al.* (2022), que sugere que a ineficácia da vitamina pode estar relacionada aos níveis já adequados entre as participantes antes da suplementação. Isso indica que estudos realizados em países desenvolvidos podem ter limitações na identificação desta variável. A segunda justificativa diz respeito à forma de suplementação: em Aminuddin, Sutan e Mahdy (2021), a vitamina E foi administrada na forma de tocotrienol, enquanto nos demais estudos foi utilizada a forma tocoferol. Segundo o próprio estudo, “o tocotrienol é 40 a 60 vezes mais eficaz como antioxidante em comparação ao tocoferol”, o que pode ser explicado por sua maior

capacidade de penetração nos tecidos adiposos, permitindo uma distribuição celular mais eficiente, como relatado em Peh *et al.* (2016).

5.3. SUPLEMENTAÇÃO COM CÁLCIO

O cálcio é atualmente uma das estratégias recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde do Brasil para a prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação, especialmente em casos de ingestão insuficiente do mineral. De acordo com Brownfoot e Rolnik (2024), a eficácia da suplementação de cálcio se justifica pelo fato de que níveis séricos reduzidos de cálcio podem estimular a liberação do hormônio paratireoide (PTH), o qual atua promovendo a liberação de cálcio intracelular do músculo liso, resultando em vasoconstrição e aumento da pressão arterial.

O artigo de Rehman, Akbar e Ibraheem (2022) demonstrou um resultado positivo quanto à eficácia da suplementação de cálcio, com uma taxa de prevenção da PE de 93,4%. Nesse estudo, foi utilizada a dosagem de 2 g/dia, valor que corresponde ao limite máximo recomendado pela OMS. A própria OMS indica a suplementação com 1,5 a 2,0 g/dia para gestantes com baixa ingestão diária de cálcio (World Health Organization, 2018). No Brasil, o protocolo do Sistema Único de Saúde (SUS) recomenda uma dose de 1 g/dia (Ministério da Saúde, 2025). Apesar dessas diretrizes, a dose ideal de suplementação ainda é tema de debate. Estudos como Hofmeyr *et al.* (2018) e Dwarkanath *et al.* (2024) demonstraram resultados satisfatórios tanto com doses acima de 1 g/dia quanto com doses inferiores a esse valor, sugerindo que quantidades menores também podem ser eficazes, especialmente em contextos de risco.

Além disso, o estudo de Jarjou *et al.* (2010) apontou possíveis efeitos adversos associados à suplementação elevada de cálcio (1,5 g/dia). Os autores observaram que, após o parto, mulheres que receberam essa dosagem apresentaram redução na capacidade de conservação do cálcio, o que pode resultar em um efeito rebote de desmineralização óssea. Esse achado reforça a importância de se avaliar não apenas a eficácia, mas também a segurança da dose administrada, sobretudo em regimes prolongados ou em populações específicas.

5.4. SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO

Embora a suplementação de ferro seja amplamente recomendada para a prevenção da anemia durante a gestação, estudos têm evidenciado que a ingestão excessiva deste mineral pode

ser prejudicial tanto para a mãe quanto para o feto. O estudo Hwang *et al.* (2013), por exemplo, identificou uma associação entre altos níveis de ferro e redução de medidas fetais, como circunferência abdominal, diâmetro biparietal e comprimento do fêmur, sugerindo impacto negativo no crescimento intrauterino. Outro estudo relevante, Iqbal e Ekmekcioglu (2017), demonstrou que níveis elevados de ferritina e hemoglobina durante a gestação estão associados a maior risco de desenvolvimento de diabetes gestacional.

O estudo de Jin *et al.* (2024) dessa revisão analisou especificamente a relação entre o ferro e o risco de PE, concluindo que a ingestão de ferro não-heme e os níveis de hepcidina não estavam associados à doença; no entanto, o ferro sérico e a ferritina elevada apresentaram associação positiva com o risco de PE. Segundo os autores, esse excesso de ferro pode levar ao aumento do estresse oxidativo, uma vez que o mineral participa das reações de Fenton, gerando radicais livres. Além disso, o acúmulo de ferritina pode comprometer estruturalmente as células endoteliais vasculares, favorecendo vasoconstrição e inflamação sistêmica, ambos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da PE.

Dessa forma, a suplementação indiscriminada de ferro em gestantes que não apresentam anemia pode ser não apenas desnecessária, mas também potencialmente prejudicial, reforçando a importância de uma abordagem individualizada, baseada na avaliação do estado de ferro materno.

5.5. USO DE L-ARGININA

A L-arginina é um aminoácido semi-essencial que desempenha papel fundamental na síntese de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador. Durante a gestação, a demanda por NO aumenta consideravelmente; por isso, a produção endógena de L-arginina pode não ser suficiente para atender às necessidades fisiológicas, sendo a suplementação considerada uma alternativa para prevenir disfunções endoteliais e distúrbios hipertensivos, como a PE (Khansari *et al.*, 2024). Nesse contexto, a suplementação com L-arginina tem sido investigada como uma potencial intervenção preventiva para a PE. Estudos como Pulido *et al.* (2016) e Naderipour *et al.* (2024) apresentaram resultados positivos, indicando que gestantes suplementadas apresentaram uma incidência significativamente menor de PE em comparação ao grupo placebo.

No entanto, apesar dos benefícios observados na prevenção da PE, a L-arginina ainda levanta questionamentos quanto ao seu impacto no crescimento fetal. O estudo de Khansari *et al.* (2024) desta revisão, realizado com 160 primigestas, demonstrou que, embora a prevalência de PE

grave tenha sido significativamente menor no grupo intervenção (5,41%) em comparação ao grupo controle (18,99%), a taxa RCIU foi significativamente maior no grupo que recebeu suplementação (12,66% vs. 2,7%). Este achado levanta a hipótese de que, apesar de seus efeitos vasodilatadores, a L-arginina possa estar associada a alterações hemodinâmicas ou hormonais que impactam negativamente o crescimento fetal. Em contrapartida, o estudo Chen *et al.* (2016) apresentou resultados divergentes. Essa análise indicou que a suplementação com L-arginina foi capaz de aumentar o peso ao nascer e prolongar a idade gestacional ao parto em alguns casos de RCIU. Contudo, os próprios autores destacam que ainda são necessários ensaios clínicos randomizados de maior escala para confirmar a segurança e a eficácia dessas intervenções.

5.6. USO DE RNA COMO PREDIÇÃO

O uso de RNA livre de células (cfRNA) no plasma materno surge como uma abordagem inovadora e não invasiva para monitorar alterações moleculares relacionadas ao desenvolvimento da PE. O cfRNA compreende diferentes biótipos de RNA (incluindo mRNAs, miRNAs e lncRNAs) e carrega informações derivadas de múltiplos tecidos, especialmente da placenta e do feto. Por refletir as mudanças fisiológicas ao longo da gestação, o cfRNA tem se mostrado um recurso promissor para a detecção de alterações precoces e específicas associadas à doença, ainda durante a fase subclínica. (Zhou *et al.*, 2023).

O estudo de Zhou *et al.* (2023) investigou 917 gestações em dois centros chineses, identificando alterações expressivas de cfRNA em mulheres que posteriormente desenvolveram PE prematura. Foram detectadas 7.656 moléculas de cfRNA, com destaque para 77 genes diferencialmente expressos (DEGs) entre mulheres com PE e gestantes normotensas, sendo os mRNAs (44%) e miRNAs (26%) os tipos mais prevalentes. A maior parte destes mRNAs apresentou especificidade tecidual, sugerindo sua utilidade como marcador da disfunção placentária precoce. Além disso, o estudo identificou uma regulação negativa global dos miRNAs em gestantes que desenvolveram PE, o que é relevante, pois esses pequenos RNAs participam da modulação de processos essenciais para uma gestação saudável, como angiogênese, tolerância imunológica, inflamação e apoptose. Essa desregulação pode, portanto, antecipar o desequilíbrio endotelial e a má adaptação vascular característicos da fisiopatologia da PE.

A relevância dessa abordagem ganha ainda mais força ao ser integrada com a teoria dos dois estágios da PE, citada por Chang *et al.* (2023), a qual destaca que o processo patológico se

inicia ainda no primeiro trimestre, com placentação inadequada e insuficiência uteroplacentária, enquanto os sintomas clínicos só surgem posteriormente. Assim, métodos sensíveis de triagem molecular, como o cfRNA, oferecem uma janela diagnóstica estratégica para antecipar a evolução da doença e permitir intervenções precoces, como a introdução de cálcio, aspirina ou outras medidas preventivas.

Conforme destacado por Feng e Luo (2024), os métodos preditivos contemporâneos, como os baseados em biologia molecular, têm se mostrado mais sensíveis e específicos que os métodos tradicionais, ainda que sua implementação na prática clínica dependa de estudos adicionais de validação em larga escala. No caso do cfRNA, os resultados apresentados são promissores, especialmente para a classificação de risco de PE precoce, que representa a forma mais grave e de pior prognóstico da doença. Dessa forma, a utilização de cfRNA como ferramenta de predição representa um avanço importante na busca por abordagens mais eficazes e individualizadas para o cuidado pré-natal. A capacidade de detectar assinaturas moleculares antes do início clínico da doença pode redefinir a forma como a PE é compreendida, monitorada e prevenida, contribuindo para a redução dos impactos maternos, fetais e perinatais associados a essa condição.

5.7. LIMITAÇÕES DE ESTUDO

Apesar de trazer contribuições relevantes sobre o tema, este estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de uma revisão integrativa, a pesquisa depende da qualidade e da disponibilidade dos estudos incluídos, o que pode ter influenciado a abrangência e a consistência dos resultados. Muitos estudos sobre suplementação de cálcio ainda estão em andamento e não foram finalizados, o que impediu sua inclusão na discussão, embora possam agregar informações valiosas em revisões futuras. Além disso, a escassez de pesquisas e publicações realizadas no contexto brasileiro não permitiu analisar intervenções aplicadas localmente, restringindo a generalização das conclusões. Por fim, como se trata de um estudo baseado em evidências secundárias, não foi possível avaliar dados primários nem variáveis contextuais específicas de cada estudo incluído.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu sintetizar e analisar criticamente as principais evidências disponíveis na literatura atual acerca das estratégias de prevenção da PE, uma das complicações obstétricas mais graves e prevalentes da gestação. Observou-se que intervenções farmacológicas como o uso de AAS e a suplementação com cálcio se destacam por sua eficácia comprovada, especialmente em gestantes de alto risco, desde que utilizadas dentro dos parâmetros temporais e de dosagem recomendados.

Adicionalmente, intervenções nutricionais, como a adoção de dietas equilibradas, como a dieta mediterrânea, e a suplementação com vitamina D, demonstraram impactos positivos na redução do risco de desenvolvimento da doença, evidenciando a importância de uma abordagem multidimensional no cuidado pré-natal. Por outro lado, a suplementação indiscriminada de ferro, em gestantes sem deficiência diagnosticada, mostrou-se potencialmente prejudicial, alertando para a necessidade de personalização da conduta clínica com base em exames laboratoriais.

A suplementação com L-arginina, embora promissora quanto à prevenção da PE, ainda exige cautela devido a possíveis efeitos colaterais sobre o crescimento fetal. Já as ferramentas de predição baseadas em cfRNA representam um avanço importante e inovador, com potencial de detectar precocemente alterações moleculares compatíveis com a fisiopatologia da doença, possibilitando intervenções antes do surgimento dos sintomas clínicos.

Dessa forma, esta revisão reforça a importância da ampliação da triagem de risco durante a gestação, bem como da integração de estratégias preventivas baseadas em evidências científicas, respeitando as particularidades de cada paciente. O avanço das tecnologias preditivas, aliado à atenção individualizada e ao acesso equitativo às intervenções preventivas, tem potencial para transformar o manejo da PE e reduzir significativamente seus impactos na saúde materno-infantil.

REFERÊNCIAS

AMINUDDIN, Nurul Afzan; SUTAN, Rosnah; MAHDY, Zaleha Abdullah. Role of Palm Oil Vitamin E in Preventing Pre-eclampsia: a secondary analysis of a randomized clinical trial following isshp reclassification. **Frontiers In Medicine**, Lausanne, v. 7, n. 596405, p. 1-7, 21 jan. 2021.

ATALLAH, A.; LECARPENTIER, E.; GOFFINET, F.; DORET-DION, M.; GAUCHERAND, P.; TSATSARIS, V.. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. **Drugs**, [S.L.], v. 77, n. 17, p. 1819-1831, 16 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral; Coordenação-Geral de Atenção à Saúde das Mulheres; Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição; Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde. **Nota Técnica Conjunta n° 251/2024-COEMM/CGESMU/DGCI/SAPS/MS e CGAN/DEPPROS/SAPS/MS: Suplementação de cálcio durante a gestação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-conjunta-no-251-2024-coemm-cgesmu-dgci-saps-ms-e-cgan-deppros-saps-ms.pdf> .

BROWNFOOT, Fiona; ROLNIK, Daniel Lorber. Prevention of preeclampsia. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, [S.L.], v. 93, p. 102481, mar. 2024.

CAO, Yuan; LIU, Yanhua; ZHAO, Xianlan; DUAN, Dandan; DOU, Weifeng; FU, Wenjun; CHEN, Huanan; BO, Yacong; QIU, Yanfang; CHEN, Gaiyun. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style Diet in Relation to Preeclampsia: a case-control study. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-7, 3 jun. 2020.

CHANG, Kai-Jung; SEOW, Kok-Min; CHEN, Kuo-Hu. Preeclampsia: recent advances in the prediction, prevention, and treatment of the condition that threatens maternal and fetal life. **Int J Environ Res**, Basel, v. 4, n. 20, p. 2994-2996, 8 fev. 2023.

CHEN, Juncao; GONG, Xiaoyuan; CHEN, Pingyang; LUO, Kaiju; ZHANG, Xiuquan. Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 303-310, 16 ago. 2016.

DIGUISTO, Caroline; GOUGE, Amelie Le; MARCHAND, Marie-Sara; MEGIER, Pascal; VILLE, Yves; HADDAD, Georges; WINER, Norbert; ARTHUIS, Chloé; DORET, Muriel; DEBARGE, Veronique Houfflin. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: a double blinded randomized placebo-controlled trial. **Plos One, San Francisco**, v. 17, n. 10, p. 0275129-0275129, 19 out. 2022.

DWARKANATH, Pratibha; MUHIHI, Alfa; SUDFELD, Christopher R.; WYLIE, Blair J.; WANG, Molin; PERUMAL, Nandita; THOMAS, Tinku; KINYOGOLI, Shabani M.; BAKARI, Mohamed; FERNANDEZ, Ryan. Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 390, n. 2, p. 143-153, 11 jan. 2024.

ESPECHE, Walter Gaston; MINETTO, Julian; SALAZAR, Martin Rogelio. Utilización de aspirina 100 mg/día para prevenir Preeclampsia, en embarazos de alto riesgo, en una cohorte de Argentina. **Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, Córdoba, v. 79, n. 1, p. 4-9, 7 mar. 2022.

FENG, Wei; LUO, Ying. Preeclampsia and its prediction: traditional versus contemporary predictive methods. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 25-30, 2 jan. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. **Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente**. Postagens: Profilaxia da pré-eclâmpsia no pré-natal. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencaomulher/profilaxia-da-pre-eclampsia-no-pre-natal/>.

GRUM, Teklit; HINTSA, Solomon; HAGOS, Gebremedhin. Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study. **Bmc Research Notes**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-5, 1 out. 2018.

HAUGEN, Margaretha; BRANTSÆTER, Anne Lise; TROGSTAD, Lill; ALEXANDER, Jan; ROTH, Christine; MAGNUS, Per; MELTZER, Helle Margrete. Vitamin D Supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. **Epidemiology**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 720-726, set. 2009.

HOFFMAN, Matthew K; GOUDAR, Shivaprasad s; KODKANY, Bhalachandra s; METGUD, Mrityunjay; SOMANNAVAR, Manjunath; OKITAWUTSHU, Jean; LOKANGAKA, Adrien; TSHEFU, Antoinette; BOSE, Carl L; MWAPULE, Abigail. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10220, p. 285-293, jan. 2020.

HOFMEYER, G Justus; A LAWRIE, Theresa; ATALLAH, Álvaro N; TORLONI, Maria Regina. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2018, n. 10, p. 300-345, 1 out. 2018.

HWANG, Ji-Yun; LEE, Ji-Yeon; KIM, Ki-Nam; KIM, Hyesook; HA, Eun-Hee; PARK, Hyesook; HA, Mina; KIM, Yangho; HONG, Yun-Chul; CHANG, Namsoo. Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: results from mothers and children's environmental health (moche) study. **Nutrition Journal**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 322-328, 2 abr. 2013.

IQBAL, Sehar; EKMEKCIOGLU, Cem. Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 1528-1540, 5 dez. 2017.

JARJOU, L. M.; LASKEY, M. A.; SAWO, Y.; GOLDBERG, G. R.; COLE, T. J.; PRENTICE, A. Effect of calcium supplementation during pregnancy on maternal bone outcomes in women with low calcium intake. **American Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 92, n. 2, p. 450-457, 2010.

JIN, Jin; XU, Zé; LIU, Zhizuo; HUANG, Ludi; LIU, Furong; LIU, Min; SUN, Yong Ye. Association between maternal iron status and the risk of pre-eclampsia: a case-control study. **Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition**, Qingdao, v. 33, n. 2, p. 184-193, jun. 2024.

KABUYANGA, Richard Kabuseba; TUGIRIMANA, Pierrot Lundimu; SIFA, Balungwe; BALEZI, Mwanga; DIKETE, Michel Ekanga; MITANGALA, Prudence Ndeba; ELONGI, Jean Pierre Moyene; KINENKINDA, Xavier Kalume; KAKOMA, Jean-Baptiste Sakatolo Zambeze. Effect of early vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia in primigravid women: a randomised clinical trial in eastern democratic republic of the congo. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, Londres, v. 24, n. 1, p. 107-107, 3 fev. 2024.

KHANSARI, Shahede; NASROLLAHI, Shahla; KHAZAEI, Salman; DARABI, Razieh. The effect of L-arginine in the prevention of preeclampsia and intrauterine growth of the fetus in primigravid women: a randomized clinical trial. **Biomedical Research And Therapy**, Hamadan, v. 11, n. 4, p. 6357-6362, 30 abr. 2024.

LIU, Yuan-Hui; ZHANG, Ye-Shen; CHEN, Jia-Yi; WANG, Zhi-Jian; LIU, Yao-Xin; LI, Jia-Qi; XU, Xiao-Ji; XIE, Nian-Jin; LYE, Stephen; TAN, Ning. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 228, n. 5, p. 535-546, maio 2023.

LOURENÇO, Ines; GOMES, Helena; RIBEIRO, Joana; CAEIRO, Filipa; ROCHA, Pedro; FRANCISCO, Carla. Rastreio de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre e profilaxia com aspirina: o nosso primeiro ano. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 7, p. 390-396, jul. 2020.

MELNYK, Bernadette Mazurek; FINEOUT-OVERHOLT, Ellen. Evidence-based Practice in Nursing & Healthcare: a guide to best practice. 2. ed. Philadelphia: **Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins**, 2011. 599 p.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008.

MINHAS, Anum S.; HONG, Xiumei; WANG, Guoying; RHEE, Dong Keun; LIU, Tiange; ZHANG, Mingyu; MICHOS, Erin D.; WANG, Xiaobin; MUELLER, Noel T.. Mediterranean-Style Diet and Risk of Preeclampsia by Race in the Boston Birth Cohort. **Journal Of The American Heart Association**, Dallas, v. 11, n. 9, p. 1-8, 3 maio 2022.

MOGHIB, Khaled; GHANM, Thoria I.; ABUNAMOOS, Abdallah; RAJABI, Munia; MOAWAD, Shehab M.; MOHSEN, Ahmed; KASEM, Said; ELSAYED, Khalid; SAYED, Moaaz; DAWOUD, Ali I.. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-19, 23 dez. 2024.

NADERIPOUR, Fatemeh *et al.* Eficácia da L-Arginina na Prevenção da Pré-eclâmpsia e na Melhoria dos Resultados Maternos e Neonatais em Gestações de Alto Risco: uma revisão sistemática e meta-análise. **Int J Fertil Steril**, Teerã, v. 4, n. 18, p. 323-328, 30 out. 2024.

PEH, Hong Yong; TAN, W.s. Daniel; LIAO, Wupeng; WONG, W.s. Fred. Vitamin E therapy beyond cancer: tocopherol versus tocotrienol. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 162, p. 152-169, jun. 2016.

PERAÇOLI, JC; COSTA, ML; CAVALLI, RC, DE OLIVEIRA, LG; KORKES, HÁ; RAMOS, JGL; MARTINS-COSTA, SH; DE SOUZA, FLP; CUNHA FILHO, EV, MESQUITA, MRS, CORRÊA JR, MD; ARAÚJO, ACPF; ZACONETA, AM; FREIRE, CHE; POLI-DE-FIGUEIREDO, CE; ROCHA FILHO, EAP; SASS, N. **Pré-eclampsia – Protocolo 2023**. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2023.

POSTON, L; BRILEY, Al; SEED, Pt; KELLY, Fj; SHENNAN, Ah. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 367, n. 9517, p. 1145-1154, abr. 2006.

PULIDO, E. E. Camarena; BENAVIDES, L. García; BARÓN, J. G. Panduro; GONZALEZ, S. Pascoe; SARAY, A. J. Madrigal; PADILLA, F. E. García; SUTTO, S. E. Totsuka. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: a double-blind, randomized, clinical trial. **Hypertension In Pregnancy**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 217-225, 22 mar. 2016.

REHMAN, Beena; AKBAR, Khadija; IBRAHEEM, Irum. Comparison of efficacy in terms of prevention of preeclampsia in patients with calcium intake versus without calcium intake. **Pakistan Journal Of Medical And Health Sciences**, Lahore, v. 16, n. 7, p. 233-234, 30 jul. 2022.

ROLNIK, Daniel L.; WRIGHT, David; POON, Liona C.; O’GORMAN, Neil; SYNGELAKI, Argyro; MATA LLANA, Catalina de Paco; AKOLEKAR, Ranjit; CICERO, Simona; JANGA, Deepa; SINGH, Mandeep. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 377, n. 7, p. 613-622, 17 ago. 2017.

SHEN, L.; MARTINEZ-PORTILLA, R. J.; ROLNIK, D. L.; POON, L. C.. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre :eclampsia despite aspirin prophylaxis. **Ultrasound In Obstetrics & Gynecology**, Chichester, v. 58, n. 4, p. 546-552, 6 set. 2021.

SHI, Huifeng; JIANG, Yuanhui; YUAN, Pengbo; CHEN, Lian; GONG, Xiaoli; YANG, Yike; WANG, Yuanyuan; JIANG, Hai; LI, You; SUN, Mengxing. Association of Gestational Vitamin

E Status With Pre-eclampsia: a retrospective, multicenter cohort study. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 9, p. 1-10, 21 jun. 2022.

TONG, Stephen; WALKER, Susan; CLUVER, Catherine; HASTIE, Roxanne. Aspirin to prevent pre-eclampsia. **Drug And Therapeutics Bulletin**, London, v. 59, n. 4, p. 56-59, 3 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vitamin E supplementation during pregnancy**. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/tools/elena/review-summaries/vitaminsec-pregnancy--vitamin-e-supplementation-in-pregnancy>. Acesso em: 22 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications**. Geneva: World Health Organization, 2018. 488 p. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535812/pdf/Bookshelf_NBK535812.pdf.

YE, Ying; WEN, Li; LIU, Xiyao; WANG, Lan; LIU, Yamin; SAFFERY, Richard; KILBY, Mark D.; TONG, Chao; QI, Hongbo; BAKER, Philip. Low-dose aspirin for primary prevention of adverse pregnancy outcomes in twin pregnancies: an observational cohort study based on propensity score matching. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, London, v. 21, n. 1, p. 1-8, 22 nov. 2021.

ZHOU, Si; LI, Jie; YANG, Wenzhi; XUE, Penghao; YIN, Yanning; WANG, Yunfang; TIAN, Peirun; PENG, Hanhuan; JIANG, Hui; XU, Wenqiu. Noninvasive preeclampsia prediction using plasma cell-free RNA signatures. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, New York, v. 229, n. 5, p. 1-16, 19 maio 2023.