

Recomendações da OMS para a
**Prevenção e tratamento da
pré-eclâmpsia e da eclâmpsia**



Organização
Mundial da Saúde

Recomendações da OMS para a

Prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia



Organização
Mundial da Saúde

Catálogo-na-fonte: Biblioteca da OMS:

Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto.

1.Pré-Eclâmpsia – prevenção e controle. 2.Eclâmpsia – prevenção e controle. 3.Hipertensão. 4.Complicações Cardiovasculares na Gravidez. 5.Guia. I.Organização Mundial da Saúde.

ISBN 978 92 4 854833 8

(Classificação NLM: WQ 330)

© Organização Mundial da Saúde 2014

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde estão disponíveis no sitio web da OMS (www.who.int) ou podem ser compradas a Publicações da OMS, Organização Mundial da Saúde, 20 Avenue Appia, 1211 Genebra 27, Suíça (Tel: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorder@who.int). Os pedidos de autorização para reproduzir ou traduzir as publicações da OMS – seja para venda ou para distribuição sem fins comerciais - devem ser endereçados a Publicações da OMS através do sitio web da OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Mundial da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Mundial da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registado.

A OMS tomou todas as precauções razoáveis para verificar a informação contida nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OMS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

Agradecimentos

O trabalho sobre estas diretrizes foi iniciado por A. Metin Gülmezoglu e João Paulo Souza do Departamento de saúde reprodutiva e pesquisa da OMS, Matthews Mathai do Departamento do programa "Tornar a gravidez mais segura" da OMS e pelo Dr. Juan Pablo Peña-Rosas do Departamento de nutrição para a saúde e desenvolvimento da OMS. Olufemi T. Oladapo, do Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital, Sagamu (Nigéria) e Cordelia Coltart do Royal College of Physicians, Londres (Reino Unido) foram responsáveis pela atualização de algumas revisões Cochrane usadas como fonte de evidência nessas diretrizes. Olufemi T. Oladapo também preparou as tabelas GRADE e consolidou as evidências para essas diretrizes. João Paulo Souza revisou o processo de coleta de evidências e preparou o primeiro rascunho deste documento, o qual foi comentado por A. Metin Gülmezoglu e Matthews Mathai antes de ser revisado por Juan Pablo Peña-Rosas, Olufemi T. Oladapo, Cordelia Coltart, Luz Maria De Regil e Lisa Rogers e, finalmente, pelos participantes da Consulta técnica da OMS sobre a Prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia (Anexo 1).

Agradecimentos especiais são devidos a Jack Moodley e Zahida Qureshi, que ocuparam o cargo de presidente e de copresidente, respectivamente, da Consulta técnica. Um grande número de partes interessadas internacionais ofereceram feedback valioso durante o processo de preparação deste documento, o que também é gratamente reconhecido.

A OMS também agradece à Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional, pelo suporte contínuo a esta área do trabalho da OMS. Agradecimentos especiais vão também para a Universidade de British Columbia (projeto PRE-EMPT, um beneficiado da Fundação Bill & Melinda Gates) por ter oferecido suporte financeiro adicional que permitiu trabalhar nessas diretrizes. A OMS também deseja agradecer aos autores das revisões sistemáticas usadas nesta diretriz pela assistência e colaboração disponibilizadas na atualização das revisões sistemáticas necessárias. A OMS também agradece ao Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, especialmente aos funcionários do escritório em Liverpool, no Reino Unido, pelo seu suporte na atualização das revisões Cochrane.

Abreviaturas

AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (Apreciação crítica de diretrizes clínicas)
DR	desigualdade relativa
ECR	ensaio controlado randomizado
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Classificação da análise, desenvolvimento e avaliação das recomendações)
GREAT	Guideline development, Research priorities, Evidence synthesis, Applicability of evidence, Transfer of knowledge (Desenvolvimento de diretrizes, Prioridades da pesquisa, Síntese das evidências, Aplicabilidade das evidências, Transferência de conhecimento) (projeto da OMS)
HELLP	hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, baixa contagem de plaquetas
IC	intervalo de confiança
PICO	população, intervenções, comparações e resultados finais
REVMAN	Software Review Manager
RR	risco relativo
TMM	taxa de mortalidade materna
USAID	Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional



Sumário

Agradecimentos	iii
Abreviaturas	iv
Resumo de recomendações	1
1. Antecedentes	4
2. Métodos	5
3. Resultados	8
4. Evidências e recomendações	8
Repouso para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia	8
Agentes antiplaquetários para a prevenção da pré-eclâmpsia	9
Suplementação de cálcio durante a gravidez para prevenir a pré-eclâmpsia e suas complicações	10
Suplementação de vitamina D	12
Antioxidantes para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações	12
Agentes antiplaquetários para a prevenção da pré-eclâmpsia	13
Fármacos anti-hipertensivos e diuréticos	15
Sulfato de magnésio para a prevenção e tratamento da eclâmpsia	20
Corticosteroides para a síndrome de HELLP	24
Conduta intervencionista versus conduta expectante para pré-eclâmpsia grave antes do termo	25
Indução do parto em mulheres com pré-eclâmpsia a termo	26
Prevenção e tratamento da hipertensão pós-parto	27
5. Implicações da pesquisa	28
6. Disseminação e implementação das diretrizes	30
7. Questões de aplicabilidade	30
8. Atualização das diretrizes	31
Referências	32
Anexo 1. Especialistas externos, pessoal da OMS envolvido na preparação das diretrizes e resumo de declarações de interesse	34
Anexo 2. Priorização dos resultados finais	38

Os critérios padronizados usados na classificação das evidências e as tabelas GRADE não estão incluídos neste documento (embora os números da tabela, prefixados com “EB”, estejam incluídos para facilitar a consulta).

As tabelas foram publicadas em um documento independente com a designação de *Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia: base das evidências* e podem ser acessadas on-line no link a seguir:

www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/index.html

Resumo de recomendações

Introdução

Os distúrbios hipertensivos da gravidez são uma causa importante de morbidade grave, incapacidade prolongada e morte entre as mães e seus bebês. Na Ásia e na África, quase um décimo de todas as mortes maternas está associado a distúrbios hipertensivos da gravidez, ao passo que um quarto de todas as mortes maternas na América Latina tem sido associado a essas complicações. Entre os distúrbios hipertensivos que complicam a gravidez, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia se destacam como principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal. A maioria das mortes devido à pré-eclâmpsia e eclâmpsia é evitável através da prestação de cuidados em tempo hábil e eficazes às mulheres que apresentem essas complicações. A otimização dos cuidados de saúde para prevenir e tratar distúrbios hipertensivos em mulheres é uma etapa necessária para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio. A OMS desenvolveu as presentes recomendações fundamentadas em evidências com o objetivo de promover as melhores práticas clínicas possíveis para o gerenciamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia.

Métodos de desenvolvimento de diretrizes

Os procedimentos usados no desenvolvimento dessas diretrizes, que estão delineadas no *Manual da OMS para o desenvolvimento de diretrizes*¹, envolviam: (i) identificação de perguntas relacionadas à prática clínica e à política de saúde para as quais eram necessárias respostas; (ii) acesso a evidências atualizadas fundamentadas em pesquisas; (iii) avaliação e síntese das evidências; (iv) formulação de recomendações com contribuições de um vasto leque de partes interessadas; e (v) formulação de planos para disseminação, implementação, avaliação de impactos e atualização.

As evidências científicas para as recomendações foram sintetizadas usando a metodologia para

Classificação da análise, desenvolvimento e avaliação das recomendações (GRADE). Para cada pergunta crítica pré-selecionada, foram preparados perfis de evidência baseados em 19 revisões sistemáticas atualizadas. As recomendações finais foram formuladas e aprovadas por um grupo internacional de especialistas que participaram da Consulta técnica da OMS sobre a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia, realizada em Genebra, na Suíça, nos dias 7 e 8 de abril de 2011. Os especialistas também identificaram importantes lacunas de conhecimento que precisam ser preenchidas por meio da pesquisa primária e desenvolveram uma lista de perguntas de pesquisa prioritárias.

Recomendações

A Consulta técnica da OMS produziu um total de 23 recomendações. Para cada recomendação, a qualidade da evidência de apoio foi classificada como muito baixa, baixa, moderada ou alta. Em seguida, levando em consideração a qualidade da evidência e outros fatores (incluindo os valores preferências, a magnitude do efeito, o equilíbrio de benefícios versus desvantagens, o uso de recursos e a viabilidade de cada recomendação), os especialistas marcaram as recomendações como fracas ou fortes adotando a metodologia GRADE. Além disso, para garantir que cada recomendação será entendida e usada na prática, de acordo com o seu significado pretendido, os especialistas teceram vários comentários, os quais estão anotados por baixo das recomendações no documento integral. Para obter detalhes adicionais sobre a recomendação, o leitor é encaminhado para os comentários na versão completa das diretrizes. As 23 recomendações são apresentadas abaixo em dois conjuntos: intervenções que são recomendadas e intervenções que não são recomendadas.

¹ WHO Handbook for guideline development. Organização Mundial da Saúde, 2010.

Caixa 1: Intervenções recomendadas para a prevenção ou tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Nas zonas em que a ingestão alimentar de cálcio é baixa, a suplementação de cálcio durante a gravidez (em doses de 1,5 a 2,0 g de cálcio elementar/dia) é recomendada para a prevenção da pré-eclâmpsia em todas as mulheres, mas especialmente em mulheres com alto risco de desenvolver a pré-eclâmpsia.	Moderada	Forte
Recomenda-se uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (aspirina, 75 mg) para a prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres que têm risco elevado de desenvolver a condição.	Moderada	Forte
Uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (aspirina, 75 mg) para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações relacionadas deve ser iniciada antes das 20 semanas de gravidez.	Baixa	Fraca
As mulheres com hipertensão grave durante a gravidez devem receber tratamento com fármacos anti-hipertensivos.	Muito baixa	Forte
A escolha e a via de administração de um fármaco anti-hipertensivo para tratar a hipertensão grave durante a gravidez, em detrimento de outros, devem ser baseadas na experiência do clínico na prescrição desse fármaco em particular, seus custos e disponibilidade local.	Muito baixa	Fraca
O sulfato de magnésio é recomendado para a prevenção da eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave, em detrimento de outros anticonvulsivantes.	Alta	Forte
O sulfato de magnésio é recomendado para o tratamento de mulheres com eclâmpsia, em detrimento de outros anticonvulsivantes.	Moderada	Forte
Os regimes completos de sulfato de magnésio administrados por via intravenosa ou intramuscular são recomendados para a prevenção e tratamento da eclâmpsia.	Moderada	Forte
Nas situações em que não é possível administrar o regime completo de sulfato de magnésio, recomenda-se o uso de uma dose inicial de sulfato de magnésio seguida da transferência imediata para uma unidade de cuidados de saúde de nível superior para mulheres com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia.	Muito baixa	Fraca
A indução do parto é recomendada para mulheres com pré-eclâmpsia grave em idade gestacional quando o feto não é viável ou tem pouca probabilidade de se tornar viável em uma ou duas semanas.	Muito baixa	Forte
Em mulheres com pré-eclâmpsia grave, um feto viável e antes das 34 semanas de gestação, é recomendada uma política de gestão expectante, considerando que problemas como hipertensão materna descontrolada, aumento da disfunção orgânica materna ou sofrimento fetal são inexistentes e podem ser monitorados.	Muito baixa	Fraca
Em mulheres com pré-eclâmpsia grave, um feto viável e entre as 34 e 36 (mais 6 dias) semanas de gestação, é recomendada uma política de gestão expectante, considerando que problemas como hipertensão materna descontrolada, aumento da disfunção orgânica materna ou sofrimento fetal são inexistentes e podem ser monitorados.	Very low	Fraca
Em mulheres com pré-eclâmpsia grave a termo, recomenda-se a antecipação do parto.	Low	Forte
Em mulheres com pré-eclâmpsia leve ou hipertensão gestacional a termo leve, recomenda-se a indução do parto.	Moderate	Fraca
Em mulheres tratadas com fármacos anti-hipertensivos antes do parto, recomenda-se o tratamento anti-hipertensivo contínuo pós-parto.	Very low	Forte
O tratamento com fármacos anti-hipertensivos é recomendado para a hipertensão grave pós-parto.	Very low	Forte

Caixa 2: Intervenções não recomendadas para a prevenção ou tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Não se recomenda aconselhar repouso em casa como uma intervenção para a prevenção primária da pré-eclâmpsia e de distúrbios hipertensivos da gravidez em mulheres que apresentem risco de desenvolver essas condições.	Baixa	Fraca
O repouso estrito no leito não é recomendado para melhorar os resultados da gravidez em mulheres com hipertensão (com ou sem proteinúria) na gravidez.	Baixa	Fraca
Não se recomenda a restrição da ingestão de sal alimentar durante a gravidez com o objetivo de prevenir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações.	Moderada	Fraca
A suplementação de vitamina D durante a gravidez não é recomendada para prevenir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações.	Muito baixa	Forte
A suplementação individual ou combinada de vitamina C e vitamina E durante a gravidez não é recomendada para prevenir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações.	Alta	Forte
Diuréticos, particularmente as tiazidas, não são recomendados para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações.	Baixa	Forte
Não se recomenda o uso de corticosteroides com o propósito específico de tratar mulheres com a síndrome de HELLP.	Muito baixa	Fraca

1. Antecedentes

Os distúrbios hipertensivos da gravidez afetam quase 10% de todas as mulheres grávidas em todo o mundo (1, 2). Este grupo de doenças e condições inclui a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia, a hipertensão gestacional e a hipertensão crônica (2). Os distúrbios hipertensivos da gravidez são causa importante de morbidade aguda grave, incapacidade prolongada e morte entre mães e bebês (1–3). Na Ásia e na África, quase um décimo de todas as mortes maternas está associado a distúrbios hipertensivos da gravidez, ao passo que um quarto de todas as mortes maternas na América Latina tem sido associado a essas complicações (3). A maioria das mortes relacionadas a distúrbios hipertensivos pode ser evitada prestando cuidados em tempo hábil e eficazes às mulheres que apresentam complicações desse gênero (4). Assim, a otimização dos cuidados de saúde para mulheres durante a gravidez para prevenir e tratar distúrbios hipertensivos da gravidez é uma etapa necessária para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio.

A pré-eclâmpsia se destaca entre os distúrbios hipertensivos pelo seu impacto na saúde materna e neonatal. Ela é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal em todo o mundo. Contudo, a patogênese da pré-eclâmpsia é apenas parcialmente conhecida e está relacionada a distúrbios placentários no começo da gravidez, seguida de inflamação generalizada e lesão endotelial progressiva. Ainda há outras incertezas: o diagnóstico, rastreamento e gestão da pré-eclâmpsia continuam gerando controvérsia, assim como a classificação de sua gravidade. No entanto, é geralmente aceito que o início de um novo episódio de hipertensão durante a gravidez (com pressão arterial diastólica persistente >90 mm Hg) com a ocorrência de proteinúria substancial (>0,3 g/24 h) pode ser usado como critério para identificar a pré-eclâmpsia. Embora existam alterações fisiopatológicas (por ex.: placentação inadequada) desde os primeiros meses de gestação, a hipertensão e a proteinúria normalmente tornam-se visíveis na segunda metade da gestação e estão presentes em 2% a 8% de todas as gestações no total (2).

A obesidade, a hipertensão crônica e a diabetes estão entre os fatores de risco para a pré-eclâmpsia, os quais também incluem nuliparidade, gravidez na adolescência e condições que conduzem à hiperplacentação e à placentas grandes

(por ex.: gravidez de gêmeos). A pré-eclâmpsia é, normalmente, classificada como leve ou grave. Na maioria das situações, a pré-eclâmpsia é classificada como grave quando alguma das seguintes condições está presente: hipertensão grave, proteinúria intensa ou disfunção orgânica substancial materna. O início precoce (antes das 32 a 34 semanas de gravidez) da pré-eclâmpsia e a morbidade fetal são usados como critérios independentes para classificar a pré-eclâmpsia como grave em algumas partes do mundo. As mortes maternas podem ocorrer em casos graves, mas a progressão de sintomas leves para graves pode ser rápida, inesperada e, ocasionalmente, fulminante. A prevenção primária da pré-eclâmpsia é controversa e objeto de pesquisa ativa, especialmente com respeito ao uso de agentes anti-inflamatórios e micronutrientes, incluindo suplementos de cálcio, vitamina D e vitaminas antioxidantes C e E. O único tratamento definitivo para a pré-eclâmpsia é a interrupção da gravidez/expulsão do feto e da placenta, embora algumas mulheres com pré-eclâmpsia também apresentem um agravamento transitório da doença no período pós-parto. A gestão de mulheres com pré-eclâmpsia almeja minimizar ainda mais as complicações relacionadas à gravidez, evitando a prematuridade desnecessária e maximizando a sobrevivência materna e infantil (2).

Adiar a interrupção da gravidez pode conduzir à progressão da pré-eclâmpsia, resultando, por fim, em insuficiência placentária e disfunção orgânica materna. Essas condições estão claramente associadas ao risco aumentado de mortalidade materna e perinatal. A disfunção orgânica materna associada à pré-eclâmpsia pode apresentar várias características clínicas, incluindo a eclâmpsia e a síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas). A eclâmpsia é caracterizada pela ocorrência de convulsões generalizadas em mulheres com pré-eclâmpsia, considerando que as convulsões tônico-clônicas não sejam atribuíveis a outras causas (por ex.: epilepsia). Tal como acontece com a pré-eclâmpsia, a patogênese da eclâmpsia permanece amplamente desconhecida e 5% a 8% das mulheres com pré-eclâmpsia apresentam essa condição nos países em desenvolvimento (2, 5). A síndrome HELLP ocorre em 10% a 20% das mulheres com pré-eclâmpsia grave e está

associada à lesão endotelial substancial e extensa. A eclâmpsia e a síndrome HELLP são importantes indicadores de disfunções orgânicas adicionais e mortalidade (2, 6).

O objetivo primário das presentes diretrizes é aprimorar a qualidade dos tratamentos e os resultados para gestantes que apresentam sintomas de pré-eclâmpsia e suas principais complicações (por ex.: eclâmpsia). O público-alvo dessas diretrizes inclui obstetras, parteiras, médicos generalistas, administradores de postos de saúde e formuladores de políticas em matéria de saúde pública, especialmente aqueles que se encontram em situações de escassez de recursos. A orientação disponibilizada é fundamentada em evidências e abrange temas selecionados relacionados à gestão da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia que foram considerados como perguntas essenciais feitas por um grupo internacional e multidisciplinar de profissionais da saúde, consumidores e outras partes interessadas. Essas diretrizes não pretendem ser um guia detalhado sobre a gestão da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia.

2. Métodos

As diretrizes atuais representam o trabalho normativo da OMS para apoiar o uso de políticas e práticas fundamentadas em evidências em todos os países. Elas fazem parte do projeto do conhecimento à ação denominado GREAT (Desenvolvimento de diretrizes, Prioridades da pesquisa, Síntese das evidências, Aplicabilidade das evidências, Transferência de conhecimento) (7) e foram desenvolvidas por meio de procedimentos operacionais padronizados em conformidade com o processo descrito no Manual da OMS para o desenvolvimento de diretrizes (8). Resumindo, o processo incluiu: (i) identificação de perguntas essenciais e resultados críticos; (ii) acesso a evidências; (iii) avaliação e síntese das evidências; (iv) formulação de recomendações; e (v) planejamento para a disseminação, implementação, avaliação do impacto e atualização.

Em primeiro lugar, foi constituído um grupo diretivo para elaborar as diretrizes, que incluía

funcionários dos Departamentos de saúde reprodutiva e pesquisa, do programa "Tornar a gravidez mais segura" e de nutrição para a saúde e desenvolvimento da OMS, além de dois especialistas externos (consultar o Anexo 1). Esse grupo elaborou uma lista de perguntas e resultados finais relacionados à prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia. Em seguida, por meio de uma pesquisa on-line, a OMS consultou um grupo de partes interessadas internacionais (parteiras, obstetras, neonatologistas, pesquisadores, especialistas em síntese de pesquisas, especialistas em programas de atenção médica e representantes dos consumidores) para revisar e priorizar os rascunhos de perguntas e resultados finais (primeira consulta on-line). As partes interessadas internacionais comentaram sobre a importância dos rascunhos de perguntas e resultados finais e os classificaram em uma escala de 1 a 9. Nesse contexto, uma "pergunta ou resultado final crítico" foi definido como uma pergunta ou resultado final que recebeu uma pontuação média de 7 ou mais. As perguntas e resultados finais que receberam uma pontuação entre 4 e 6 foram considerados "importantes, mas não críticos", enquanto aqueles que receberam uma pontuação inferior a 4 não foram considerados importantes para os propósitos dessas diretrizes. As partes interessadas internacionais foram incentivadas a revisar as perguntas ou a sugerir novas perguntas e resultados finais. As respostas à pesquisa on-line foram revisadas pelo grupo de orientação das diretrizes. As perguntas e resultados finais classificados como críticos foram incluídos no escopo deste documento para classificar as evidências e a formulação de recomendações e foram ainda mais refinados para torná-los adequados ao formato PICO (população, intervenções, comparações e resultados finais). As pontuações médias atribuídas aos resultados finais pelas partes interessadas internacionais e especialistas externos durante a consulta on-line são apresentadas no Anexo 2.

As revisões sistemáticas Cochrane de ensaios controlados randomizados (ECRs) foram a fonte primária de evidências para fundamentar

as recomendações.² Com base na lista de perguntas e resultados finais selecionados, o grupo de orientação das diretrizes identificou as revisões sistemáticas Cochrane relevantes e determinou se elas precisavam ser atualizadas. As revisões sistemáticas Cochrane relevantes e potencialmente relevantes foram atualizadas usando suas estratégias de pesquisa padrão específicas. Uma revisão era considerada desatualizada se a última data da pesquisa de novos ensaios tivesse dois anos ou se houvesse estudos relevantes aguardando avaliação, como identificado pelos procedimentos de pesquisa padrão do Cochrane Pregnancy and Childbirth Group (Grupo Cochrane para a gravidez e parto). Em relação às revisões desatualizadas, os autores das revisões correspondentes eram convidados a atualizá-las. Nem todos os autores estavam em posição de fazer isso dentro do prazo estabelecido. Então, os autores das revisões que podiam cumprir o prazo e os membros do grupo de orientação das diretrizes atualizaram as revisões sistemáticas. As estratégias de pesquisa usadas para identificar os ensaios e os critérios específicos para a inclusão e exclusão dos ensaios são descritos nas revisões sistemáticas individuais.

Os seguintes procedimentos foram usados para processar de modo coerente cada revisão sistemática usada para extrair a evidência para estas diretrizes. Em primeiro lugar, o arquivo atualizado do software Review Manager (RevMan) foi acessado pelo Cochrane Pregnancy and Childbirth Cochrane Group (Grupo Cochrane para a gravidez e parto). Em seguida, o arquivo do RevMan foi personalizado para refletir as comparações e resultados finais críticos (comparações e resultados finais irrelevantes para as diretrizes foram excluídos). A etapa seguinte foi exportar o arquivo RevMan para o software criador de perfis GRADE software e aplicar os critérios GRADE para apreciação crítica

2 Como parte do processo de editoração da pré-publicação da Cochrane, as revisões são comentadas por três pares (um editor e dois assessores externos à equipe editorial) e pelo Consultor de estatística do Grupo. (<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>). O Manual Cochrane para as Revisões sistemáticas de intervenções descreve detalhadamente o processo de preparação e manutenção das revisões sistemáticas Cochrane sobre os efeitos das intervenções em saúde.

às evidências científicas coletadas. Como etapa final, foram preparados perfis de evidência (tabelas GRADE) para cada comparação. Um sistema de gestão de conteúdos on-line, o *Sistema de produção de diretrizes* do projeto GREAT, foi usado para tratar e compartilhar os arquivos eletrônicos.

Os critérios padronizados usados na classificação evidência e as tabelas GRADE **não estão incluídos neste documento** (embora os números da tabela, prefixados com “EB” [base das evidências], estejam incluídos para facilitar a consulta): elas foram publicadas em um documento independente com a designação de *Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia: base das evidências* (www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/index.html). Cada tabela GRADE está relacionada a uma pergunta ou comparação específica. A evidência exibida nas tabelas GRADE derivou de um amplo banco de dados extraídos primariamente de revisões Cochrane, os quais em muitos casos continham múltiplas comparações (EB Tabelas 1 a 53). Em algumas tabelas GRADE há dados que não são exibidos para todos os resultados finais críticos. Isso acontece porque os dados relativos a esses resultados finais não estavam disponíveis nas revisões Cochrane. Os dados não processados que constituem a base das tabelas GRADE também não estão incluídos neste documento, mas podem ser disponibilizados mediante solicitação para os pesquisadores interessados em descobrir como as tabelas GRADE foram construídas. O grupo de orientação das diretrizes usou a informação exibida nas tabelas GRADE para redigir um rascunho das recomendações. Foram usadas planilhas de balanço para resumir os valores, preferências e juízos de valor feitos com respeito à força das recomendações. Essas planilhas de balanço são exibidas no documento da base das evidências (EB Tabelas 54–59).

Para revisar e finalizar o rascunho das recomendações e as evidências de apoio (incluindo as tabelas GRADE), foi realizada uma consulta preliminar on-line. Os rascunhos do documento e das recomendações foram disponibilizados para inúmeras partes interessadas internacionais; as opiniões foram coletadas por e-mail e por meio de uma pesquisa on-line. A consulta preliminar

on-line foi seguida por uma reunião realizada em Genebra, na Suíça, nos dias 7 e 8 de abril de 2011 (Consulta técnica da OMS sobre a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia). Um subconjunto do grupo internacional de especialistas que havia participado das consultas on-line e outros especialistas foram convidados para participar dessa reunião técnica (consulte o Anexo 1 para visualizar a lista de participantes). O rascunho das recomendações e os documentos de apoio foram distribuídos para os participantes da Consulta técnica antes da reunião.

Declaração de interesse dos participantes da Consulta técnica da OMS

De acordo com as regras da OMS, todos os especialistas que participam das reuniões da OMS devem declarar algum interesse relevante na reunião antes de sua participação. All guideline group members and participants of meeting completed a Declaration of Interest Form before the meeting. Esses formulários de Declaração de interesse foram revisados pelo grupo diretivo da OMS em consulta com o Departamento jurídico da OMS antes da finalização da composição do grupo e do convite para assistir à reunião do grupo de trabalho que elabora as diretrizes. A Caixa 1 (Anexo 1) resume as declarações de interesse relevantes. Além disso, os consultores externos declararam verbalmente os potenciais conflitos de interesse no começo da reunião. Os procedimentos para a gestão de conflitos de interesse adotaram estritamente as *Diretrizes da OMS para a declaração de interesse* (especialistas da OMS). A participação plena de todos os especialistas foi considerada adequada.

Tomada de decisões durante a consulta técnica

Estava previsto que os participantes da Consulta técnica discutiriam cada um dos rascunhos das recomendações redigidos pelo grupo diretivo das diretrizes. Um consenso foi alcançado, o qual foi definido como acordo pela vasta maioria dos participantes (três quartos dos participantes), embora aqueles que discordaram não estivessem muito convictos de sua posição. As fortes divergências foram registradas como nas diretrizes.

Se os participantes não tivessem chegado a um consenso, a recomendação disputada ou qualquer outra decisão seria submetida à votação. A recomendação ou decisão seria aceita se uma simples maioria (mais de metade) dos participantes votasse por ela, a menos que a discordância estivesse relacionada a uma preocupação de segurança, em cujo caso o Secretariado da OMS decidiria não emitir recomendação alguma. Os funcionários da OMS presentes na reunião e outros especialistas técnicos externos envolvidos na coleta e classificação das evidências não tinham permissão para votar. Se um assunto a ser votado envolvesse pesquisa primária ou revisões sistemáticas conduzidas por qualquer um dos participantes que haviam declarado um conflito de interesse acadêmico, os participantes em questão podiam participar da discussão, mas não tinham permissão para votar. Além das evidências científicas e de sua qualidade, as questões de aplicabilidade, custos e outros juízos de valor foram levadas em consideração na formulação das recomendações finais.

A força de cada recomendação foi determinada durante a Consulta técnica usando a metodologia GRADE. Por padrão, a força das recomendações foi inicialmente alinhada com a qualidade da evidência (isto é, a evidência de qualidade moderada e alta solicitou recomendações fortes, enquanto a evidência de qualidade baixa e muito baixa solicitou recomendações semanais). Durante a reunião, os valores e as preferências dos participantes, a magnitude do efeito, o equilíbrio dos benefícios versus desvantagens, o uso de recursos e a viabilidade de cada recomendação foram considerados. As planilhas de balanço foram usadas para anotar e sintetizar essas considerações (EB Tabelas 54–59) e, sempre que a força padrão da recomendação era alterada devido a valores e preferências, os motivos foram registrados nas planilhas de balanço.

Preparação do documento e revisão de pares

Foi desenvolvido um modelo de relatório de diretrizes para a série de diretrizes do projeto GREAT da OMS. Esse modelo de diretriz foi usado na preparação do presente documento. Antes

da Consulta técnica, o grupo de orientação das diretrizes preparou uma versão preliminar do presente documento, incluindo um rascunho de recomendações. The participants of the Technical Consultation Os participantes da reunião de Consulta técnica realizada em Genebra receberam o rascunho das diretrizes e os documentos de apoio 10 dias antes da reunião. O rascunho das diretrizes também foi enviado para várias partes interessadas internacionais para revisão por pares, juntamente com um questionário on-line sobre o rascunho das recomendações (consulta preliminar on-line). As contribuições recebidas dos revisores foram cuidadosamente avaliadas pelo grupo de orientação das diretrizes e as sugestões consideradas relevantes foram incluídas no documento ou realçadas para discussão mais aprofundada durante a reunião. O grupo de orientação das diretrizes se absteve de fazer quaisquer alterações substanciais ao escopo das diretrizes (por ex.: expansão adicional do escopo das diretrizes). Os comentários e feedback recebidos durante a consulta preliminar on-line foram discutidos no decorrer da reunião e incorporados ao documento conforme adequado. Durante a reunião, o rascunho das diretrizes foi modificado em linha com as deliberações dos participantes e levando em consideração a contribuição recebida durante a consulta preliminar on-line. Após a reunião, os membros do grupo de orientações das diretrizes trabalharam na versão preliminar para assegurar que uma versão revisada refletisse com precisão as deliberações e decisões dos participantes. A versão revisada foi enviada eletronicamente novamente aos participantes da Consultatécnica a fim de obter sua aprovação.

3. Resultados

Um total de 50 partes interessadas de todas as seis regiões da OMS respondeu à primeira pesquisa de escopo on-line. O feedback dos especialistas pesquisados foi, em seguida, usado para modificar as perguntas de escopo e os resultados finais. A Tabela 1 no Anexo 2 mostra as pontuações médias atribuídas aos resultados finais de escopo pelos especialistas externos. Um total de 19 revisões sistemáticas (incluindo 17 revisões sistemáticas Cochrane) foi identificado para fornecer as evidências relacionadas às perguntas prioritárias selecionadas. Um total de 54 tabelas

GRADE foi preparado e elas são apresentadas no documento *Recomendações da OMS para a pré-eclâmpsia e eclâmpsia: base das evidências*. A seção a seguir contém resumos narrativos e as recomendações fundamentadas em evidências. Um total de 173 partes interessadas participou da consulta preliminar on-line (de todas as regiões da OMS) e 25 especialistas participaram da Consulta técnica da OMS.

4. Evidências e recomendações

Repouso para a prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia

Repouso para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações

A evidência relacionada ao efeito do repouso ou conselhos para reduzir a atividade física para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações surgiu de uma revisão Cochrane de dois pequenos ensaios envolvendo um total de 106 mulheres normotensas em risco moderado de desenvolver a pré-eclâmpsia (9). Um dos ensaios (32 mulheres) comparou o repouso diário de 4 horas em casa em uma posição lateral para o lado esquerdo com a atividade sem restrições, enquanto o outro (74 mulheres) comparou um repouso diário de 15 minutos duas vezes por dia em casa além da suplementação nutricional com a atividade sem restrições mais placebo. Nenhum dos resultados finais críticos foi avaliado nos dois ensaios. A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia foram registradas em ambos os ensaios e foram selecionadas como resultados finais substitutos para esta recomendação. Quando o repouso diário em casa foi comparado com a atividade sem restrições, foi verificada uma redução significativa no risco de pré-eclâmpsia [um ensaio, 32 mulheres; risco relativo (RR) 0,05, 95% de intervalo de confiança (IC) 0,00–0,83], no entanto, não foi observada qualquer diferença estatística no risco da hipertensão gestacional (um ensaio, 32 mulheres; RR 0,25, 95% IC 0,03–2,00) (EB Tabela 1). Comparado com a atividade sem restrições mais placebo, o repouso em casa mais suplementação nutricional resultou em uma redução significativa

de ambos os resultados finais substitutos (hipertensão gestacional: um ensaio, 74 mulheres; RR 0,15, 95% IC 0,04–0,63 e pré-eclâmpsia: um ensaio, 74 mulheres; RR 0,12, 95% IC 0,03–0,51) (EB Tabela 2). As conclusões relativas a esses resultados finais substitutos foram consideradas imprecisas devido ao tamanho de amostra muito pequeno e à escassez de dados.

Repouso no leito para o tratamento da hipertensão na gravidez

A evidência relacionada aos diferentes graus de repouso no leito para aprimorar os resultados da gestação em mulheres com hipertensão na gravidez foi extraída de uma das revisões sistemáticas Cochrane de quatro ECRs (10). Os ensaios foram relativamente pequenos, com um total de 449 mulheres. Três dos ensaios foram avaliados pelos autores da revisão Cochrane como sendo de boa qualidade. Dois ensaios (145 mulheres) compararam o repouso estrito no leito com algum repouso no hospital para mulheres com pré-eclâmpsia, enquanto outros dois ensaios (304 mulheres) compararam algum repouso no leito no hospital com a atividade cotidiana em casa para tratar a hipertensão não proteinúrica. Quando o repouso estrito no leito foi comparado com algum repouso em mulheres hospitalizadas, não foram verificadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas nos resultados finais críticos de eclâmpsia (um ensaio, 105 mulheres; RR 0,33, 95% IC 0,01–7,85), morte perinatal (dois ensaios, 145 mulheres; RR 1,07, 95% IC 0,52– 2,19) e internação no berçário de terapia intensiva (um ensaio, 105 mulheres; RR 0,75, 95% IC 0,49– 1,17 (EB Tabela 3). Para a comparação entre algum repouso no hospital e atividade cotidiana em casa, também não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas nos resultados finais críticos de morte perinatal (um ensaio, 218 mulheres; RR 1,96, 95% IC 0,18– 21,34), internação no berçário de terapia intensiva (um ensaio, 218 mulheres; RR 0,82, 95% IC 0,37– 1,81) e pré-eclâmpsia (um ensaio, 218 mulheres; RR 0,98, 95% IC 0,80–1,20) (EB Tabela 4).

Recomendações

1. Não se recomenda aconselhar repouso em casa como uma intervenção para a prevenção primária da pré-eclâmpsia e de distúrbios hipertensivos da gravidez em mulheres que apresentem risco de desenvolver essas condições.
 - (Evidência de baixa qualidade. Recomendação fraca.)
2. O repouso estrito no leito não é recomendado para melhorar os resultados da gravidez em mulheres com hipertensão (com ou sem proteinúria) na gravidez.
 - (Evidência de baixa qualidade. Recomendação fraca.)

Comentários

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes confirmou que podem existir situações nas quais diferentes níveis de repouso, em casa ou no hospital, poderão ser indicados para mulheres individualmente. As recomendações referidas anteriormente não abrangem conselhos relacionados à atividade física geral e trabalho manual ou de escritório.
- b. As mulheres podem precisar ser hospitalizadas por motivos que não sejam por repouso no leito, como a vigilância materna ou fetal. O grupo de desenvolvimento de diretrizes concordou que a internação para vigilância materna e fetal é intensiva em termos de recursos e deve ser considerada como uma prioridade para a pesquisa e recomendações futuras.

Agentes antiplaquetários para a prevenção da pré-eclâmpsia

A evidência sobre os efeitos diferenciais da ingestão de sal alterado no desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações surgiu de uma revisão sistemática Cochrane de dois ECRs envolvendo 603 mulheres na Holanda (11). As participantes de ambos os ensaios eram mulheres nulíparas com pressão arterial normal no momento da inscrição no ensaio. Os dois ensaios compararam a ingestão restrita de sal alimentar (20 mmol/dia ou 50 mmol/dia) com conselhos para continuar com uma dieta normal.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos com relação a outros resultados finais críticos (e substitutos) abordados pela revisão: pré-eclâmpsia (dois ensaios, 603 mulheres; RR 1,11 95% IC 0,49–1,94), morte perinatal (dois ensaios, 409 mulheres; RR 1,92, 95% IC 0,18–21,03), internação na unidade de terapia intensiva (um ensaio, 361 mulheres; RR 0,98, 95% IC 0,69–1,40) e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (um ensaio, 361 mulheres; RR 1,37, 95% IC 0,53–3,53) (EB Tabela 5). Embora não houvesse limitações graves na qualidade dos estudos incluídos na revisão, o número relativamente pequeno de participantes e poucos eventos produziram, em geral, estimativas imprecisas.

Recomendação

3. Não se recomenda a restrição da ingestão de sal alimentar durante a gravidez com o objetivo de prevenir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações.
 - (Evidência de qualidade moderada. Recomendação fraca.)

Comentários

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes concordou que as práticas alimentares saudáveis devem ser promovidas junto à população geral e entre as mulheres grávidas.
- b. O grupo considerou a importância de evitar a ingestão excessiva de sal alimentar como uma prática alimentar saudável.

Suplementação de cálcio durante a gravidez para prevenir a pré-eclâmpsia e suas complicações

Uma revisão sistemática Cochrane de 13 ECRs, envolvendo um total de 15.730 mulheres, investigou os efeitos da suplementação cotidiana (diária) com pelo menos 1 g de cálcio quando usado para prevenir a pré-eclâmpsia e problemas relacionados (12). Até 96,2% das mulheres recrutadas encontrava-se em baixo risco de desenvolver a pré-eclâmpsia e mais de 70% tinha uma baixa ingestão alimentar basal de cálcio (menos de 900 mg por dia). Todos os ensaios na revisão compararam a suplementação de cálcio

com placebo ou nenhum tratamento. A dose suplementar de cálcio usada variou entre 1,5 g e 2,0 g por dia em todos os ensaios.

Em todas as mulheres, independentemente do risco basal de desenvolver a pré-eclâmpsia e do status da ingestão de cálcio, a suplementação de cálcio reduziu para menos de metade o risco de pré-eclâmpsia quando comparada com placebo (13 ensaios, 15.730 mulheres; RR 0,45 95% IC 0,31–0,65). A redução do risco foi de 41% para as mulheres com baixo risco de desenvolver pré-eclâmpsia (oito ensaios, 15.143 mulheres; RR 0,59, 95% IC 0,41–0,83), ao passo que a maior redução do risco (78%) foi registrada entre aquelas com alto risco de distúrbios hipertensivos (cinco ensaios, 587 mulheres; RR 0,22, 95% IC 0,12–0,42) (EB Tabela 6). Foi observada uma heterogeneidade significativa entre os ensaios que forneceram a estimativa para mulheres de baixo risco, provavelmente como resultado das variações na ingestão alimentar basal de cálcio ou no tamanho menor da amostra. Uma redução considerável no risco de pré-eclâmpsia (64%) foi verificada em oito ensaios que envolveram mulheres ou populações com baixa ingestão alimentar basal de cálcio (10.678 mulheres; RR 0,36, 95% IC 0,20–0,65), enquanto quatro ensaios não demonstraram qualquer redução estatisticamente significativa no risco de pré-eclâmpsia para mulheres ou populações com ingestão alimentar adequada de cálcio (5022 mulheres; RR 0,62, 95% IC 0,32–1,20) (EB Tabela 7).

Em mulheres ou populações com baixa ingestão de cálcio, ocorreu uma redução modesta no risco para o resultado final composto de morte materna ou morbidade grave entre mulheres que receberam cálcio comparado com placebo (quatro ensaios, 9732 mulheres, RR 0,80, 95% IC 0,65–0,97). No geral, foi observado um aumento estatisticamente significativo da relação de risco da síndrome HELLP entre mulheres que receberam suplementação de cálcio comparada com placebo (dois ensaios, 12.901 mulheres; RR 2,67, 95% IC 1,05–6,82). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos com relação a outros resultados finais críticos (e substitutos) abordados pela revisão: eclâmpsia (três ensaios, 13.425 mulheres; RR 0,73, 95% IC 0,41–1,27); morte materna (um ensaio, 8312 mulheres;

RR 0,17, 95% IC 0,02–1,39); internação materna na unidade de terapia intensiva (um ensaio, 8312 mulheres; RR 0,84, 95% IC 0,66–1,07); natimorto ou morte antes de receber alta do hospital (11 ensaios, 15.665 mulheres, RR 0,90, 95% IC 0,74–1,09); e internação na unidade de terapia intensiva neonatal (quatro ensaios, 13.406 mulheres, RR 1,05, 95% IC 0,94–1,18) (EB Tabelas 6 e 7).

Recomendação

4. Nas zonas em que a ingestão alimentar de cálcio é baixa, a suplementação de cálcio durante a gravidez (em doses de 1,5 a 2,0 g de cálcio elementar/dia) é recomendada para a prevenção da pré-eclâmpsia em todas as mulheres, mas especialmente em mulheres com alto risco de desenvolver a pré-eclâmpsia.
- (Evidência de qualidade moderada. Recomendação forte.)

Comentários

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes concordou que as práticas alimentares saudáveis devem ser promovidas junto à população geral e entre as mulheres grávidas.
- b. O grupo considerou a ingestão alimentar adequada de cálcio como uma prática alimentar saudável. A evidência disponível respalda a teoria de que a suplementação de cálcio reduz o risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia, preenchendo uma lacuna nutricional em ingestão de cálcio; a suplementação de cálcio não atua como um agente terapêutico. Em algumas populações, os obstáculos ao aumento da ingestão alimentar de cálcio podem ser maiores do que aqueles que impedem o suprimento de suplementação de cálcio para mulheres grávidas. O grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que determinar a ingestão alimentar de cálcio em nível individual é uma tarefa complexa. Neste contexto, o grupo de trabalho que elabora as diretrizes direcionou esta recomendação a populações que vivem em zonas geográficas nas quais se observa comumente a baixa ingestão alimentar de cálcio.
- c. As mulheres são consideradas em situação de alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia caso apresentem um ou mais fatores de risco como os descritos a seguir: pré-eclâmpsia anterior, diabetes, hipertensão crônica, doença renal, doença autoimune e gestações múltiplas. Esta não é uma lista completa, mas pode ser adaptada/complementada com base na epidemiologia local de pré-eclâmpsia.
- d. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que em populações com ingestão adequada de cálcio, a suplementação adicional de cálcio não melhora os resultados relacionados à pré-eclâmpsia e aos distúrbios hipertensivos da gravidez.
- e. O grupo também considerou a questão da interação entre suplementos de ferro e suplementos de cálcio. Nesta matéria, o grupo registrou que a administração concomitante dos dois deveria ser evitada. Idealmente, os dois suplementos devem ser administrados com várias horas de intervalo (por exemplo, de manhã e à noite). Em matéria de tempo de iniciação da suplementação de cálcio, na maioria dos ensaios incluídos na revisão Cochrane, ela foi iniciada por volta das 20 semanas de gestação.
- f. Dúvidas adicionais relacionadas ao cálcio e outras complicações relacionadas à gravidez serão abordadas pelo Grupo assessor de especialistas para a orientação em matéria de nutrição (NUGAG) da OMS.

Observação

Um participante do grupo de desenvolvimento de diretrizes (Dr. Peter von Dadelszen) desejou registrar sua discordância quanto à recomendação acima. Ele acreditava que, enquanto a evidência atual respalda a opinião de que a suplementação de cálcio em mulheres de populações com baixa ingestão de cálcio reduz o risco de diagnóstico de pré-eclâmpsia, nessas mulheres o cálcio pode funcionar como agente anti-hipertensivo, reduzindo a incidência da hipertensão e, conseqüentemente, o diagnóstico de “pré-eclâmpsia” (isto é, hipertensão proteinúrica na gravidez). Em outras palavras, o Dr. Peter von Dadelszen estava preocupado com o fato de a suplementação de cálcio poder mascarar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Ele também estava preocupado

com a possibilidade de o efeito anti-hipertensivo do cálcio não reduzir a incidência de complicações da pré-eclâmpsia caso a “proteinúria pesada” seja excluída do diagnóstico de “pré-eclâmpsia grave”.

Suplementação de vitamina D

Uma revisão sistemática Cochrane de 6 ECRs envolvendo um total de 1023 mulheres investigou os efeitos nos resultados da gravidez da suplementação exclusiva de vitamina D ou em combinação com outras vitaminas e minerais, incluindo cálcio, para mulheres durante a gestação (13). Cinco ensaios envolvendo 623 mulheres compararam os efeitos só da vitamina D versus nenhuma suplementação/placebo e um ensaio envolvendo 400 mulheres comparou os efeitos de vitamina D e cálcio versus nenhuma suplementação. A dose de vitamina D usada na suplementação cotidiana diária variou entre 800 IU e 1200 IU. Um ensaio forneceu 800 IU, três ensaios usaram uma dose de regime de 1000 IU e um ensaio usou 1200 IU diárias. Apenas um ensaio (400 mulheres) mencionou a pré-eclâmpsia: as mulheres que receberam 1200 IU de vitamina D juntamente com 375 mg de cálcio elementar por dia tinham tanta probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia quanto as mulheres que não receberam nenhuma suplementação (RR 0,67; 95% IC 0,33–1,35). Em termos de outras condições, não foram verificadas quaisquer diferenças significativas entre os grupos em termos de efeitos colaterais/síndrome nefrítica (um ensaio, 400 mulheres; RR 0,17, 95% IC 0,01–4,06); natimortalidade (um ensaio, 400 mulheres; RR 0,17, 95% IC 0,01–4,06) ou mortes neonatais (um ensaio, 400 mulheres; RR 0,17 95% IC 0,01–4,06) em mulheres que receberam suplementos de vitamina D em comparação com nenhum tratamento ou placebo. Nenhum estudo mencionou a morte materna, a internação em unidade de terapia intensiva neonatal /berçário especial ou pontuação de Apgar (EB Tabela 8).

Recomendação

5. A suplementação de vitamina D durante a gravidez não é recomendada para prevenir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações.
 - (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação forte.)

Comentário

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que vários estudos ainda estavam em andamento sobre este tópico, o que poderá alterar a base da evidência no futuro. O grupo estava preocupado com a evidência limitada quanto à segurança da suplementação de vitamina D durante a gravidez e, por isso, criou uma recomendação forte contra o uso da suplementação de vitamina D para prevenir a pré-eclâmpsia durante a gravidez.

Antioxidantes para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações

A evidência relacionada aos efeitos diferenciais dos antioxidantes na prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações foi extraída de uma revisão sistemática Cochrane de 15 ECRs envolvendo um total de 22.359 mulheres (14). A maioria dos ensaios havia comparado uma ou mais vitaminas, especialmente regimes combinados de vitaminas C e E, com placebo. Quando os antioxidantes foram comparados com placebo, não foram observadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas nos resultados finais críticos (e substitutos) maternos de pré-eclâmpsia (15 ensaios, 20.748 mulheres; RR 0,94, 95% IC 0,82–1,07), pré-eclâmpsia grave (seis ensaios, 16.341 mulheres; RR 1,01, 95% IC 0,85–1,19), morte materna (oito ensaios, 19.586 mulheres; RR 0,60, 95% IC 0,14–2,51), morbidade materna grave (três ensaios, 4523 mulheres; RR 1,22, 95% IC 0,39–3,81), hipertensão gestacional (10 ensaios, 1028 mulheres; RR 1,02, 95% IC 0,85–1,23) e hipertensão grave (quatro ensaios, 7990 mulheres; RR 1,02, 95% IC 0,80–1,31). Houve um aumento da relação do risco devido ao uso de medicação anti-hipertensiva por via intravenosa em mulheres que tomaram antioxidantes comparados com placebo (um ensaio, 2395 mulheres; RR 1,94, 95% IC 1,07–3,53). Não foram reveladas quaisquer diferenças estatisticamente significativas relativas aos resultados finais críticos (e substitutos) abordados nos ensaios: qualquer morte de bebê (oito ensaios, 19.782 mulheres; RR 0,97, 95% IC 0,82–1,13); internação no berçário de cuidados especiais (quatro ensaios, 14.926 mulheres; RR 1,02, 95% IC 0,95–1,10); e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (dois ensaios, 3492 mulheres; RR 1,25, 95% IC 0,79–2,00).

A consideração de vários níveis de risco de desenvolver pré-eclâmpsia em idade gestacional no momento da inscrição nos estudos relativos a esses resultados finais não revelou quaisquer efeitos benéficos dos antioxidantes comparados ao placebo (EB Tabela 9).

Recomendação

6. A suplementação individual ou combinada de vitamina C e vitamina E durante a gravidez não é recomendada para prevenir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas complicações.

- (Evidência de alta qualidade. Recomendação forte.)

Agentes antiplaquetários para a prevenção da pré-eclâmpsia

A evidência relacionada aos efeitos dos agentes antiplaquetários, como a aspirina e o dipiridamol, quando usados para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações surgiram de uma revisão sistemática Cochrane de 60 ECRs envolvendo 37.720 mulheres (15). A maioria dos ensaios foi relativamente pequena e somente nove recrutaram 1000 ou mais mulheres. As participantes eram mulheres grávidas consideradas em situação de risco moderado ou alto de desenvolver pré-eclâmpsia. As mulheres eram consideradas em situação de risco se elas fossem normotensas ou tivessem hipertensão crônica, além de um ou mais fatores de risco a seguir: pré-eclâmpsia grave anterior, diabetes, hipertensão crônica, A evidência relacionada aos efeitos dos agentes antiplaquetários, como a aspirina e o dipiridamol, quando usados para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações surgiram de uma revisão sistemática Cochrane de 60 ECRs envolvendo 37.720 mulheres (15). A maioria dos ensaios foi relativamente pequena e somente nove recrutaram 1000 ou mais mulheres. As participantes eram mulheres grávidas consideradas em situação de risco moderado ou alto de desenvolver pré-eclâmpsia. As mulheres eram consideradas em situação de risco se elas fossem normotensas ou tivessem hipertensão crônica, além de um ou mais fatores de risco a seguir: pré-eclâmpsia grave anterior, diabetes, hipertensão crônica, doença renal ou doença autoimune. As que se encontravam em situação de risco moderado eram

aquelas que apresentavam outros fatores de risco conhecidos para a pré-eclâmpsia, em especial, primigravidez. Somente a aspirina foi comparada com placebo ou nenhum tratamento na maioria dos ensaios.

Agentes antiplaquetários versus placebo ou nenhum antiplaquetário para a prevenção primária

Quando algum agente antiplaquetário, independentemente da dose, duração da terapia e tempo de iniciação do tratamento, foi comparado com placebo em mulheres com pressão arterial normal no momento da inscrição no ensaio, não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa no risco de hipertensão gestacional (33 ensaios, 20.701 mulheres; RR 0,95, 95% IC 0,88–1,03). A conclusão permanece consistente para mulheres com risco moderado de pré-eclâmpsia, ao passo que para aquelas com alto risco o uso de agentes antiplaquetários foi associado a uma redução significativa do risco de hipertensão gestacional (risco moderado: 22 ensaios, 19.863 mulheres; RR 1,00, 95% IC 0,92–1,08; alto risco: 12 ensaios, 838 mulheres; RR 0,54, 95% IC 0,41–0,70). No geral, foi observado um aumento estatisticamente significativo da relação de risco da síndrome HELLP entre mulheres que receberam suplementação de cálcio comparada com placebo (dois ensaios, 44 mulheres; RR 0,82, 95% IC 0,76–0,89). A redução do risco permanece regular nos grupos de risco de pré-eclâmpsia, embora fosse mais evidente entre as mulheres de alto risco (risco moderado: 26 ensaios, 28.629 mulheres; RR 0,86, 95% IC 0,78–0,94; alto risco: 18 ensaios, 4121 mulheres; RR 0,75, 95% IC 0,66–0,85).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de comparação com relação a quaisquer outros resultados finais críticos (e substitutos) abordados nos ensaios: eclâmpsia (nove ensaios, 22.584 mulheres; RR 0,94, 95% IC 0,59–1,48); morte materna (três ensaios, 12.709 mulheres; RR 2,57, 95% IC 0,39–17,06); descolamento prematuro da placenta (16 ensaios, 24.982 mulheres; RR 1,10, 95% IC 0,89–1,37); morte perinatal (15 ensaios, 16.550 mulheres; RR 0,89, 95% IC 0,74–1,08); e internação na unidade de cuidados especiais para bebês (15 ensaios, 28.298 mulheres; RR 0,95, 95% IC 0,90–1,01)

Em ensaios cuja idade gestacional no momento do recrutamento foi especificada, as conclusões referidas anteriormente foram coerentes entre mulheres que começaram o tratamento antes e após as 20 semanas de gravidez para a hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta. Quanto à morte fetal, neonatal ou infantil, o uso de agentes antiplaquetários foi associado à redução estatisticamente significativa do risco entre mulheres que começaram o tratamento antes das 20 semanas, embora a redução do risco permanecesse estatisticamente insignificante para aquelas que iniciaram o tratamento após as 20 semanas (<20 semanas: 19 ensaios, 17.666 mulheres; RR 0,82, 95% IC 0,69–0,98; >20 semanas: 19 ensaios, 11.057 mulheres; RR 0,91, 95% IC 0,73– 1,13 (EB Tabela 11).

Os efeitos do tratamento dos agentes antiplaquetários comparados com placebo foram avaliados em três categorias de dose [dose baixa de aspirina (ácido acetilsalicílico): 75 mg/dia ou inferior; dose mais alta de aspirina: mais de 75 mg/dia; e aspirina mais de 75 mg/dia + dipiridamol] para os seguintes resultados finais críticos (ou substitutos): hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e fetal, e morte neonatal e infantil. Embora não tenha sido demonstrado qualquer efeito estatisticamente significativo com aspirina de dose baixa, as doses mais altas de aspirina e mais do que 75 mg/dia de aspirina mais dipiridamol foram associados à redução estatisticamente significativa do risco de hipertensão gestacional. O efeito de redução do risco do agente antiplaquetário comparado com placebo para a pré-eclâmpsia foi regular nas três categorias de dosagem e tem tendência a aumentar com o aumento da dose (redução de 12% com 75 mg/d de aspirina ou inferior até redução de 70% com mais de 75 mg/dia de aspirina + dipiridamol). Foi observado um padrão semelhante para a morte fetal, neonatal ou infantil nas três categorias de dosagem. Não foi demonstrado qualquer efeito estatisticamente significativo em nenhuma das categorias de dosagem para o descolamento prematuro da placenta (EB Tabela 12).

Agentes antiplaquetários versus placebo ou nenhum antiplaquetário para a prevenção primária

A comparação de qualquer agente antiplaquetário com placebo em mulheres com hipertensão gestacional no momento da inscrição no ensaio revelou uma redução estatisticamente significativa dos riscos de pré-eclâmpsia (cinco ensaios, 1643 mulheres; RR 0,60, 95% IC 0,45–0,78) e pré-eclâmpsia grave (um ensaio, 94 mulheres; RR 0,33, 95% IC 0,14–0,75). Não foram observadas diferenças estatísticas para quaisquer outros resultados finais críticos (ou substitutos) abordados: eclâmpsia (três ensaios, 354 mulheres; RR 0,25, 95% IC 0,03–2,24); descolamento prematuro da placenta (um ensaio, 94 mulheres; RR 0,35, 95% IC 0,01–8,32); morte fetal, neonatal e infantil (quatro ensaios, 1728 mulheres; RR 1,02, 95% IC 0,72–1,45); e internação na unidade de cuidados especiais para bebês (um ensaio, 94 mulheres; RR 0,52, 95% IC 0,05– 5,56) A maioria dos ensaios que forneceram esses resultados finais era pequena e com risco moderado de viés, gerando, por isso, evidência de qualidade baixa ou muito baixa (EB Tabela 13).

Recomendações

7. Recomenda-se uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (aspirina, 75 mg/dia) para a prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres que têm risco elevado de desenvolver a condição.
 - (Evidência de qualidade moderada. Recomendação forte.)
8. Uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (aspirina, 75 mg/dia) para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações relacionadas deve ser iniciada antes das 20 semanas de gravidez.
 - (Evidência de baixa qualidade. Recomendação fraca.)

Comentários

- a. As mulheres são consideradas em situação de alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia caso apresentem um ou mais fatores de risco como os descritos a seguir: pré-eclâmpsia anterior, diabetes, hipertensão crônica, doença renal, doença autoimune e gestações múltiplas. Esta não é uma lista completa, mas pode ser

adaptada/complementada com base na epidemiologia local de pré-eclâmpsia.

- b. O grupo de desenvolvimento de diretrizes reconheceu que em situações nas quais não estão disponíveis comprimidos de aspirina de 75 mg, deverá ser usada a dose disponível mais aproximada de 75 mg.
- c. Enquanto a baixa dose de aspirina revelou ser benéfica em mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia, há uma escassez de evidências que sugiram que qualquer subconjunto de mulheres dentro do grupo de alto risco se beneficiariam da terapia com aspirina.
- d. O grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que pode ser apropriado iniciar a administração de agentes antiplaquetários antes das 20 semanas de gestação, e, se possível, desde as 12 semanas de gestação.

Fármacos anti-hipertensivos e diuréticos

Tratamento com fármacos anti-hipertensivos para a hipertensão leve a moderada durante a gravidez.

Uma revisão sistemática Cochrane de 46 ECRs, envolvendo um total de 4282 mulheres, avaliou os potenciais benefícios, riscos e efeitos colaterais do tratamento com fármacos anti-hipertensivos para mulheres com hipertensão leve a moderada na gravidez (16). Os ensaios compararam os fármacos anti-hipertensivos com placebo (28 ensaios, 3200 mulheres) ou outro fármaco anti-hipertensivo (19 ensaios, 1282 mulheres). Trinta e quatro desses ensaios (3480 mulheres) foram realizados em países de alta renda e os outros em países de baixa e média renda. Os ensaios foram relativamente pequenos, com um total de 300 mulheres. A classe de fármacos anti-hipertensivos avaliada incluía agonistas alfa, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, vasodilatadores, cetanserina e trinitroglicerina. Todos eles, menos a trinitroglicerina, foram administrados oralmente nos ensaios. Na maioria dos ensaios, a hipertensão leve a moderada foi definida como pressão arterial diastólica de 90 mm Hg ou mais, mas não superior a 110 mm H.

Qualquer fármaco anti-hipertensivo versus placebo ou nenhum anti-hipertensivo

A comparação de qualquer fármaco anti-hipertensivo com placebo ou nenhum fármaco anti-hipertensivo não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas na relação global de risco relativamente aos resultados finais críticos (e substitutos) de pré-eclâmpsia (22 ensaios, 2702 mulheres; RR 0,97, 95% IC 0,83–1,13), pré-eclâmpsia grave (dois ensaios, 267 mulheres; RR 0,61, 95% IC 0,25–1,48), eclâmpsia (cinco ensaios, 578 mulheres; RR 0,34, 95% IC 0,01–8,15), síndrome de HELLP (um ensaio, 197 mulheres; RR 2,02, 95% IC 0,38–10,78), edema pulmonar (um ensaio, 176 mulheres; RR 5,23, 95% IC 0,25–107,39), morte materna (quatro ensaios, 376 mulheres; RR 2,85, 95% IC 0,30–27,00), morte perinatal (20 ensaios, 2382 mulheres; RR 0,96, 95% IC 0,60–1,54) e internação na unidade de cuidados especiais para bebês (oito ensaios, 1321 mulheres; RR 1,11, 95% IC 0,93–1,32). Os eventos adversos maternos, conforme refletidos pela interrupção ou mudança de fármacos devido aos efeitos colaterais, foram significativamente mais comuns entre as mulheres tratadas com um fármaco anti-hipertensivo em comparação com aquelas que receberam placebo (15 ensaios, 1403 mulheres; RR 2,59, 95% IC 1,33–5,04) (EB Tabela 14).

Para resultados finais críticos de pré-eclâmpsia, a falta de benefícios no uso de fármacos anti-hipertensivos em vez de placebo foi regular em todos os tipos de distúrbios hipertensivos (somente a hipertensão, hipertensão mais proteinúria ou hipertensão crônica). Quatro pequenos ensaios envolvendo 725 mulheres que receberam bloqueadores do canal de cálcio revelaram um aumento na relação do risco de pré-eclâmpsia (RR 1,40, 95% IC 1,06–1,86), enquanto oito ensaios envolvendo 883 mulheres tratadas com betabloqueadores revelaram uma diminuição estatisticamente significativa na relação do risco de pré-eclâmpsia (RR 0,73, 95% IC 0,57–0,94). Para o resultado final substituto do total de morte fetal ou neonatal (incluindo aborto), a semelhança entre os dois grupos de comparação foi coerente em todos os tipos de distúrbios hipertensivos e idade gestacional no momento da inscrição no ensaio (EB Tabela 15).

Qualquer fármaco anti-hipertensivo versus metildopa

Quando um fármaco anti-hipertensivo (essencialmente betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e/ou cetanserina) foi comparado com metildopa, não foram observadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas relativas aos resultados finais críticos (ou substitutos) abordados: pré-eclâmpsia (nove ensaios, 804 mulheres; RR 0,81, 95% IC 0, 57–1,16); total de mortes fetais e neonatais (17 ensaios, 1130 mulheres; RR 0,67, 95% IC 0,37–1,21); internação na unidade de cuidados especiais para bebês (três ensaios, 379 mulheres; RR 0,94, 95% IC 0,68–1,29); e eventos colaterais maternos (quatro ensaios, 272 mulheres; RR 2,80, 95% IC 0,12–67,91) (EB Tabela 16).

Qualquer fármaco anti-hipertensivo versus bloqueadores do canal de cálcio

A comparação de qualquer fármaco anti-hipertensivo (essencialmente betabloqueadores e trinitroglicerina) com bloqueadores do canal de cálcio revelou semelhanças nos riscos globais para os resultados finais críticos (ou substitutos) abordados: pré-eclâmpsia (dois ensaios, 128 mulheres; RR 2,15, 95% IC 0,73–6,38); síndrome de HELLP (um ensaio, 100 mulheres; RR 1,50, 95% IC 0,26–8,60); total de mortes fetais e neonatais, incluindo o aborto (dois ensaios, 136 mulheres; RR 1,00, 95% IC 0,06–15,55); internação na unidade de cuidados especiais para bebês (um ensaio, 99 mulheres; RR 1,47, 95% IC 0,44–4,89); e eventos adversos maternos (dois ensaios, 136 mulheres; RR 2,60, 95% IC 0,13–50,25) (EB Tabela 17).

Tratamento com fármacos anti-hipertensivos para a hipertensão grave durante a gravidez

A evidência relacionada aos efeitos diferenciais de vários fármacos anti-hipertensivos, quando usados para o tratamento da pressão arterial muito alta na gravidez, surgiu de uma revisão sistemática Cochrane atualizada de 29 ECR envolvendo 3351 mulheres (17). A maioria dos ensaios foi relativamente pequena e somente nove recrutaram 100 ou mais mulheres. A maioria das participantes recrutadas para os ensaios tinha pressão arterial diastólica de 100 mmHg ou superior no momento da inscrição no ensaio. Os fármacos anti-hipertensivos investigados nesses ensaios foram hidralazina, bloqueadores do canal de cálcio

(nifedipina, nimodipina, nicardipina e isradipina), labetalol, metildopa, diazóxido, prostaciclina, cetanserina, urapidil, sulfato de magnésio, prazosina e isossorbida. A hidralazina foi comparada com outro fármaco em 5 das 13 comparações na revisão. Ocorreram variações consideráveis entre os estudos quanto às dosagens de fármacos anti-hipertensivos.

Labetalol versus hidralazina

Quando o labetalol foi comparado com a hidralazina em mulheres com pressão arterial muito alta, não foram observadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos resultados finais críticos (ou substitutos) abordados nos ensaios: pressão arterial alta persistente (dois ensaios, 217 mulheres; RR 1,58, 95% IC 0,66–3,77); edema pulmonar materno (um ensaio, 197 mulheres; RR 3,03, 95% IC 0,12–73,49); síndrome HELLP (um ensaio, 197 mulheres; RR 1,01, 95% IC 0,15–7,03); oligúria (um ensaio, 197 mulheres; RR 0,51, 95% IC 0,09–2,69); morte fetal ou neonatal (quatro ensaios, 274 mulheres; RR 0,75, 95% IC 0,17–3,21); pontuação de Apgar <7 no 5º minuto (dois ensaios, 224 mulheres; RR 0,81, 95% IC 0,25–2,61); e hipotensão (três ensaios, 247 mulheres; RR 0,20, 95% IC 0,10–4,15). Não foi registrado qualquer evento em ambas as frentes dos estudos que mencionasse a eclâmpsia, morte materna e coagulação intravascular disseminada. Os ensaios que forneceram estes resultados tinham um risco moderado de viés, amostras de tamanho relativamente pequeno e eventos muito escassos, gerando evidências de qualidade geralmente muito baixa para os resultados finais críticos (EB Tabela 18).

Bloqueadores do canal de cálcio versus hidralazina

Comparados com a hidralazina, os bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina e isradipina) revelaram uma redução estatisticamente significativa do risco de pressão arterial alta persistente (cinco ensaios, 263 mulheres; RR 0,33, 95% IC 0,15–0,70). Não foram observadas diferenças estatísticas para quaisquer outros resultados finais críticos (ou substitutos) abordados: episódio(s) posterior(es) de pressão arterial muito alta (dois ensaios, 163 mulheres; RR 0,85, 95% IC 0,65–1,11); morte fetal ou neonatal (quatro ensaios, 161 mulheres; RR 1,36, 95% IC 0,42–4,41); pressão arterial

baixa para a mulher (três ensaios, 199 mulheres; RR 2,83, 95% IC 0,12–64,89); e efeitos colaterais para a mulher (quatro ensaios, 236 mulheres; RR 0,79, 95% IC 0,50–1,24). A maioria dos ensaios que forneceram esses resultados finais críticos era pequena e com risco moderado ou alto de viés, gerando, por isso, uma evidência de qualidade muito baixa dos resultados finais (EB Tabela 19).

Prostaciclina versus hidralazina

Um ensaio (47 mulheres) comparando a prostaciclina com a hidralazina não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de comparação para os resultados finais críticos abordados: pressão arterial alta persistente (RR 0,23, 95% IC 0,01–4,47); morte neonatal (RR 1,14, 95% IC 0,08–17,11); e efeitos colaterais para a mulher (RR 1,14, 95% IC 0,08–17,11). Esse ensaio tinha risco moderado de viés e produziu estimativas geralmente imprecisas devido ao tamanho de amostra muito pequeno e poucos eventos (EB Tabela 20).

Cetanserina versus hidralazina

Comparada com a hidralazina, a cetanserina tinha mais possibilidades de ser associada à pressão arterial alta persistente (três ensaios, 180 mulheres; RR 4,79, 95% IC 1,95–11,73), mas com menos efeitos colaterais para a mulher (três ensaios, 120 mulheres; RR 0,32, 95% IC 0,19–0,53). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos efeitos dos dois fármacos com relação a outros resultados finais críticos (e substitutos) abordados: eclâmpsia (dois ensaios, 64 mulheres; RR 0,60, 95% IC 0,08–4,24); morbidade materna grave (um ensaio, 56 mulheres; RR 0,32, 95% IC 0,09–1,12); morte materna (dois ensaios, 124 mulheres; RR 0,32, 95% IC 0,03–2,96); morte perinatal (dois ensaios, 116 mulheres; RR 0,27, 95% IC 0,05–1,64); e hipotensão (dois ensaios, 76 mulheres; RR 0,26, 95% IC 0,07–1,03) (EB Tabela 21).

Urapidil versus hidralazina

Dois ensaios pequenos (59 mulheres) compararam o urapidil e a hidralazina. Não foram encontradas diferenças entre os grupos de comparação para os resultados finais críticos abordados: pressão arterial alta persistente (dois ensaios, 59 mulheres;

RR 1,38, 95% IC 0,06–31,14); morte neonatal (dois ensaios, 59 mulheres; RR 0,66, 95% IC 0,08–5,25); hipotensão (um ensaio, 33 mulheres; RR 0,22, 95% IC 0,02–2,13); e efeitos colaterais para a mulher (dois ensaios, 59 mulheres; RR 0,59, 95% IC 0,10–3,58). Não foi registrado qualquer caso de eclâmpsia em nenhuma das frentes de ambos os ensaios. O risco moderado de viés nos ensaios que fornecem esses resultados, além do tamanho de amostra muito pequeno e poucos eventos, gerou evidência de qualidade muito baixa para os resultados finais críticos (EB Tabela 22).

Labetalol versus bloqueadores do canal de cálcio

Dois ensaios pequenos (80 mulheres), que compararam o labetalol com os bloqueadores do canal de cálcio, não revelaram diferenças estatísticas entre os dois fármacos para qualquer um dos resultados finais críticos: eclâmpsia (um ensaio, 20 mulheres, RR 0,20, 95% IC 0,01–3,70); pressão arterial alta persistente (um ensaio, 60 mulheres; RR 1,22, 95% IC 0,59–2,51); e efeitos colaterais específicos, como náuseas e/ou vômitos (um ensaio, 60 mulheres; RR 1,00, 95% IC 0,07–15,26); e palpitações (um ensaio, 60 mulheres; RR 0,14, 95% IC 0,01–2,65). Não foi registrado qualquer caso de hipotensão em nenhuma das duas frentes dos ensaios (EB Tabela 23).

Labetalol versus metildopa

Um pequeno ensaio (72 mulheres) comparando o labetalol com a metildopa não revelou diferenças estatísticas entre os dois fármacos para qualquer um dos resultados finais críticos abordados: pressão arterial alta persistente (RR 1,19, 95% IC 0,74–1,94); morte neonatal (RR 4,49, 95% IC 0,22–90,30); total de mortes neonatais e de natimortalidade (RR 4,49, 95% IC 0,22–90,30); internação na unidade de cuidados especiais para bebês (RR 1,06, 95% IC 0,66–1,71); e efeitos colaterais resultantes em mudança de fármacos (RR 8,08, 95% IC 0,45–144,73). O ensaio que forneceu estes resultados tinha risco moderado de viés e poucos eventos, produzindo, em geral, evidência de qualidade muito baixa para os resultados finais críticos registrados (EB Tabela 24).

Labetalol versus diazóxido

Um pequeno ensaio (90 mulheres) revelou que o labetalol tinha menos probabilidade de causar hipotensão, exigindo tratamento em comparação com o diazóxido, embora o intervalo de confiança fosse o caso limite para obter significância estatística (RR 0,06, 95% IC 0,00–0,99). Não foram observadas diferenças estatísticas relativas aos outros resultados finais críticos abordados: pressão arterial alta persistente (RR 0,50, 95% IC 0,13–1,88); e mortes perinatais (RR 0,14, 95% IC 0,01–2,69) (EB Tabela 25).

Nitratos versus sulfato de magnésio

Um pequeno ensaio (36 mulheres) comparando isossorbida com sulfato de magnésio não registrou qualquer caso de eclâmpsia em associação a um fármaco ou outro e não revelou diferenças estatisticamente significativas entre eles para o resultado final substituto da pressão arterial alta persistente (RR 0,14, 95% IC 0,01–2,58) (EB Tabela 26).

Nimodipina versus sulfato de magnésio

Comparada com o sulfato de magnésio, a nimodipina tinha mais probabilidade estatisticamente significativa de estar associada à eclâmpsia (dois ensaios, 1683 mulheres; RR 2,24, 95% IC 1,06–4,73), no entanto, havia menos risco de pressão arterial alta persistente (um ensaio, 1650 mulheres; RR 0,84, 95% IC 0,76–0,93) e rubor como efeito colateral (um ensaio, 1650 mulheres; RR 0,22, 95% IC 0,12–0,40). Não foram observadas diferenças estatísticas para quaisquer outros resultados finais críticos (ou substitutos) abordados: coagulopatia (um ensaio, 1650 mulheres; RR 1,69, 95% IC 0,41–7,05); oligúria (um ensaio, 1650 mulheres; RR 0,87, 95% IC 0,59–1,26); e hipotensão (um ensaio com 1650 mulheres; RR 0,72, 95% IC 0,23–2,27). A qualidade da evidência para estes resultados finais varia entre qualidade baixa e muito baixa, principalmente porque o estudo principal (1650 mulheres) indicava um alto risco de viés (EB Tabela 27).

Nifedipina versus clorpromazina

Um pequeno ensaio (60 mulheres) comparando nifedipina e clorpromazina não revelou diferenças estatisticamente significativas para os resultados

finais críticos (e substitutos) abordados: eclâmpsia (55 mulheres; RR 2,52, 95% IC 0,11–59,18), pressão arterial alta persistente (60 mulheres; RR 0,09, 95% IC 0,01–1,57) (EB Tabela 28).

Nifedipina versus prazosina

Um ensaio (150 mulheres) comparando nifedipina e prazosina não revelou diferenças estatisticamente significativas relativas a qualquer um dos resultados finais críticos (ou substitutos) abordados: síndrome de HELLP (um ensaio, 145 mulheres; RR 1,15, 95% IC 0,37–3,60); insuficiência renal (um ensaio, 145 mulheres; RR 0,48, 95% IC 0,04–5,17); edema pulmonar (um ensaio, 145 mulheres; RR 0,19, 95% IC 0,02–1,60); internação na unidade de terapia intensiva (um ensaio, 145 mulheres; RR 0,32, 95% IC 0,01–7,73); natimorto (um ensaio, 149 mulheres; RR 0,46, 95% IC 0,18–1,13); e internação na unidade de cuidados especiais para bebês (um ensaio, 130 mulheres; RR 0,78, 95% IC 0,49–1,23). Não foi registrado qualquer caso de eclâmpsia em nenhuma das frentes do ensaio. Este ensaio tinha risco moderado de viés, poucos eventos além de seu tamanho de amostra pequeno, produzindo, em geral, evidência de qualidade muito baixa para os resultados finais críticos (e substitutos) (EB Tabela 29).

Nitroglicerina versus nifedipina

Um pequeno ensaio (32 mulheres) comparou a nitroglicerina administrada como infusão com a nifedipina sublingual. O risco de resultados finais críticos (e substitutos) abordados foi semelhante para ambos os fármacos: Apgar <8 no 5º minuto (RR 3,00, 95% IC 0,13–68,57); e efeitos colaterais específicos, como rubor (RR 0,67, 95% IC 0,23–1,92), dor de cabeça (RR 1,50, 95% IC 0,29–7,81) e palpitações (RR 0,33, 95% IC 0,01–7,62). Não foi registrado qualquer caso de morte materna ou perinatal no ensaio. Embora esse ensaio tivesse pouco ou nenhum risco de viés, um tamanho de amostra muito pequeno e poucos eventos produziram evidência de qualidade baixa, em geral, para os resultados finais críticos registrados (EB Tabela 30).

Resumindo, a análise da evidência relacionada com as múltiplas comparações dos fármacos anti-hipertensivos durante a gravidez é complicada

devido à sua qualidade baixa, a qual se deve primariamente às pequenas amostras usadas nos ensaios, aos eventos raros como resultados finais e variações nos regimes dos fármacos administrados. A hidralazina é o fármaco mais estudado, embora quando comparada com os bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina e isradipina) estes foram associados à grande redução do risco de pressão arterial alta persistente.

Diuréticos para prevenir a pré-eclâmpsia

A evidência relacionada aos efeitos dos diuréticos na prevenção da pré-eclâmpsia surgiu de uma revisão sistemática Cochrane sobre cinco ECRs envolvendo 1836 mulheres nos EUA (18). Foram recrutadas mulheres primíparas e mulheres multíparas com gestações do primeiro ao terceiro trimestre para os ensaios clínicos. Dois ensaios clínicos (347 mulheres) recrutaram apenas mulheres com pressão arterial normal, um ensaio clínico (20 mulheres) recrutou apenas aquelas com hipertensão crônica, enquanto os outros dois ensaios (1658 mulheres) não apresentaram quaisquer dados sobre o status da pressão arterial no momento da inscrição no ensaio. Em todos os ensaios, os diuréticos tiazídicos foram comparados com placebo ou nenhum tratamento.

Quando os diuréticos foram comparados com placebo ou nenhum tratamento, não foram verificadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas nos resultados finais críticos (ou substitutos): hipertensão recente ou agravamento da mesma (dois ensaios clínicos, 1475 mulheres; RR 0,85, 95% IC 0,68–1,08), pré-eclâmpsia (quatro ensaios clínicos, 1391 mulheres; RR 0,68, 95% IC 0,45–1,03), pré-eclâmpsia grave (sois ensaios clínicos, 1297 mulheres; RR 1,56, 95% IC 0,26–9,17), uso de fármacos anti-hipertensivos (um ensaio clínico, 20 mulheres; RR 2,00, 95% IC 0,21–18,69), eventos adversos (dois ensaios, 1217 mulheres; RR 1,85, 95% IC 0,81–4,22), morte perinatal (cinco ensaios clínicos, 1836 mulheres; RR 0,72, 95% IC 0,40–1,27) e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (um ensaio clínico, 20 mulheres; RR 3,00, 95% IC 0,14–65,90). Não houve casos de eclâmpsia em ambas as frentes de intervenção e de controle de um ensaio clínico que a relatou como uma medida de resultado final. Todos os ensaios que forneceram esta evidência

tinham um risco moderado de viés, amostras de tamanho relativamente pequeno e eventos muito escassos, resultando em evidência de qualidade geralmente baixa para os resultados finais críticos (EB Tabela 31).

Recomendações

9. As mulheres com hipertensão grave durante a gravidez devem receber tratamento com fármacos anti-hipertensivos.
 - (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação forte.)
10. A escolha e a via de administração de um fármaco anti-hipertensivo para tratar a hipertensão grave durante a gravidez, em detrimento de outros, devem ser baseadas na experiência do clínico na prescrição desse fármaco em particular, seus custos e disponibilidade local.
 - (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação fraca.)
11. Diuréticos, particularmente as tiazidas, não são recomendados para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações.
 - (Evidência de baixa qualidade. Recomendação forte.)

Comentários

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que há ausência de incerteza clínica quanto ao benefício do tratamento da hipertensão grave durante a gravidez. Esta recomendação foi feita com base na opinião de especialistas; o grupo considerou que a maioria das mortes maternas relacionadas aos distúrbios hipertensivos está associada às complicações da pressão arterial alta grave descontrolada. Com base nisso, o grupo de desenvolvimento de diretrizes concordou que o tratamento anti-hipertensivo deve ser recomendado em todos os casos de hipertensão aguda grave.
- b. Com relação ao tratamento da hipertensão leve/moderada na pré-eclâmpsia, foi conduzida uma revisão formal da evidência. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou a evidência disponível como controversa,

pois há potenciais benefícios e prejuízos associados às duas linhas de ação. O grupo tinha conhecimento dos ensaios clínicos em andamento, os quais poderão fornecer dados concretos em um futuro próximo para orientação. Desse modo, os membros do grupo decidiram não emitir uma recomendação sobre o tratamento da hipertensão leve/moderada até que mais evidências estejam disponíveis.

- c. Em termos da escolha e via de administração de um fármaco anti-hipertensivo para tratar a hipertensão grave durante a gravidez, o grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que não somente a base da evidência para esta recomendação é limitada, como também alguns fármacos anti-hipertensivos poderão não ser opções viáveis em muitas situações. O grupo reconheceu que a hidralazina, a alfa-metildopa, os betabloqueadores (incluindo o labetalol) e a nifedipina têm sido usados extensivamente e, por isso, esses agentes seriam escolhas razoáveis até que mais evidência fique disponível. O grupo registrou que não houve qualquer evidência que sugerisse que a nifedipina provoca reações adversas com o sulfato de magnésio. Além disso, o grupo considerou que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e nitroprussiato deve ser evitado por preocupações com a segurança.
- d. Ao não recomendar diuréticos, particularmente as tiazidas, para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações, o grupo registrou que essa recomendação somente se aplica a mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia e que não estejam atualmente sob tratamento com diuréticos. Ela não é aplicável ao uso de diuréticos para indicações não relacionadas à pré-eclâmpsia.

Sulfato de magnésio para a prevenção e tratamento da eclâmpsia

Prevenção da pré-eclâmpsia

Uma revisão sistemática Cochrane de 15 ECR investigou os efeitos relativos do sulfato de magnésio e de outros anticonvulsivantes quando usados para a prevenção da eclâmpsia

(19). Comparações destacadas nesta revisão foram entre o sulfato de magnésio e o placebo ou nenhuns anticonvulsivantes (seis ensaios, 11.444 mulheres); fenitoína (quatro ensaios, 2345 mulheres); diazepam (dois ensaios, 66 mulheres); e nimodipina (um ensaio, 1750 mulheres). Um pequeno ensaio clínico (36 mulheres) comparou sulfato de magnésio com isossorbida e outro ensaio clínico (33 mulheres) comparou cloreto de magnésio com metildopa.

Sulfato de magnésio versus placebo ou nenhum anticonvulsivante

Seis ECRs (11.444 mulheres), incluindo o grande ensaio multicêntrico Magpie (20) envolvendo 10.141 participantes, forneceu a evidência para esta comparação. Quase metade das mulheres recrutadas para o ensaio recebeu o regime de manutenção de sulfato de magnésio por via intravenosa (1g/h) e a outra metade por via intramuscular. A dose de manutenção foi administrada estritamente por via intravenosa em quatro ensaios clínicos e por via intramuscular em um ensaio. Na maioria dos ensaios, foi verificada a monitoração clínica de potenciais efeitos adversos e nenhum dos seis ensaios declarou estar usando a monitoração do nível sérico de sulfato de magnésio.

Quando comparado com placebo ou nenhum anticonvulsivante, o sulfato de magnésio foi associado à redução estatística e clinicamente significativa do risco de eclâmpsia até 59% (seis ensaios, 11.444 mulheres; RR 0,41, 95% IC 0,29–0,58) (EB Tabela 32). Este efeito foi regular para mulheres que se encontravam no período que antecede o parto no momento da inscrição no ensaio (seis ensaios, 10.109 mulheres; RR 0,40, 95% IC 0,27–0,57), mas não significativo para aquelas que se encontravam no período pós-parto no momento da inscrição no ensaio (um ensaio, 1335, RR 0,54, 95% IC 0,16–1,80) (EB Tabela 33). O efeito também foi regular e mais acentuado entre mulheres que se encontravam na 34^a semana ou mais de gravidez (dois ensaios, 6498 mulheres; RR 0,37, 95% IC 0,24–0,59) e entre aquelas que não haviam recebido quaisquer anticonvulsivantes antes da inscrição no ensaio (três ensaios, 10.086 mulheres; RR 0,33, 95% IC 0,22–0,48) (EB Tabelas 34 e 35). O efeito foi uniforme,

independente da via de administração da dose de manutenção de sulfato de magnésio (EB Tabela 36).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre sulfato de magnésio e placebo com relação aos riscos de morte materna (dois ensaios, 10.795 mulheres; RR 0,54, 95% IC 0,26–1,10), alguma morbidade materna grave (dois ensaios, 10.332 mulheres; RR 1,08, 95% IC 0,89–1,32), parada respiratória (um ensaio, 10.110 mulheres; RR 2,50, 95% IC 0,49–12,88) e toxicidade, como demonstrado pela depressão respiratória e ausência de reflexos no tendão (três ensaios, 10.899 mulheres; RR 5,96, 95% IC 0,72–49,40) e administração de gluconato de cálcio (dois ensaios, 10.795 mulheres; RR 1,35, 95% IC 0,63–2,88). Todos os efeitos colaterais verificados foram significativamente mais comuns entre mulheres tratadas com sulfato de magnésio em vez de placebo (um ensaio, 9992 mulheres; RR 5,26, 95% IC 4,59–6,03).

Quanto ao bebê, não foi observada qualquer diferença clara nos riscos de natimortalidade ou morte neonatal (três ensaios, 9961 bebês; RR 1,04, 95% IC 0,93–1,15), de internação na unidade de cuidados especiais para bebês (RR 1,01, 95% IC 0,96–1,06) e na pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (um ensaio, 8260 mulheres; RR 1,02, 95% IC 0,85–1,22).

Sulfato de magnésio versus fenitoína

O sulfato de magnésio foi comparado com a fenitoína para a prevenção da eclâmpsia em quatro ECRs (2343 mulheres). Comparado com a fenitoína, o sulfato de magnésio reduziu significativamente o risco de eclâmpsia (três ensaios, 2291 mulheres; RR 0,08, 95% IC 0,01–0,60). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em termos de natimortalidade (RR 0,62, 95% IC 0,27–1,41), morte neonatal (RR 0,26, 95% IC 0,03–2,31), pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (RR 0,58, 95% IC 0,26–1,30) e internação nos cuidados neonatais (RR 1,00, 95% IC 0,63–1,59) (EB Tabela 37).

Sulfato de magnésio versus diazepam

Um pequeno ensaio clínico envolvendo 66 mulheres comparou o sulfato de magnésio e diazepam para a prevenção da eclâmpsia.

O tamanho da amostra e os eventos registrados foram muito pequenos para chegar a quaisquer conclusões confiáveis (EB Tabela 38).

Sulfato de magnésio versus nimodipina

O sulfato de magnésio foi comparado com a nimodipina em um ensaio clínico (1650 mulheres). Ocorreram menos casos de eclâmpsia entre mulheres que receberam sulfato de magnésio do que entre aquelas que receberam nimodipina (RR 0,33, 95% IC 0,14–0,77) (EB Tabela 39).

Tratamento da eclâmpsia

Sulfato de magnésio versus diazepam para mulheres com eclâmpsia

Uma revisão sistemática Cochrane de sete ECRs envolvendo 1396 mulheres forneceu a evidência sobre os efeitos diferenciais do sulfato de magnésio quando comparado com diazepam para o tratamento de mulheres com eclâmpsia (21). A maioria das mulheres nos ensaios tinha eclâmpsia antes ou após o parto e quase metade delas recebeu um anticonvulsivante antes da inscrição no ensaio. Todos os regimes usados nos ensaios para o sulfato de magnésio e diazepam incluíram doses de ataque e de manutenção.

O sulfato de magnésio conseguiu melhores resultados do que o diazepam com relação aos resultados finais críticos de morte materna (sete ensaios; 1396 mulheres; RR 0,59, 95% IC 0,38–0,92) e à recorrência de convulsões (sete ensaios; 1390 mulheres; RR 0,43, 95% IC 0,33–0,55). Não foram verificadas diferenças estatísticas entre os dois fármacos com relação a qualquer morbidade materna grave (dois ensaios, 956 mulheres; RR 0,88, 95% IC 0,64–1,19) ou nenhum de seus substitutos abordados nesta comparação. Quanto aos resultados finais para o feto, não foi demonstrada qualquer diferença clara entre os grupos de comparação com relação à morte perinatal (quatro ensaios, 788 bebês; RR 1,04, 95% IC 0,81–1,34) e à internação na unidade de terapia intensiva (três ensaios, 634 bebês; RR 0,92, 95% IC 0,79–1,06). O sulfato de magnésio foi associado a menos casos de bebês nascidos com pontuações de Apgar inferiores a sete no 5º minuto (três ensaios, 643 bebês; RR 0,70, 95% IC 0,54–0,90) (EB Tabela 40).

A comparação dos dois grupos de tratamento, de acordo com a via de administração da dose de manutenção de sulfato de magnésio, revelou que a dose de manutenção por via intramuscular reduziu significativamente os riscos de depressão respiratória materna (dois ensaios, 120 mulheres; RR 0,30, 95% IC 0,10–0,93) e ventilação materna (dois ensaios, 120 mulheres; RR 0,20, 95% IC 0,05–0,88), mas não foi verificada qualquer diferença estatisticamente significativa relativa à parada cardíaca materna (dois ensaios, 120 mulheres; RR 0,52, 95% IC 0,10–2,66) (EB Tabela 41). Os dois ensaios dos quais essas conclusões foram obtidas tinham um risco moderado de viés, tamanhos de amostra pequenos e poucos eventos, resultando em dados de qualidade inadequada.

Sulfato de magnésio versus fenitoína para mulheres com eclâmpsia

A evidência relacionada com os efeitos do sulfato de magnésio comparados com os da fenitoína para o tratamento de mulheres com eclâmpsia surgiu de uma revisão sistemática Cochrane de seis ECRs envolvendo um total de 972 mulheres (22). A maioria das mulheres tinha eclâmpsia antes do parto e havia recebido anticonvulsivantes antes da inscrição no ensaio. Oitenta por cento das mulheres na revisão haviam participado no relativamente grande Ensaio clínico colaborativo sobre eclâmpsia (23), que tinha baixo risco de viés. Os outros cinco ensaios foram todos pequenos e com risco moderado de viés.

Comparadas com mulheres tratadas com fenitoína, mulheres tratadas com sulfato de magnésio estavam em situação de risco reduzido de recorrência de convulsões (seis ensaios, 972 mulheres; RR 0,34, 95% IC 0,24–0,49), de internação na unidade de terapia intensiva (um ensaio, 775 mulheres; RR 0,67, 95% IC 0,50–0,89) e de necessidade de suporte ventilatório (dois ensaios, 825 mulheres; RR 0,68, 95% IC 0,50–0,91). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento para a morte materna (três ensaios, 847 mulheres; RR 0,50, 95% IC 0,24–1,05), qualquer morbidade materna grave (um ensaio, 775 mulheres; RR 0,94, 95% IC 0,73–1,20) e resultados finais substitutos declarados para a morbidade materna grave (EB Tabela 42).

Os bebês que nasceram de mulheres tratadas com sulfato de magnésio, em vez de fenitoína, tinham menos probabilidade de serem internados na unidade de cuidados especiais (um ensaio, 518 bebês, RR 0,73, 95% IC 0,58–0,91), mas não foram observadas quaisquer diferenças claras entre os dois grupos de tratamento com relação aos riscos de morte perinatal (dois ensaios, 665 bebês; RR 0,85, 95% IC 0,67–1,09) e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (um ensaio, 518 bebês; RR 0,86, 95% IC 0,52–1,43).

Sulfato de magnésio versus coquetel lítico para mulheres com eclâmpsia

A evidência sobre os efeitos diferenciais do sulfato de magnésio comparado com o denominado “coquetel lítico” (normalmente uma combinação de clorpromazina, prometazina e petidina) foi obtida a partir de uma revisão sistemática Cochrane de três pequenos ensaios envolvendo um total de 397 mulheres (24). Comparado com o coquetel lítico, o sulfato de magnésio foi associado significativamente a menos casos de morte materna (três ensaios, 397 mulheres; RR 0,14, 95% IC 0,03–0,59), recorrência de convulsões (três ensaios, 397 mulheres; RR 0,06, 95% IC 0,03–0,12), coma durante mais de 24 horas (um ensaio, 108 mulheres; RR 0,04, 95% IC 0,00–0,74) e depressão respiratória (dois ensaios, 198 mulheres; RR 0,12, 95% IC 0,02–0,91). Não foram observadas diferenças claras entre os dois grupos para qualquer outro resultado final substituto para a morbidade materna grave. Os riscos de natimortalidade e neomortalidade também foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (EB Tabela 43).

Regimes alternativos de sulfato de magnésio para o tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia

As evidências relacionadas aos efeitos comparativos dos regimes alternativos de sulfato de magnésio para o tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia surgiram de uma revisão sistemática Cochrane de seis ECRs envolvendo 866 mulheres (25). Dois dos ensaios (451 mulheres) compararam regimes para a eclâmpsia, enquanto os outros quatro (415 mulheres) compararam regimes para a pré-eclâmpsia. Nenhum dos ensaios usou dosagens consideradas eficazes em grandes

ECRs que demonstraram a eficácia do sulfato de magnésio.

Quando somente a dose de ataque foi comparada com a dose de ataque mais regime de manutenção para mulheres com eclâmpsia, um ensaio (401 mulheres) não revelou diferenças estatisticamente significativas nos resultados finais críticos de convulsões recorrentes (RR 1,13, 95% IC 0,42–3,05) e de morte materna (RR 0,89, 95% IC 0,37–2,14) e o resultado final substituto para a mortalidade perinatal, natimortalidade (RR 1,13, 95% IC 0,66–1,92) (EB Tabela 44). A dose de ataque usada neste ensaio foi de 4 g por via intravenosa (IV) mais 6 g por via intramuscular (IM), enquanto a dose de manutenção foi de 2,5 g IM a cada 4 horas durante um período de 24 horas. O ensaio tinha várias limitações sérias quanto à sua qualidade e os dados resultantes foram imprecisos em termos gerais. Um pequeno ensaio (50 mulheres) comparou o regime de dose baixa (semelhante ao regime referido anteriormente) com o regime “padrão” (4 g IV + 8 g IM como dose de ataque e, em seguida, 4 g IM cada 4 horas durante um período de 24 horas) para mulheres com eclâmpsia. O único caso de convulsão recorrente no ensaio foi verificado entre mulheres tratadas com o regime de dose baixa, gerando dados altamente imprecisos e não confiáveis para este resultado final crítico. Não foram observadas quaisquer diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento para a unidade de cuidados especiais neonatais (RR 2,36, 95% IC 0,53–10,58) e resultados finais substitutos de oligúria (RR 0,20, 95% IC 0,03–1,59) e qualquer morte de bebê (RR 0,89, 95% IC 0,41–1,93) (EB Tabela 45).

Um pequeno ensaio (17 mulheres) comparou os regimes de manutenção por via intravenosa (2 g/hora durante um período de 24 horas) e por via intramuscular (5 g a cada 4 horas durante um período de 24 horas) para mulheres com pré-eclâmpsia. Não ocorreu qualquer caso de eclâmpsia em nenhuma das duas frentes dos ensaios. O ensaio foi muito pequeno para produzir quaisquer conclusões confiáveis com relação a quaisquer outros resultados finais substitutos verificados [toxicidade do sulfato de magnésio (RR 3,33, 95% IC 0,15–71,90); insuficiência renal (RR 3,33, 95% IC 0,15–71,90); natimortalidade (RR 1,25, 95% IC 0,09–17,02) (EB Tabela 46).

Três ensaios envolvendo 398 mulheres avaliaram regimes de sulfato de magnésio pós-parto curtos versus por 24 horas para mulheres com pré-eclâmpsia leve e grave ou sinais de eclâmpsia iminente. Dois desses ensaios, responsáveis por quase dois terços das participantes, estavam em situação de baixo ou nenhum risco de viés, enquanto um ensaio estava em situação de risco moderado de viés. Nenhuma das mulheres nesses ensaios desenvolveu qualquer um dos resultados finais críticos abordados: eclâmpsia (dois ensaios, 394 mulheres); toxicidade pelo sulfato de magnésio (um ensaio, 196 mulheres) (EB Tabela 47).

Recomendações

12. O sulfato de magnésio é recomendado para a prevenção da eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave, em detrimento de outros anticonvulsivantes.
 - (Evidência de alta qualidade. Recomendação forte.)
13. O sulfato de magnésio é recomendado para o tratamento de mulheres com eclâmpsia, em detrimento de outros anticonvulsivantes.
 - (Evidência de qualidade moderada. Recomendação forte.)
14. Os regimes completos de sulfato de magnésio administrados por via intravenosa ou intramuscular são recomendados para a prevenção e tratamento da eclâmpsia.
 - (Evidência de qualidade moderada. Recomendação forte.)
15. Nas situações em que não é possível administrar o regime completo de sulfato de magnésio, recomenda-se o uso de uma dose inicial de sulfato de magnésio seguida da transferência imediata para uma unidade de cuidados de saúde de nível superior para mulheres com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia.
 - (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação fraca.)

Comentários

- a. O sulfato de magnésio é um fármaco que pode salvar vidas e deve ser disponibilizado em todos

os serviços de saúde de todo o sistema de saúde. O grupo de desenvolvimento de diretrizes acreditou que a capacidade para vigilância clínica de mulheres e a administração de gluconato de cálcio eram componentes essenciais do pacote de serviços para o suprimento de sulfato de magnésio.

- b. A evidência clínica suporta o uso do sulfato de magnésio em todas as pacientes com pré-eclâmpsia. Em situações nas quais há limitações de recursos para gerenciar a administração de sulfato de magnésio de modo seguro em todas as mulheres com pré-eclâmpsia, pode haver uma necessidade de conferir maior prioridade aos casos mais graves. Sulfato de magnésio é eficaz na prevenção de convulsões na pré-eclâmpsia leve e grave. No entanto, o grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que um número elevado de mulheres precisa de tratamento para prevenir uma convulsão. O grupo concordou quanto à necessidade de tratar mulheres com pré-eclâmpsia grave, mas os membros do grupo ficaram divididos quanto ao uso de sulfato de magnésio como profilaxia para a pré-eclâmpsia leve.
- c. Grandes ensaios clínicos avaliaram e demonstraram a eficácia dos regimes completos de sulfato de magnésio, que incluem uma dose de ataque seguida de uma terapia de manutenção de 24 horas. É possível encontrar orientação específica sobre como administrar sulfato de magnésio no manual da OMS com o título *Gerenciando complicações na gravidez e parto: um guia para parteiras e médicos* (26).
- d. O grupo de desenvolvimento de diretrizes deliberou sobre o melhor curso de ação em situações nas quais não é possível administrar o regime completo de sulfato de magnésio. O grupo debateu sobre os possíveis (embora ainda por comprovar) benefícios de administrar somente a dose de ataque versus transferir mulheres com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia sem qualquer sulfato de magnésio. O grupo

entendeu que, mesmo nos casos em que a transferência imediata da mulher para instalações de saúde de nível superior não foi possível, a paciente tinha mais probabilidade de melhorar somente com a dose de ataque do que sem ela. O grupo entendeu que, como esta era uma situação comum em muitos países de baixa renda, deveria ser dada alta prioridade a mais pesquisas.

Corticosteroides para a síndrome de HELLP

As evidências relacionadas ao uso de corticosteroides para melhorar os resultados da gravidez em mulheres com a síndrome de HELLP foram extraídas de uma revisão sistemática Cochrane de 13 ECRs (27), os quais foram todos relativamente pequenos (total de 626 mulheres). As participantes desses ensaios eram mulheres com diagnósticos clínicos e bioquímicos de síndrome de HELLP durante a gravidez ou pouco tempo após o parto. Onze ensaios (550 mulheres) compararam a terapia com corticosteroide (dexametasona, betametasona ou prednisolona) com placebo ou nenhum tratamento, enquanto dois ensaios (76 mulheres) compararam a dexametasona com a betametasona.

Quando um corticosteroide foi comparado com placebo ou nenhum tratamento para mulheres com a síndrome de HELLP, não foram verificadas quaisquer diferenças estatísticas nos resultados finais críticos (ou substitutos): eclâmpsia (um ensaio, 132 mulheres; RR 0,80, 95% IC 0,34–1,90); morte materna (cinco ensaios, 362 mulheres; RR 0,95, 95% IC 0,28–3,21) morte materna ou morbidade grave (um ensaio, 31 mulheres; RR 0,27, 95% IC 0,03–2,12), hematoma, ruptura ou falência do fígado materno (dois ensaios, 91 mulheres; RR 0,22, 95% IC 0,03–1,83), edema pulmonar materno (três ensaios, 297 mulheres; RR 0,77, 95% IC 0,24–2,48), insuficiência renal (três ensaios, 297 mulheres; RR 0,69, 95% IC 0,39–1,22), necessidade de diálise (um ensaio, 60 mulheres; RR 3,00, 95% IC 0,13–70,83), morte perinatal/infantil (dois ensaios, 58 mulheres; RR 0,64, 95% IC 0,21–1,97) e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (dois ensaios, 58 mulheres; RR 0,89, 95% IC 0,27–2,95). Estas conclusões foram coerentes quando o tratamento

teve início antes do parto, após o parto ou em ambos os períodos (EB Tabela 48). As conclusões relativas a todos esses resultados finais foram imprecisas em termos gerais devido aos tamanhos de amostra muito pequenos nos ensaios e à escassez dos dados.

A comparação entre a dexametasona e a betametasona para o tratamento da síndrome de HELLP não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas nos dois resultados finais críticos abordados: morte perinatal/infantil (um ensaio, 43 bebês; RR 0,95, 95% IC 0,15–6,17); e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (um ensaio, 43 bebês; RR 0,95, 95% IC 0,22–4,21) (EB Tabela 49).

Recomendação

16. Não se recomenda o uso de corticosteroides com o propósito específico de tratar mulheres com a síndrome de HELLP.

- (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação fraca.)

Comentários

- O grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que, além da evidência existente, três ensaios pequenos abordando esta pergunta de pesquisa foram registrados na Plataforma internacional de registro de ensaios clínicos (ICTRP), coordenada pela OMS (28). Em um ensaio (66 mulheres), o recrutamento havia sido concluído, no segundo ensaio o recrutamento ainda estava em andamento (160 mulheres) e no terceiro o recrutamento ainda não havia iniciado. Tendo em vista a qualidade muito baixa da base das evidências sobre este tópico e a relativa facilidade de uso e disponibilidade/acessibilidade dos corticosteroides, o grupo consentiu o uso de corticosteroides para o tratamento da síndrome de HELLP de alta prioridade para a realização de mais pesquisas.
- O grupo de desenvolvimento de diretrizes enfatizou que o uso de corticosteroides para outras indicações, como a maturação dos pulmões do feto, não está incluído na recomendação referida anteriormente.

Conduta intervencionista versus conduta expectante para pré-eclâmpsia grave antes do termo

As evidências relacionadas aos efeitos diferenciais de uma política de conduta intervencionista e parto prematuro comparada com uma política de conduta expectante e parto adiado para mulheres com início precoce de pré-eclâmpsia grave foram extraídas de uma revisão sistemática Cochrane (29). Os ensaios foram relativamente pequenos, com um total de 163 mulheres apresentando pré-eclâmpsia grave com menos de 34 semanas de gestação. A política de conduta intervencionista nestes ensaios incluía 24–48 horas de estabilização seguida do parto logo após a estabilização. Durante o período de estabilização foram administrados esteroides, sulfato de magnésio e fármacos anti-hipertensivos, conforme necessário. Quando a política de conduta intervencionista foi comparada com a conduta expectante e parto adiado, não foram verificadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos resultados finais críticos (ou substitutos) de eclâmpsia, insuficiência renal, edema pulmonar, síndrome de HELLP, morte perinatal e internação na unidade de terapia intensiva neonatal. Os resultados finais críticos adversos para a mãe foram raros no geral em ambos os grupos de comparação (EB Tabela 50). As conclusões relativas a resultados finais críticos verificados nos ECRs foram consideradas imprecisas devido aos tamanhos de amostra muito pequenos e à escassez de dados nas comparações. Outra revisão sistemática incluindo dados observacionais (39 coortes, 4650 mulheres, qualidade muito baixa) revelou resultados semelhantes, embora as quatro coortes relevantes para as mulheres com pré-eclâmpsia antes das 24 semanas fossem favoráveis à conduta intervencionista devido à mortalidade e morbidade perinatal muito altas com uma política ou outra (30).

Recomendações

- A indução do parto é recomendada para mulheres com pré-eclâmpsia grave em idade gestacional quando o feto não é viável ou tem pouca probabilidade de se tornar viável em uma ou duas semanas.
 - (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação forte.)

18. Em mulheres com pré-eclâmpsia grave, um feto viável e antes das 34 semanas de gestação, é recomendada uma política de gestão expectante, considerando que problemas como hipertensão materna descontrolada, aumento da disfunção orgânica materna ou sofrimento fetal são inexistentes e podem ser monitorados.

- (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação fraca.)

19. Em mulheres com pré-eclâmpsia grave, um feto viável e entre as 34 e 36 (mais 6 dias) semanas de gestação, é recomendada uma política de gestão expectante, considerando que problemas como hipertensão materna descontrolada, aumento da disfunção orgânica materna ou sofrimento fetal são inexistentes e podem ser monitorados.

- (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação fraca.)

fetal deverá ser definido localmente. Ao estabelecer isso, devem ser considerados alguns fatores como o contexto local, a disponibilidade de recursos e as taxas de sobrevivência locais dos recém-nascidos por idade gestacional (2,19). O ganho médio em termos de prolongamento da gestação com gestão expectante varia entre 1 ou 2 semanas. 2 semanas. Então, os fetos em uma idade gestacional de 1 a 2 semanas abaixo do limite de viabilidade fetal podem se beneficiar da gestão expectante.

- c. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que não havia evidência suficiente para fazer uma recomendação precisa para mulheres com pré-eclâmpsia grave entre as 34 e 36 (mais 6 dias) semanas de gestação. No entanto, considerando as consequências adversas de longo prazo do parto prematuro tardio, o grupo enfatizou mais a gestão expectante do que o parto prematuro.

Comentários

- a. Uma política de gestão expectante normalmente inclui cuidados hospitalares com esteroides para a maturação pulmonar do feto, sulfato de magnésio (conforme necessário), fármacos anti-hipertensivos (conforme necessário) e monitoração rigorosa materna e fetal para identificar sinais de parto (por exemplo, hipertensão descontrolada, deterioração da condição da mãe e do feto, incluindo disfunção orgânica e sofrimento do feto). Como parte da gestão expectante, deve ser considerada a transferência ainda no útero para um centro de nível terciário com capacidade de terapia intensiva neonatal. A decisão da via de parto deve ser feita caso a caso, levando em consideração, entre outros fatores, a idade gestacional, o estado fetal e a condição cervical, e a urgência.
- b. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que o limite da idade gestacional para usar a gestão expectante em fetos muito prematuros depende do status da viabilidade fetal e do prolongamento antecipado da gestação com gestão expectante. O grupo de desenvolvimento de diretrizes reconheceu que o limite de idade gestacional de viabilidade

Indução do parto em mulheres com pré-eclâmpsia a termo

Para poder avaliar os efeitos diferenciais de uma política de indução de parto versus gestão expectante para a pré-eclâmpsia a termo, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. Esta revisão identificou um ECR multicêntrico conduzido na Holanda que havia recrutado um total de 756 mulheres com pré-eclâmpsia leve ou hipertensão gestacional após as 36 semanas de gestação (31). Quando uma política de indução do parto (prevista dentro de 24 horas) foi comparada com a gestão expectante, não foi registrado qualquer caso de eclâmpsia, morte materna ou perinatal em ambas as frentes do ensaio. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de comparação com relação a quaisquer outros resultados finais críticos (e substitutos) abordados nos ensaios: edema pulmonar (RR 0,20, 95% IC 0,01–4,17), síndrome de HELLP (RR 0,37, 95% IC 0,12–1,14), internação da mãe na unidade de terapia intensiva (RR 0,43, 95% IC 0,17–1,11), internação do recém-nascido na unidade de terapia intensiva neonatal (RR 1,26, 95% IC 0,50–3,15) e pontuação de Apgar inferior a sete no 5º minuto (RR 0,78, 95% IC 0,29–2,08). No entanto, foi observado um risco

reduzido de hipertensão grave sistólica e diastólica (respectivamente, ≥ 170 mmHg e ≥ 110 mmHg) entre mulheres com pré-eclâmpsia leve submetidas à gestão expectante a termo (respectivamente, RR 0,60, 95% IC 0,38–0,95 e RR 0,56, 95% IC 0,36–0,87) (EB Tabela 51). Esta evidência é aplicada indiretamente a mulheres com pré-eclâmpsia grave a termo para suportar a política de parto prematuro.

Recomendações

20. Em mulheres com pré-eclâmpsia grave a termo, recomenda-se a antecipação do parto.

- (Evidência de baixa qualidade. Recomendação forte.)

21. Em mulheres com pré-eclâmpsia leve ou hipertensão gestacional a termo, recomenda-se a indução do parto.

- (Evidência de qualidade moderada. Recomendação fraca.)

Comentários

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que há ausência de incerteza clínica quanto ao benefício da interrupção da gravidez em mulheres com pré-eclâmpsia grave a termo. A qualidade da evidência fornecida pelo ensaio Hypitat (31) foi desvalorizada posteriormente devido à indiretividade.
- b. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que, em mulheres com pré-eclâmpsia a termo, a gestão expectante está associada ao risco substancial de complicações maternas e fetais posteriores e à ausência de benefícios substanciais maternos e fetais.
- c. Em situações nas quais a idade gestacional é difícil de determinar com precisão, deve ser dada atenção especial para evitar prematuridade iatrogênica em bebês.
- d. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que, se a indução do parto for contraindicada devido a condições maternas ou fetais, recomenda-se o parto prematuro via cesárea (em oposição à gestão expectante).

Prevenção e tratamento da hipertensão pós-parto

A evidência relacionada aos efeitos da terapia anti-hipertensiva cotidiana após o nascimento comparada com nenhum tratamento para a prevenção da hipertensão pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia pré-natal e para melhorar os resultados finais em mulheres com hipertensão leve a moderada foi obtida de uma revisão Cochrane de oito ECRs (32). Os ensaios foram relativamente pequenos, com um total de 622 mulheres. Três ensaios (313 mulheres) compararam uma política de administração cotidiana de fármacos anti-hipertensivos orais (furosemida ou nifedipina) com uma abordagem que usou fármacos anti-hipertensivos somente para tratar a hipertensão grave pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia pré-natal. Os riscos relativos não foram estimados para os resultados finais críticos (e substitutos) verificados (nomeadamente a morte materna, falência orgânica materna, efeitos colaterais maternos necessitando alterar o fármaco e hipotensão grave) porque não foram registrados quaisquer eventos em nenhuma das duas frentes de cada ensaio (EB Tabela 52).

A revisão Cochrane não identificou qualquer ensaio que tivesse comparado a terapia de fármacos anti-hipertensivos com placebo para mulheres com hipertensão leve a moderada no pós-parto. Três ensaios (189 mulheres), contudo, compararam timolol, hidralazina e nifedipina com metildopa para o tratamento da hipertensão leve a moderada no pós-parto. Dois desses ensaios (106 mulheres) não registraram qualquer caso de morte materna nos dois grupos. Também não foram verificadas diferenças significativas entre os dois grupos em termos do risco de alteração na medicação devido aos efeitos colaterais maternos (dois ensaios, 106 mulheres; RR 0,50, 95% IC 0,05–5,30). Dois ensaios (120 mulheres) compararam a hidralazina por via intravenosa com nifedipina sublingual ou labetalol para o tratamento de mulheres com hipertensão grave no pós-parto. Não foi registrado qualquer caso de morte materna ou hipotensão materna com relação a esta comparação (EB Tabela 53).

Os ensaios que forneceram evidências relativas a resultados finais críticos nas comparações acima apresentaram risco moderado de viés.

Este nível de viés, além do tamanho de amostra geralmente pequeno e eventos escassos, resultou em evidências de qualidade global muito baixa.

Recomendações

22. Em mulheres tratadas com fármacos anti-hipertensivos antes do parto, recomenda-se o tratamento anti-hipertensivo contínuo pós-parto.
- (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação forte.)
23. O tratamento com fármacos anti-hipertensivos é recomendado para a hipertensão grave pós-parto.
- (Evidência de qualidade muito baixa. Recomendação forte.)

Comentários

- a. O grupo de desenvolvimento de diretrizes reconheceu a necessidade de fornecer instruções no momento da alta, incluindo a educação relacionada aos sinais e sintomas associados à hipertensão pós-parto.
- b. Em mulheres que estão recebendo tratamento anti-hipertensivo pós-parto, no momento presente não sabemos em que ponto o tratamento e a monitoração da hipertensão poderiam ser interrompidos. Desse modo, o grupo realçou este tópico como uma prioridade de pesquisa.
- c. O grupo de desenvolvimento de diretrizes enfatizou mais a frequência de mortes pós-parto relacionadas ao derrame cerebral e reconheceu que o aumento máximo da pressão arterial ocorre, normalmente, quase no final da primeira semana após o parto (quando, na maioria das situações, as mulheres já receberam alta das instalações de saúde).
- d. Em mulheres diagnosticadas com pré-eclâmpsia leve antes do parto, mas não tratadas com fármacos anti-hipertensivos, a iniciação do tratamento anti-hipertensivo após o parto deve ser considerada para minimizar o risco de complicações da pressão arterial alta grave (consultar comentário “c” acima). Esse comentário foi feito com base

na opinião de especialistas e levando em consideração a evidência relacionada ao tratamento da hipertensão leve/moderada durante a gravidez. No período pós-parto, o risco materno de uma complicação da hipertensão não é contrabalançado pelo risco de um efeito adverso no feto produzido pela hipotensão materna.

- e. O grupo de desenvolvimento de diretrizes considerou que há pouca incerteza clínica quanto ao benefício do tratamento da hipertensão grave pós-parto. Esta recomendação foi feita com base na opinião de especialistas; o grupo considerou que a maioria das mortes maternas relacionadas aos distúrbios hipertensivos está associada às complicações da pressão arterial alta grave descontrolada. Com base nisso, o grupo de desenvolvimento de diretrizes concordou que o tratamento anti-hipertensivo deve ser recomendado em todos os casos de hipertensão aguda grave.

5. Implicações da pesquisa

O grupo de desenvolvimento de diretrizes identificou lacunas de conhecimento importantes que precisam ser preenchidas por meio da pesquisa primária. Em geral, nessas diretrizes, as recomendações fracas são baseadas na evidência que foi identificada como sendo de “qualidade muito baixa” ou “qualidade baixa”, isso indica que é necessário realizar mais pesquisas. Por outro lado, as recomendações fortes são baseadas em evidência de “qualidade moderada” ou de “alta qualidade”, sugerindo que não é uma prioridade realizar mais pesquisas sobre elas.

O grupo registrou que para algumas prioridades de pesquisa já há pesquisas planejadas ou em andamento. Como não há qualquer certeza de que a pesquisa planejada ou em andamento produziria resultados conclusivos, os tópicos de pesquisa estão listados como prioridades de pesquisa nas diretrizes. A base da evidência para fazer recomendações sobre as dosagens de produtos farmacêuticos continua sendo limitada. Como os estudos para encontrar a dose adequada podem exigir tamanhos de amostra grandes (que podem não ser viáveis) foi sugerida uma técnica

de metanálise indireta como uma abordagem da pesquisa secundária a fim de verificar sua utilidade na avaliação de dosagens. Os exemplos incluem dose de ácido acetilsalicílico (<75 mg vs. ≥ 75 mg), dose de cálcio (<1 g vs. 1,5–2 g) e regimes de sulfato de magnésio (regimes padrão vs. regimes de baixa dose).

Prioridades de pesquisa baseadas em perguntas sobre as diretrizes

1. Benefícios e potenciais prejuízos do aconselhamento para repousar em casa ou repousar no leito sob a observação clínica em uma instalação de saúde para prevenir ou tratar os distúrbios hipertensivos da gravidez.
2. Suplementação de cálcio:
 - a. Não está claro se a suplementação de cálcio corrige os processos patológicos que sustentam a pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Um ECR piloto será conduzido na África do Sul para avaliar a viabilidade da suplementação de cálcio pré-concepcional e um ensaio desses, se eficaz, poderia fornecer mais informações sobre esta pergunta.
 - b. A maioria dos ensaios sobre suplementação de cálcio até hoje usou doses relativamente altas de cálcio diário (1,5–2,0 g/dia). Embora recomendando essas doses, o grupo de desenvolvimento de diretrizes concordou que doses mais baixas de suplementação de cálcio devem ser avaliadas. Isso é importante tendo em vista a logística e os desafios financeiros da implementação de programas de suplementação de cálcio de larga escala.
 - c. A implementação do programa de suplementação de cálcio deve ser monitorada e avaliada minuciosamente para avaliar seus sucessos e fracassos em termos de integração dos programas ao pacote global de atenção pré-natal.
 - d. A evidência existente é fraca com relação aos efeitos da suplementação de cálcio em populações que se encontram em situação de alto risco de distúrbios hipertensivos da gravidez, embora consumam doses adequadas de cálcio alimentar. Não está claro se a eficácia da suplementação de cálcio observada é o resultado do preenchimento de uma lacuna nutricional ou se o cálcio atua como agente terapêutico.
3. Somente a suplementação de vitamina D deve ser avaliada para a prevenção de distúrbios hipertensivos da gravidez.
4. Quanto à pressão arterial alta leve a moderada, há a necessidade de determinar se o tratamento é melhor do que nenhum tratamento.
5. É necessário realizar mais pesquisas sobre a eficácia relativa de fármacos disponíveis para tratar a hipertensão aguda grave.
6. Sulfato de magnésio:
 - a. É necessário avaliar a segurança e a eficácia da dose de ataque de sulfato de magnésio no nível de atenção primária seguida da transferência para instalações de nível superior.
 - b. A pesquisa de implementação é necessária para aumentar a utilização da terapia de sulfato de magnésio.
7. Os benefícios e potenciais prejuízos dos corticosteroides para o tratamento da síndrome de HELLP precisam ser esclarecidos.
8. A eficácia das abordagens intervencionista versus gestão expectante precisa ser avaliada para mulheres com pré-eclâmpsia grave na 34^a–36^a semanas de gestação.
9. É necessário realizar mais pesquisas sobre os benefícios e potenciais prejuízos de uma política de indução de parto para a pré-eclâmpsia leve ou hipertensão gestacional a termo em situações nas quais a avaliação da idade gestacional precisa é difícil devido à iniciação tardia da atenção pré-natal.
10. Os cronogramas de tratamento para mulheres com hipertensão pós-parto (incluindo o momento certo para interromper o tratamento) precisam ser alvo de mais estudos.

Outras perguntas de pesquisa

1. Quais intervenções educacionais podem ser direcionadas para mulheres e fornecedores de cuidados de saúde a fim de melhorar a identificação de sinais e sintomas de distúrbios hipertensivos da gravidez para promover o tratamento adequado e oportuno?

2. Como é possível aumentar o uso de práticas recomendadas na diretriz por meio da pesquisa de implementação.
3. A eficácia das ferramentas de rastreamento e diagnóstico para os trabalhadores comunitários da saúde.

6. Disseminação e implementação das diretrizes

O objetivo principal dessas diretrizes é melhorar a qualidade do tratamento e os resultados finais da saúde relacionados aos distúrbios hipertensivos da gravidez. Desse modo, a disseminação e implementação dessas diretrizes são etapas cruciais a serem realizadas pela comunidade internacional e pelos serviços de saúde locais. O Departamento de saúde reprodutiva e pesquisa da OMS adotou um quadro formal de conhecimento à ação para a disseminação, adaptação e implementação de diretrizes (7). Além deste quadro, durante a Consulta técnica da OMS, foi estabelecida uma lista de ações prioritárias que será usada pela OMS e outros parceiros a fim de fomentar a disseminação e implementação dessas diretrizes (EB Tabela 2).

Disseminação de diretrizes

As recomendações descritas nessas diretrizes serão disseminadas por meio de uma ampla rede de parceiros internacionais, incluindo os escritórios nacionais e regionais da OMS, ministérios de saúde, centros colaboradores da OMS, outras agências das Nações Unidas e organizações não governamentais. Elas também serão publicadas no site da OMS e na Biblioteca de saúde reprodutiva da OMS (The WHO Reproductive Health Library) (33), na qual serão acompanhadas por uma apreciação crítica independente baseada no instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation - Apreciação crítica de diretrizes clínicas, <http://www.agreecollaboration.org/instrument/>). Além disso, um informe sobre políticas destinadas a um amplo leque de formuladores de políticas, gestores de programas e clínicos será desenvolvido e disseminado por meio de escritórios nacionais da OMS.

Implementação das diretrizes

A sucesso da introdução em programas nacionais e serviços de saúde de políticas baseadas em evidências relacionadas à prevenção e gestão da pré-eclâmpsia e eclâmpsia depende de processos de adaptação e implementação bem planejados, consensuais e participativos. Os processos de adaptação e implementação podem incluir o desenvolvimento ou revisão de diretrizes ou protocolos nacionais existentes baseados neste documento.

As recomendações contidas nas presentes diretrizes devem ser adaptadas em um documento adequado localmente que possa atender às necessidades específicas de cada país e serviço de saúde. Neste contexto, as modificações realizadas nas recomendações podem ser limitadas para as recomendações fracas e a justificativa para qualquer alteração deve ser feita de uma maneira explícita e transparente.

Além disso, um conjunto de intervenções deverá ser estabelecido para assegurar a criação de um ambiente e favorável para o uso das recomendações (incluindo, por exemplo, a disponibilidade do sulfato de magnésio), e para que o comportamento do profissional de saúde mude com relação ao uso de práticas baseadas em evidências. Neste processo, o papel das sociedades profissionais locais é importante e um processo participativo e abrangente deve ser incentivado. O Departamento de saúde reprodutiva e pesquisa da OMS publicou orientação específica sobre a introdução das diretrizes de saúde reprodutiva e ferramentas em programas nacionais (34).

7. Questões de aplicabilidade

Impacto antecipado na organização de tratamentos e recursos

A gestão baseada em evidências da pré-eclâmpsia e eclâmpsia pode ser conseguida com o uso de fármacos relativamente baratos. No entanto, o grupo de desenvolvimento de diretrizes registrou que as seguintes questões deviam ser consideradas antes de aplicar as recomendações feitas nas presentes diretrizes:

1. As mulheres que recebem sulfato de magnésio jamais devem ser deixadas sozinhas e recursos para monitorar o bem-estar da mãe e do feto deverão ser disponibilizados.
2. Quando o sulfato de magnésio IV é usado para o tratamento ou prevenção da eclâmpsia, a taxa de infusão do sulfato de magnésio deve ser monitorada de perto.
3. As instalações de saúde que usam sulfato de magnésio devem dispor de gluconato de cálcio em caso de toxicidade pelo sulfato de magnésio.

Monitoramento e avaliação da implementação das diretrizes

Idealmente, a implementação das recomendações deve ser monitorada pelos serviços de saúde. As auditorias clínicas das séries temporais interrompidas ou auditorias clínicas baseadas em critérios poderiam ser usadas para obter dados relevantes relacionados à gestão da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia. São necessários critérios e indicadores de revisão claramente definidos que poderiam ser associados aos objetivos acordados localmente. Neste contexto, é sugerido um indicador básico:

- Proporção de mulheres com eclâmpsia que recebem sulfato de magnésio como a primeira opção de método de terapia anticonvulsivante (calculada como o número de mulheres com eclâmpsia que recebem sulfato de magnésio como primeira opção de método de terapia anticonvulsivante dividido pelo número total de mulheres apresentando sinais de eclâmpsia).

O indicador fornece uma avaliação geral do uso de sulfato de magnésio como a primeira opção de terapia para tratar a eclâmpsia. O uso de outros indicadores de processo acordados localmente, especialmente para a avaliação do uso preventivo do sulfato de magnésio, e a conformidade com o protocolo local durante as fases de ataque e de manutenção. A OMS desenvolveu orientação específica para avaliar a qualidade do tratamento para complicações maternas graves (incluindo a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia) baseada nos conceitos de auditoria clínica de quase acidentes e em critérios (disponível em <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241502221/em>).

8. Atualização das diretrizes

Esta diretriz será atualizada após cinco anos ou seguindo a identificação de novas evidências que mostrem a necessidade de alterar as recomendações. A OMS acolhe sugestões relacionadas a perguntas adicionais para inclusão nas diretrizes quando elas são apresentadas para atualização, se elas precisavam ser atualizadas. Envie um e-mail com suas sugestões para reproductivehealth@who.int e mncah@who.int.

Referências

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 2009 Jun;33(3):130–137.
- Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 21;376(9741):631–44.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 2006 Apr 1;367(9516):1066–1074.
- Campbell OM, Graham WJ; Lancet Maternal Survival Series steering group. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*, 2006, 368 (9543): 1284–1299.
- World Health Organization Multicountry survey on maternal and newborn health. Geneva, World Health Organization (available at www.who.int/reproductivehealth).
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2009, 9:8.
- Knowledge to action framework and the G.R.E.A.T. project. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/greatproject_KTAframework/en/index.html, accessed 16 August 2011).
- WHO Handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization, 2010.
- Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (2):CD005939.*
- Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD003514.*
- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2005, (4):CD005548.*
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (8):CD001059.
- De Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011 (in press).
- Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD004227.*
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (2): CD004659.*
- Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (1):CD002252.*
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (3):CD001449.*
- Churchill D, Beevers GDG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (1):CD004451.*
- Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (11):CD000025.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from

- magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 359(9321):1877–1890.
21. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (12):CD000127.
 22. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulfate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (10):CD000128.
 23. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*, 1995, 345(8963): 1455–1463.
 24. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulfate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010 (9):CD002960.
 25. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulfate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (8):CD007388.
 26. *Managing complication in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors*. Geneva, World Health Organization, 2000 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241545879/en/index.html).
 27. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008148. DOI: 10.1002/14651858.CD008148.pub2.
 28. *International Clinical Trials Registry Platform*. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/ictrp/en/>, accessed 16 August 2011).
 29. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, (3):CD003106.*
 30. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertension in Pregnancy*, 2009, (3):312–347.
 31. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 979–988.
 32. Magee L, Sadeghi S, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (1):CD004351.*
 33. *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva, World Health Organization (www.who.int/rhl, accessed 16 August 2011).
 34. *Introducing WHO's sexual and reproductive health guidelines and tools into national programmes: principles and process of adaptation and implementation*. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/general/RHR_07_09/en/index.html, accessed 16 August 2011)

OBSERVAÇÃO:

As revisões sistemáticas identificadas com um asterisco foram atualizadas durante a preparação desta diretriz. Hence, data used in the GRADE tables may differ from the existing published version.

Anexo 1. Especialistas externos, pessoal da OMS envolvido na preparação das diretrizes e resumo de declarações de interesse

A. Grupo de desenvolvimento de diretrizes (participantes da Consulta técnica da OMS)

Consultores externos da OMS

Edgardo ABALOS

Vice-diretor

Centro Rosarino de Estudios Perinatales
Rosario, Argentina

Mohammad BAHARUDDIN

Diretor executivo

Budi Kemuliaan Mother and Child Hospital
Jakarta, Indonésia

Annette BRILEY (em nome de ICM)

Maternal and Fetal Research Unit

St Thomas' Hospital
Londres, Reino Unido

Cordelia COLTART

Royal College of Physicians

Londres, Reino Unido

Farhana DEWAN

Professor e chefe de departamento

Department of Obstetrics Gynaecology Shaheed
Suhrawardy Medical College
Daca, Bangladesh

Mahlet Yigeremu GEBREMARIAM

Head, Department of Obstetrics
and Gynaecology

Black Lion Teaching Hospital
Addis Ababa University
Addis Abeba, Etiópia

Claudia HANSON (em nome de FIGO)

Obstetra, pesquisadora

Karolinska Institutet
Institutet för folkhälsovetenskap
Estocolmo, Suécia

Justus HOFMEYR

Chefe de departamento

Department of Obstetrics & Gynaecology
East London Hospital Complex
Londres Oriental, África do Sul

Tina LAVENDER

Professora da profissão de parteira

School of Nursing, Midwifery and Social Work
University of Manchester
Manchester, Reino Unido

Simon LEWIN (impedido de participar)

Pesquisador sênior

Global Health Unit

Norwegian Knowledge Centre for the Health
Services; and

Health Systems Research Unit, Medical Research
Council of South Africa

Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten,
Oslo, Noruega

Helen LUGINA

Weill Bugando University College of Health Sciences
Mwanza, Tanzânia

Karel MARSAL

Professor

Department of Obstetrics and Gynaecology
University Hospital Lund

Lund, Suécia

Syeda Batool MAZHAR

Maternal and Child Health Care Centre

Pakistan Institute of Medical Sciences
Islamabad, Paquistão

Jagidesa MOODLEY

Professor emérito

Department of Obstetrics & Gynaecology
University of Kwa Zulu Natal

Nelson R Mandela School of Medicine
Durban, África do Sul

Mir Lais MUSTAFA (impedido de participar)

Afghan Public Health Institute (APHI)

Ministry of Public Health

Cabul, Afeganistão

Lynnette NEUFELD

Consultora técnica principal

The Micronutrient Initiative

Ottawa, Canadá

Olufemi T. OLADAPO

Professor acadêmico/consultor

Maternal and Fetal Health Research Unit

Department of Obstetrics and Gynaecology

Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital

Sagamu, Nigéria

Zahida QURESHI

Professora acadêmica
Department of Obstetrics & Gynaecology
University of Nairobi
Nairobi, Quênia

James M. ROBERTS

Professor, Department of Obstetrics,
Gynaecology and Reproductive Sciences,
Professor de epidemiologia, cientista sênior
no Magee-Women's Research Institute
Pittsburgh, PA, USA

Anan SACDPRASEUTH

Chefe do Department of Obstetrics & Gynaecology
Mahosot Central Hospital
Vienciana, Laos

Diane SAWCHUCK

Diretor de pesquisa
PRE-EMPT
Department of Obstetrics and Gynaecology
University of British Columbia
Vancouver, Canadá

Jeffrey Michael SMITH

Maternal Health Director
MCHIP/Jhpiego
Washington, DC, USA

Tran SON THACH

Presidente, Conselho de revisão institucional
Hung Vuong Hospital
Cidade de Ho Chi Minh, Vietnã

Eleni TSIGAS

Executive Director
Preeclampsia Foundation
Melbourne, FL, USA

Peter VON DADELSZEN

Professor associado
University of British Columbia
Department of Obstetrics and Gynaecology
Vancouver, Canadá

Jean-José WOLOMBY-MOLONDO

Professor acadêmico/consultor
Cliniques Universitaires de Kinshasa Département
de Gynécologie et Obstétrique
Kinshasa, República Democrática do Congo

Observadores

Deborah AMBRUSTER

Consultora sênior materno-infantil
Agência dos Estados Unidos para
o desenvolvimento internacional
Washington, DC, EUA

Claire GLENTON

Pesquisadora sênior
Nordic Cochrane Centre, filial norueguesa /
Global Health Unit
Norwegian Knowledge Centre for the Health
Services
Oslo, Noruega

Douglas LAUBE

Jefferson Science Fellow
Agência dos Estados Unidos para
o desenvolvimento internacional
Washington, DC, EUA

Mary Ellen STANTON

Consultora sênior de saúde materna
Agência dos Estados Unidos para
o desenvolvimento internacional
Washington, DC, EUA

Secretariado da OMS

Escritório regional do Sudeste Asiático

Akjema MAGTYMOVA
World Health Organization
Escritório regional para o Sudeste Asiático
Índia

Escritório regional para o Pacífico Ocidental

Ardi KAPTININGSIH
Organização Mundial da Saúde
Escritório regional para o Pacífico Ocidental
Filipinas

Departamento do programa “Tornar a gravidez mais segura”

Elizabeth MASON
Diretor CAH e Diretor MPS a.i.

Maurice BUCAGU
Responsável médico

Matthews MATHAI
Responsável médico

Annie PORTELA
Responsável técnica

Heather SCOTT
Voluntária

Severin VON XYLANDER
Responsável médico

Departamento de saúde reprodutiva e pesquisa

Michael MBIZVO
Diretor

Ahmet Metin GÜLMEZOGLU
Responsável médico, RHR

Jitendra KHANNA
Responsável técnico, RHR

Mario MERIALDI
Coordenador de saúde materna e perinatal, RHR

João Paulo Dias de SOUZA
Responsável médico

Mariana WIDMER
Responsável técnica

Departamento de nutrição para a saúde e desenvolvimento (NHD)

Francesco BRANCA
Diretor

Juan Pablo PENA-ROSAS
Coordenador

Luz Maria DE REGIL
Epidemiologista

Lisa ROGERS
Responsável técnica

Departamento de políticas de pesquisa e cooperação

Regina KULIER
Cientista

B. Grupo de orientação das diretrizes

Cordelia COLTART
Consultora externa, Reino Unido

Luz Maria DE REGIL
Epidemiologista, NHD

Ahmet Metin GÜLMEZOGLU
Responsável médico, RHR

Jitendra KHANNA
Responsável técnico, RHR

Matthews MATHAI
Responsável médico, MPS

Olufemi T. OLADAPO
Consultor externo, Nigéria

Juan Pablo PENA-ROSAS
Coordenador, NHD

Lisa ROGERS
Responsável técnica, NHD

João Paulo Dias de SOUZA
Responsável médico, RHR

Caixa 1: Resumo de declarações de interesse relevantes de consultores externos participantes da consulta técnica.

Consultor externo	Tipo de interesse	Descrição do interesse	Montante de renda ou valor dos juros
P von Dadelszen	Privado/comercial	PD atuou na condição de consultor pago para uma empresa que desenvolve testes de diagnóstico no local de tratamento para a pré-eclâmpsia e outras complicações da pré-eclâmpsia.	US\$ 2.000,00
JM Smith	Acadêmico/ programático	JMS é colaborador da Johns Hopkins University e trabalha em programas de saúde pública relacionadas à pré-eclâmpsia.	Salário
J Moodley	Acadêmico/ programático	JM é o presidente do National Committee on Confidential Enquiries into Maternal Deaths (Comitê nacional de consultas confidenciais sobre mortes maternas). JM também trabalhou como consultor técnico e pesquisador no campo da pré-eclâmpsia e esteve envolvido no desenvolvimento de diretrizes sobre Hipertensão para o Departamento de saúde da África do Sul.	Suporte do Departamento de saúde da África do Sul. JM também recebeu concessões para pesquisa e suporte não monetário para atividades relacionadas à pré-eclâmpsia na África do Sul.
S Lewin	Acadêmico/ programático	A participação de SL na consulta (custos de viagem e diária) foi coberta pela University of British Columbia.	Custos de viagem e diária

O Departamento jurídico da OMS revisou as Declarações de interesse dos participantes listados nesta tabela. A participação plena na consulta foi considerada adequada para todos eles. Todos os outros participantes não apresentaram qualquer interesse potencialmente conflituoso.

Nenhuma das recomendações desenvolvidas durante a Consulta técnica fala sobre testes de diagnóstico.

Anexo 2. Priorização dos resultados finais

Tabela 1. As pontuações médias atribuídas aos resultados finais pelas partes interessadas internacionais e especialistas externos (1= pouco importante; 9 = crítico)

Resultados finais		Pontuação média
1.	Morte materna	8.8
2.	Eclâmpsia	8.6
3.	Convulsões recorrentes	8.3
4.	Morbidade materna grave	8.8
5.	Mortes perinatais	8.5
6.	Efeitos adversos das intervenções	7.8
7.	Internação na unidade de terapia intensiva neonatal/berçário especial	7.9
8.	Pontuações de Apgar	6.9

Para obter mais informações, entre em contato com os departamentos a seguir:

Saúde reprodutiva e pesquisa

Fax: +41 22 791 4171

E-mail: reproductivehealth@who.int

www.who.int/reproductivehealth

Saúde materna, neonatal, infantil e adolescente

E-mail: mncah@who.int

Organização Mundial da Saúde

Avenue Appia 20,

CH-1211 Geneva 27, Suíça



ISBN 978 92 4 854833 8



9 789248 548338