



Ministério da Educação – Brasil
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM
Minas Gerais – Brasil
Revista Vozes dos Vales: Publicações Acadêmicas
ISSN: 2238-6424
QUALIS/CAPES – LATINDEX
Nº. 25 – Ano XII – 05/2024
<http://www.ufvjm.edu.br/vozes>

MANEJO CLÍNICO PARA PREVENÇÃO DE DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Victor Guilherme Souza Oliveira

Graduado em Fisioterapia pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Diamantina (MG), Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/3255138855619890>

E-mail: victor.guilherme@ufvjm.edu.br

Lucas Matheus Advíncola Santos

Graduando em Medicina pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Diamantina (MG), Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/2605953982336878>

E-mail: lucas.mateus@ufvjm.edu.br

Luana Rodrigues de Oliveira

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Diamantina (MG), Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/3607008430778030>

E-mail: luana.oliveira@ufvjm.edu.br

Tatyane Coutinho Drumond de Oliveira

Graduada em Fisioterapia pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Diamantina (MG), Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/7509662406891139>

E-mail: tatyane.drumond@gmail.com

Milena Letícia Cruz

Graduada em Fisioterapia pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) – Diamantina (MG), Brasil.

<https://lattes.cnpq.br/2212109349105814>

E-mail: milenacruz@hotmail.com

Henrique Silveira Costa
Doutor e Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em
Infectologia e Medicina Tropical, pela Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais.

Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do
Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina (MG), Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/7728459725592440>
E-mail: henrique.costa@ufvjm.edu.br

Heloisa Helena Barroso
Doutora em Odontologia pelo Programa de Pós-Graduação em
Odontologia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e
Mucuri – Diamantina (MG), Brasil.
Docente do Curso de Enfermagem da Universidade Federal dos Vales
do Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina (MG), Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/9883182157186627>
E-mail: heloisa.barroso@ufvjm.edu.br

Débora Fernandes Melo Vitorino
Doutora e Metra em Ciência da Saúde pela Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina.
Docente e Coordenadora do Curso de Fisioterapia da Universidade
Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina (MG), Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6742344091366203>
E-mail: debora.vitorino@ufvjm.edu.br

Liliane da Consolação Campos Ribeiro
Doutora e Mestre em Ciências da Saúde: saúde da criança e do
adolescente pela Universidade Federal de Minas Gerais.
Docente do Curso de Enfermagem da Universidade Federal dos Vales
do Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina (MG), Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/4721367057858836>
E-mail: liliane.consolacao@ufvjm.edu.br

Sabrina Pinheiro Tsopanoglou
Doutora e Mestre em Ciências da Saúde aplicada à Pediatria pela
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - São Paulo. Brasil.
Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do
Jequitinhonha e Mucuri - Diamantina (MG), Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/3509876657463607>
E-mail: sabrina.pinheiro@ufvjm.edu.br

Resumo: A gestação é um processo no qual o corpo de uma mulher passa por uma sequência de eventos fisiológicos, que normalmente evolui sem complicações. Porém quando ocorrem complicações, a situação clínica é chamada de gestação de alto risco. Sendo assim é importante sintetizar os achados acerca do manejo clínico para prevenir uma gestação de alto risco, especialmente os distúrbios hipertensivos na gestação. *Objetivo:* Revisar na literatura os achados encontrados em revisões sistemáticas que estudaram o manejo clínico para prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação. *Métodos:* Trata-se de um estudo de revisão sistemática de revisões sistemáticas (PROSPERO CRD42023392675), com levantamento bibliográfico das bases de dados MEDLINE, Cochrane, Embase, CINAHL, Scopus e Web of Science, sem restrições de data desde o início até março de 2023. A busca e a extração de dados foram realizadas por três autores de forma independente, com discordâncias resolvidas por um quarto autor. Os critérios de elegibilidade incluíram os estudos com gestantes de alto risco, independentemente do diagnóstico clínico e que tenham utilizado uma forma de intervenção para prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação. *Resultados:* Foram encontradas 09 revisões sistemáticas que abordavam o manejo clínico na prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação. Desses artigos, 05 deles abordam a utilização e administração de aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia, as demais 04 revisões abordaram a utilização e administração de suplementação de outras substâncias na prevenção de pré-eclâmpsia. *Conclusão:* A administração de aspirina, ácidos graxos e cálcio tem potencial valor na prevenção de hipertensão arterial na gestação.

Palavras-chave: Revisão Sistemática; Gravidez de alto risco, Pré-Eclâmpsia, Prevenção.

INTRODUÇÃO

A gestação é um processo no qual o corpo de uma mulher passa por uma sequência de eventos fisiológicos em 40 semanas aproximadamente, ocorrendo sem nenhuma complicação na maioria das vezes (NASCIMENTO; et al, 2022). Porém, as complicações nesse processo podem evoluir em resultado adverso para a mulher ou feto, evento esse denominado de gestação de alto-risco. Tal situação afeta uma pequena parcela das gestantes, mas é de extrema importância para a saúde pública, já que a gestação de alto risco tem ligação direta com a morbimortalidade materno-infantil (BRASIL, 2011; BRASIL, 2022). As razões de uma gestação de alto risco podem estar relacionadas com fatores de risco pré gestacionais, ou desenvolvidos durante o seu processo (FERNANDES; et al, 2019). Nesse cenário, as síndromes hipertensivas da gravidez se destacam como uma das principais causas de uma gravidez de alto risco (NASCIMENTO; et al, 2022).

Atualmente, a maioria das complicações que surgem durante uma gravidez que levam a uma gestação de risco elevado ou a morte materno-infantil são preveníveis (BRASIL, 2022). Já existem abordagens clínicas que sugeridas para prevenir ou reduzir os danos da pré-eclâmpsia (POON; et al, 2019; PARK; et al, 2015). No Brasil, houve uma redução de 58% da mortalidade relacionada à gestação, desde 1990 a 2015 (FERNANDES; et al, 2019), uma conquista da saúde pública relacionada com os melhores investimentos e o melhor preparo da rede de profissionais para lidarem com a saúde materno-infantil e como prevenir agravos. Assim, quando se fala de saúde materna, o manejo clínico de prevenção à gestação de alto risco é um tópico de extrema relevância a fim de diminuir ainda mais o desenvolvimento de complicações gestacionais e os índices de mortalidade.

Sendo assim, visando prevenir o desenvolvimento de distúrbios hipertensivos em gestações de alto risco, diversas revisões sistemáticas foram destinadas a investigar formas de atingir essa meta. Contudo, esses estudos abordam maneiras de prevenção e

características clínicas diversificadas, sendo necessário realizar uma revisão sistemática de revisões sistemáticas, para concentrar as informações encontradas na literatura em um só estudo. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi revisar na literatura os achados encontrados em revisões sistemáticas que estudaram o manejo clínico para prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação de alto risco.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática de revisões sistemáticas identificou o efeito de diversas terapias no manejo clínico de distúrbios hipertensivos na gestação. O estudo foi registrado no banco de dados PROSPERO CRD42023392675 (Anexo 1) e editado seguindo as orientações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE; et al, 2021).

1. Estratégia de busca

Os estudos potenciais foram identificados nas bases de dados (MEDLINE via PubMed, Cochrane, Embase, CINAHL, Scopus e Web of Science) sem restrições de data desde o início até março de 2023. A busca foi realizada de forma independente por 3 autores (VGSO, LRO e LMAS) de janeiro a março de 2023. As discordâncias foram resolvidas por um quarto revisor (HSC). Os termos de pesquisa incluíram palavras relacionadas à gestação de alto risco e manejo clínico. A seguinte estratégia foi usada na pesquisa Medline: ["high-risk pregnancy"AND"systematic review"], sendo modificada para cada base de dados.

2. Seleção de estudos

Primeiramente foi realizada a retirada dos estudos duplicados, em seguida foi lido o título e resumo dos estudos selecionados, avaliando os critérios de inclusão e exclusão. Quando não foi possível selecionar o estudo apenas com o título e resumo, o mesmo foi analisado na íntegra. Por fim, os estudos que foram de frente com os critérios de inclusão foram lidos na íntegra para finalmente selecionar os estudos inclusos nessa revisão.

3. Critério de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade incluíram estudos a) com gestantes de alto risco,

independentemente do diagnóstico clínico; b) que tenha utilizado uma forma de

intervenção para prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, estudos em animais, e aqueles que não se enquadraram no objetivo desta análise. Não houve restrições quanto ao ano de publicação até março de 2023. Estudos de autores utilizando a mesma população foram excluídos, bem como aqueles sem análise estatística.

4. Avaliação de qualidade dos estudos

Avaliação da qualidade metodológica de cada revisão foi verificada utilizando a ferramenta AMSTAR-2. Ele é a ferramenta recomendada para a avaliação de revisões sistemáticas de intervenções, então a versão completa foi usada para revisões sistemáticas de estudos de intervenção. Os critérios AMSTAR completos estão nos Materiais Suplementares (Anexo 2).

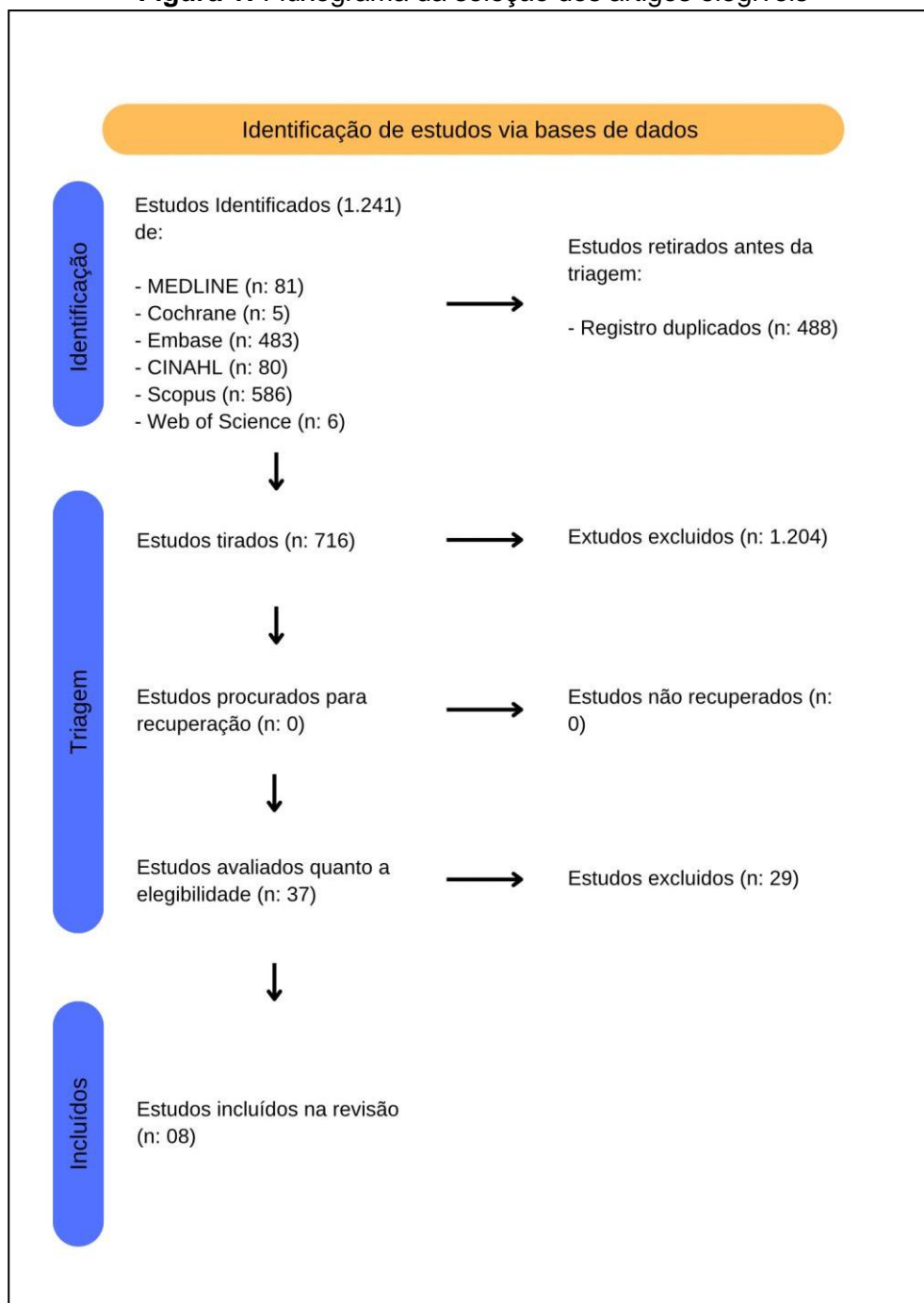
5. Extração de dados e informações coletadas

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos incluídos: autor, ano de publicação, condição da gestante, característica da amostra e da busca, objetivo do estudo e principais resultados. O desfecho primário foi a eficácia do tratamento na prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação de alto risco.

RESULTADOS

A figura 1 resume o processo de busca e seleção de artigos na literatura. Foram incluídos 9 artigos elegíveis para a análise. As principais características dos estudos estão apresentadas na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos elegíveis



Fonte: Autoria Própria

Foram encontrados 1.241 artigos nas 6 bases de dados utilizadas para essa revisão. Após a remoção dos artigos duplicados, 488 estudos, os artigos foram analisados, através do título e resumo, quanto à sua elegibilidade através dos critérios de inclusão e exclusão, sendo descartados 716 estudos, totalizando 1.204 estudos excluídos na triagem. Por fim, foram selecionadas 37 revisões para serem lidas na

íntegra, e avaliados quanto sua elegibilidade, sendo excluídos 29 artigos após essa

leitura completa.

Assim foram encontradas 08 revisões sistemáticas que abordavam o manejo clínico na prevenção de distúrbios hipertensivos na gestação. Desses artigos, 03 deles abordam a utilização e administração de aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia, as demais 05 revisões abordaram a utilização e administração de outras substâncias na prevenção da pré-eclâmpsia, sendo 01 estudo abordando a suplementação de ácidos graxos, 02 estudo a suplementação de vitamina C e E, 01 estudo investigou a utilização de cálcio e 01 revisão analisou a suplementação de antioxidantes. A qualidade metodológica foi baixa em 2 revisões e criticamente baixa em 6.

1. Uso de aspirina na prevenção de distúrbios hipertensivos

Três revisões sistemáticas verificaram o efeito da aspirina na prevenção de distúrbios hipertensivos. A primeira revisão (D'ANTONIO; et al, 2023) incluiu 9 estudos com uma amostra de 2.273 gestações gemelares. Foi encontrado que o risco de pré-eclâmpsia foi menor em gestações gemelares tratadas com aspirina do que naquelas não tratadas com aspirina (OR: 0,64; IC 95%: 0,48-0,85; p=0,003), embora não houvesse diferença significativa no risco de hipertensão gestacional (p=0,987), restrição do crescimento fetal (p=0,9) ou eventos adversos maternos e perinatais (p=0,9) em gestações gemelares tratadas com aspirina em comparação com aquelas não tratadas com aspirina. Entretanto, a associação entre administração de aspirina e pré-eclâmpsia foi expressiva quando se considerou uma dose de aspirina >100 mg/dia ou quando a medicação foi iniciada antes de 16 semanas de gestação. A qualidade geral das evidências usando a classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e avaliação foi baixa.

Outro estudo (HENDERSON; et al, 2021) incluiu 23 ensaios clínicos randomizados (RCT) e 26.952 indivíduos. Foi encontrado menor risco de pré-eclâmpsia com o uso de aspirina (RR: 0,85; IC 95% de 0,75 a 0,95); 16 RCTs [n = 14 093; I² = 0%), mortalidade perinatal (RR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,96); 11 RCTs [n = 13 860]; I² = 0%), nascimento prematuro (RR: 0,80; IC 95%: 0,67 a 0,95); 13 RCTs [n = 13 619]; I² = 49%) e restrição de crescimento intrauterino (RR: 0,82; IC 95%: 0,68 a 0,99); 16 RCTs [n = 14 385]; I² = 41%). Não houve associações significativas do uso de aspirina com risco de hemorragia pós-parto (RR: 1,03; IC 95%: 0,94 a 1,12]; 9 RCTs [N = 23 133]; I² = 0%) e outros danos relacionados ao sangramento, ou com

danos perinatais raros ou de longo prazo. As reduções absolutas de risco para a pré-eclâmpsia associada ao uso de aspirina variaram de -1% a -6% em ensaios maiores (n>300) e foram maiores em ensaios menores. Para a mortalidade perinatal, as reduções absolutas de risco variaram de 0,5% a 1,1% nos 3 maiores ensaios.

Por fm, em outro estudo (VAN DOOM; et al, 2021), queria avaliar o efeito da dose de aspirina na incidência de pré-eclâmpsia em todas as idades gestacionais e pré-eclâmpsia pré-termo, sendo que essa revisão contou com 23 estudos randomizados que incluíram 32.370 mulheres. Com isso, esse estudo encontrou que na pré-eclâmpsia pré-termo, as mulheres designadas aleatoriamente para 150 mg experimentaram uma redução significativa de 62% no risco de pré-eclâmpsia pré-termo (RR = 0,38; IC 95%: 0,20 a 0,72; p=0,011). Já em doses de aspirina <150 mg não produziram reduções significativas.

2. Suplementação com ômega-3 ou ácidos graxos na prevenção de distúrbios hipertensivos

Uma revisão (BAKOU EI; et al, 2020) abordou o efeito da suplementação de Omega-3 ou ácidos graxos n-3 (ácido eicosapentaenóico e/ou ácido docosahexaenóico e/ou ácido alfa-linoleico) na prevenção da pré-eclâmpsia (RR: 0,82, IC95%: 0,70 a 0,97; p=0,024), especialmente nas gestantes de baixo risco (p=0,005). Não há evidência que comprove o efeito dos ácidos graxos na hipertensão induzida pela gravidez (RR: 0,98, IC 95%: 0,90 a 1,07; p=0,652).

3. Uso de vitamina C e E na prevenção de distúrbios hipertensivos

A primeira revisão (POLYZOS; et al, 2007) objetivou examinar o efeito da suplementação combinada de vitamina C e E durante a gravidez na prevenção de pré-eclâmpsia e principais resultados adversos do bebê. Eles encontram o resultado que a suplementação combinada de vitamina C e E durante a gravidez não reduz o risco de pré-eclâmpsia (RR: 0,97; IC95%:0,82 a 1,13), perda fetal ou neonatal (RR: 1,10; 95% CI 0,78 a 1,57), bebê pequeno para a idade gestacional (RR: 0,94; 95% CI 0,74 a 1.19) ou parto prematuro (RR: 1.07; 95% CI: 0.96 a 1.20). Essa suplementação deve ser desencorajada, a menos que dados de suporte sólidos de ensaios randomizados estejam disponíveis.

Já os autores da segunda revisão (ROSSI; MULLIN, 2011) revisaram a

literatura sobre a eficácia da aspirina em baixa dose e vitaminas C e E na prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres de alto risco, incluindo 13 estudos para análise final. Com isso, a revisão reportou que a aspirina em baixa dose (OR: 0,72; 95% CI: 0,51 a 1,00; p=0,05) e as vitaminas C e E (OR: 0,84; 95% CI: 0,63 a 1,12; P=0,24) não diminuíram a incidência de pré-eclâmpsia em mulheres em alto e baixo risco. Em mulheres de alto risco, outros distúrbios hipertensivos foram mais frequentes quando utilizada a vitamina C e E do que no placebo. Os autores concluíram que não há evidências para apoiar a administração de aspirina em baixa dose ou vitamina C e E para prevenir a pré-eclâmpsia.

4. Uso de cálcio na prevenção de distúrbios hipertensivos

A suplementação de cálcio na prevenção de pré-eclâmpsia foi abordada em uma revisão, (KINSHELLA; et al, 2022) que queria avaliar a eficácia da dosagem alta (> ou = 1 g/dia) e baixa (<1 g/dia) de cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia, de acordo com o cálcio dietético basal, risco de pré-eclâmpsia e co-intervenções e intervenção tempo. Eles concluíram que a suplementação de cálcio tanto de dose alta (RR 0,49, 95% CI 0,36–0,66) como de dose baixa (RR 0,49, 95% CI 0,36–0,65) preveniram a pré-eclâmpsia. Por metanálise de rede, altas doses ou baixas doses de cálcio não diferiram em efeito (RR 0,79, 95% CI 0,43–1,40). O cálcio foi igualmente eficaz, independentemente do risco basal de pré-eclâmpsia, da coadministração de vitamina D ou do momento do início do cálcio, mas o cálcio foi ineficaz entre as mulheres com ingestão média adequada de cálcio basal.

5. Utilização de antioxidantes na prevenção de distúrbios hipertensivos

Por fim, um estudo (SALLES; et al, 2012) investigou a eficácia dos antioxidantes na prevenção da pré-eclâmpsia e outras complicações maternas e fetais entre gestantes com risco baixo, moderado ou alto de pré-eclâmpsia, sendo incluídos 15 estudos (21.012 mulheres e 21.647 fetos). Com isso, eles não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre mulheres que receberam o tratamento com antioxidantes e mulheres do grupo controle, que receberam placebo na prevenção de eclâmpsia (RR: 0,92; IC 95%: 0,82 a 1,04), pré-eclâmpsia grave (RR:

1,03; IC 95%: 0,87 a 1,22), pré-termo nascimento (RR; 1,03; IC 95%: 0,94 a 1,14) e

pequeno para a idade gestacional <10o percentil (RR: 0,92; IC 95%: 0,80 a 1,05). Os efeitos colaterais foram numericamente mais frequentes no grupo de antioxidantes em comparação ao placebo, mas sem diferença estatística significativa (RR: 1,24; IC 95%: 0,85 a 1,80).

TABELA 1: Descrição dos dados extraídos dos artigos incluídos que abordam a prevenção da pré-eclâmpsia nas gestações de risco.

Identificação do Artigo (Autor/Ano)	Características da Amostra	Objetivo do Estudo	Principais Resultados	Qualidade Metodológica (AMSTAR2)
D'Antonio et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none">▪ Banco de Dados: Medline, Embase e Cochrane;▪ Período: em abril de 2022;▪ Desenho dos Estudos: Ensaios Clínicos Randomizados e Estudos Observacionais▪ Resultado das buscas: 9 estudos incluíram 2.273 gestações gemelares (6 RCTs e 3 estudos observacionais). A dosagem de aspirina foi diferente entre os estudos incluídos; 4 adotaram 60 mg por dia, 2 adotaram 100 mg, 2 adotaram 80 mg e 1 adotou 150 mg.	Investigar o papel da aspirina na redução do risco de pré-eclâmpsia e resultados maternos e perinatais adversos em gestações gemelares.	O risco de pré-eclâmpsia foi menor em gestações gemelares tratadas com aspirina, embora não houvesse diferença significativa no risco de hipertensão gestacional, restrição do crescimento fetal ou eventos adversos maternos e perinatais em gestações gemelares tratadas com aspirina em comparação com não tratadas.	Qualidade Criticamente Baixa
Henderson et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none">▪ Base de Dados: Medline, EMBASE e Cochrane▪ Período: Janeiro de 2013 a 15 de maio de 2020▪ Desenho dos Estudos: Ensaios Clínicos Randomizados▪ Resultados das Buscas:<ul style="list-style-type: none">▪ Um total de 23 ensaios clínicos randomizados (RCTs) (N = 26 952) foram incluídos; 18 foram conduzidos entre os participantes com risco aumentado de pré-eclâmpsia.	Atualizar a eficácia do uso de aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres com risco aumentado	O uso de aspirina foi significativamente associado a menor risco de pré-eclâmpsia, mortalidade perinatal, nascimento prematuro e restrição de crescimento intrauterino. Não houve associações significativas do uso de aspirina com risco de hemorragia pós-parto e outros danos relacionados ao sangramento, ou com danos perinatais raros ou de longo prazo.	Qualidade baixa

van Doorn et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base de Dados: Cochrane, Medline, Scopus, ClinicalTrials e Web of Science. ▪ Período: Janeiro de 1985 a Março de 2019. ▪ Desenho dos Estudos: Ensaio Clínico Randomizado ▪ Resultados da Busca: Foram incluídos 23 estudos randomizados, que incluíram 32.370 mulheres, preencheram os critérios de inclusão. 	Avaliar o efeito da dose de aspirina na incidência de pré-eclâmpsia em todas as idades gestacionais e pré-eclâmpsia pré-termo.	Na pré-eclâmpsia pré-termo, as mulheres designadas aleatoriamente para 150 mg experimentaram uma redução significativa de 62% no risco de pré-eclâmpsia pré-termo. Doses de aspirina <150 mg não produziram reduções significativas. Houve uma	Qualidade Criticamente Baixa
-------------------------	--	--	--	------------------------------

Rossi et al. (2011)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base de Dados: Medline, Embase e Cochrane. ▪ Período: Janeiro de 1988 a Setembro de 2010. ▪ Desenho dos Estudos: Ensaios Clínicos Aleatórios. ▪ Resultado da Busca: Quinze estudos foram agrupados. Desses 10 estudos eram sobre a administração de aspirina em baixas doses (LDA), e 5 estudos sobre a vitamina C e E (VCE). 	Revisar a literatura sobre a eficácia da aspirina em baixa dose (LDA) e vitaminas C/E (VCE) na prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres de alto e baixo risco.	redução máxima de 30% no risco de pré-eclâmpsia em todas as idades gestacionais em todas as doses de aspirina. O LDA não diminuiu a incidência de pré-eclâmpsia em alto risco e baixo risco em mulheres. Da mesma forma, VCE não reduziu a incidência de pré-eclâmpsia em alto risco e de baixo risco.	Qualidade criticamente baixa
Bakouei et al., (2020)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base de Dados: Scopus, Medline, Web do Science, AGRIS e Google Scholar ▪ Período: De 1991 a 2018 ▪ Desenho dos Estudos: Ensaios Clínicos ▪ Resultado da Busca: Foram incluídos 13 artigos. 	Examinar o efeito da suplementação com ácido eicosapentaenóico e/ou ácido docosahexaenóico e/ou ácido alfa-linoleico durante a gravidez na hipertensão induzida pela gravidez ou pré-eclâmpsia.	A meta-análise demonstrou que a suplementação com ácidos graxos n-3 desempenhou um papel protetor contra o risco de pré-eclâmpsia.	Qualidade Criticamente baixa

Polyzos et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base de Dados: Medline e Cochrane ▪ Período: Até agosto de 2006 ▪ Desenho dos Estudos: Ensaio Clínico Randomizado ▪ Resultado da Busca: 4 ensaios foram incluídos na análise, totalizando um total de 4.680 mulheres grávidas utilizando a suplementação. A dose de vitamina C e E em todos os ensaios foi de 1.000mg e 400mg respectivamente, e o placebo foi utilizado no grupo controle. 	Verificar o efeito da suplementação combinada de vitamina C e E durante a gravidez na prevenção da pré-eclâmpsia e dos	A suplementação combinada de vitamina C e E durante a gravidez não reduz o risco de pré-eclâmpsia, perda fetal ou neonatal, bebê pequeno para a idade gestacional ou parto prematuro.	Qualidade criticamente baixa
-----------------------	--	--	---	------------------------------

Woo Kinshella et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base de Dados: CENTRAL, Medline, Global Índex Medicus, CINAHL, Lilacs, WPRO e ICTRP. ▪ Período: Início do banco de dados até 2 de fevereiro de 2021. ▪ Desenho dos Estudos: Ensaio clínico randomizado. ▪ Resultado da Busca: A meta-análise incluiu 30 estudos (n = 20.445 mulheres), e a metanálise de rede para avaliar a dosagem de cálcio incluiu 25 estudos (n = 15.038). 	<p>principais resultados adversos do bebê</p> <p>Avaliar a eficácia da dosagem de alto (> ou = 1 g/dia) e baixo (<1 g/dia) cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia, de acordo com o cálcio dietético basal, risco de pré-eclâmpsia e co-intervenções e intervenção tempo.</p>	<p>A suplementação de cálcio preveniu a pré-eclâmpsia de forma semelhante com dose alta ou baixa. Por meta-análise de rede, altas doses (vs baixas doses) de cálcio não diferiram em efeito. O cálcio foi igualmente eficaz, independentemente do risco basal de pré-eclâmpsia, da coadministração de vitamina D ou do momento do início do cálcio, mas o cálcio foi ineficaz entre as mulheres com ingestão média adequada de cálcio basal.</p>	<p>Qualidade criticamente baixa</p>
Salles et al. (2012)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bases de Dados: Medline, Embase, Cochrane, SciElo, LILACS, CDR e mRCT; ▪ Período: outubro de 2011; ▪ Desenho dos Estudos: Ensaio Clínico Randomizado; ▪ Resultado das buscas: 15 estudos (21.012 mulheres e 21.647 fetos). 	<p>Investigar a eficácia dos antioxidantes na prevenção da pré-eclâmpsia e outras complicações maternas e fetais entre gestantes</p>	<p>Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre mulheres que receberam tratamento antioxidante e as que receberam placebo para pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave, pré-termo nascimento e pequeno para a idade gestacional.</p>	<p>Qualidade metodológica baixa</p>

Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi um dos pioneiros em sistematizar as revisões sistemáticas acerca do manejo clínico para a prevenção da gestação de alto risco, como foco nos distúrbios hipertensivos. Os principais achados dessa revisão foram que (a) a administração de aspirina pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia em gestações de alto risco na maioria dos estudos, (b) a suplementação de ácidos graxos n-3 possui um papel protetor contra o risco de pré-eclâmpsia, porém não atenuou a hipertensão induzida pela gravidez, (c) as vitaminas C e E não reduzem o risco de pré-eclâmpsia, resultados neonatais adversos e parto prematuro, (d) o cálcio, tanto em altas ou baixas doses, previne a pré-eclâmpsia de forma semelhante, (e) a suplementação de antioxidante não previne a pré-eclâmpsia, e essa suplementação pode levar a uma maior frequência de efeitos colaterais.

Na prevenção da pré-eclâmpsia em gestações de risco, a administração de aspirina foi alvo de investigação de cinco revisões sistemáticas incluídas. Por mais que a maioria dos estudos tenham chegado na conclusão favorável para a administração da aspirina, isso não foi um consenso. A pré-eclâmpsia é uma condição na qual a placenta da mulher não exerce sua função correta, fazendo com que as plaquetas do sangue materno estejam mais ativas, aumentando as chances de coagulação (DULEY; et al, 2019). Em uma gestação normal, a placenta possui células trofoblásticas que infiltram no músculo de artérias espiraladas uterinas, fazendo um circuito de baixa resistência e alto volume, garantindo o fluxo de sangue da mãe para o feto. Essa transformação não ocorre na pré-eclâmpsia, fazendo com que ocorra uma resistência no fluxo de sangue gerando um desequilíbrio nos mediadores inflamatórios do sangue materno, e, portanto, uma tendência a vasoconstrição e eventos trombóticos (SIRCAR; THADHANI; KARUMANCHI, 2015). Já a aspirina, uma antiplaquetária, tem um papel de inibição da formação de prostaglandina e tromboxano, assim, possui propriedades anti-inflamatórias e evita a agregação plaquetária. Além disso ela atua no tromboxano, fazendo com que ocorra a inibição da vasoconstrição plaquetária (HAMULYÁK; et al, 2020; GAN; HE; QI, 2016). Sendo assim, postula-se que a administração de aspirina pode inibir a formação de tromboxano, e manter a produção de prostaciclina em um equilíbrio positivo, mantendo a vasodilatação, prevenindo assim a pré-eclâmpsia e suas complicações

(AUGUST; JEYABALAN, 2022). Porém, por mais que a maioria dos estudos obtiveram

resultados favoráveis à utilização na aspirina como um método de prevenção, ela ainda não possui parâmetros de dosagem, idade gestacional para iniciar o uso e características para ser classificada como uma gestação de risco. Isso foi possível perceber já que, os quatro estudos que tiveram resultados positivos com a utilização da aspirina, não tiveram igualdade nesses parâmetros. Soma-se a isso, Campos conclui que as doses não estão claramente definidas, porém a maior parte dos estudos e diretrizes, indicam que a administração de aspirina deve ser em doses entre 80 a 150mg, sendo a administração iniciada até 16 semanas de gestação (CAMPOS, 2015).

Além disso, os ácidos graxos n-3, também foram alvo de um achado encontrado nesse estudo. Esses ácidos graxos n-3, também conhecidos comumente como ômega-3, são adquiridos nutricionalmente, estando aí sua importância, já que o corpo humano não consegue sintetizar esses ácidos (INNES; CALDER, 2020). Dentro dessa classe, aqueles fisiologicamente mais importantes são o ácido-eicosapentaenóico (EPA) e o ácido-docosahexaenóico (DHA), ambos de origem animal (HAMULYÁK; et al, 2020), mas também o ácido alfa-linoléico (ALA), que é de origem vegetal, encontrado na semente de linhaça (BAKOU EI, 2020). Esses ácidos graxos demonstraram possuir benefícios no sistema neurológico, tendo ação de neuroproteção e anti-inflamatória, já que ele diminui a produção de marcadores inflamatórios. Porém, o mecanismo fisiológico da prevenção pelos ácidos graxos ainda não está bem descrito na literatura, sendo está uma lacuna a ser preenchidas por estudos futuros.

Já a suplementação de vitaminas C (ácido ascórbico) e E (α -tocoferol), envolveu um outro achado deste estudo, diferente do anterior. Esses compostos, classificados como micronutrientes, são antioxidantes, que podem ser consumidos naturalmente durante a alimentação usual. O ácido ascórbico tem um papel de cofator de diferentes processos químicos, assim eles agem reduzindo espécies reativas de oxigênio, e são hidrossolúveis. Por outro lado, a vitamina E, possui um grande papel como agente antioxidante e possui característica lipossolúvel (WASHINGTON (DC), 2000). O processo de gestação, é um período de estresse oxidativo fisiologicamente, produzindo em excesso espécies reativas de oxigênio, e essa produção excessiva pode ocorrer durante algumas etapas do desenvolvimento placentário em gestações de alto risco, como aquelas afetadas pela pré-eclâmpsia (MYATT; CUI, 2004). Também, sabe-se que a vitamina C ter poder de permear pela placenta, assim,

durante o período gestacional, os níveis desse micronutriente tendem a cair no corpo da mãe (STREETER; ROSSO, 1981). Porém, o estudo incluído nesta revisão demonstrou que a suplementação desses dois micronutrientes não reduz o risco de pré-eclâmpsia.

Nessa mesma linha de pensamento, outro achado desse estudo envolveu o manejo clínico de suplementação de antioxidantes, que demonstrou não ser eficiente na prevenção de pré-eclâmpsia em gestantes. Os antioxidantes possuem uma definição bastante ampla, que pode ser definido como uma substância que, quando em concentrações pequenas de frente a um substrato oxidativo, possui capacidade de inibir ou atrasar esse processo de oxidação desse substrato de maneira eficiente (SIES; STAHL, 1995). Assim os antioxidantes têm o papel de inibição e redução das lesões, que radicais livres podem causar nas células (BIANCHI; ANTUNES, 1999). Também se sabe, que o estresse oxidativo placentário, pode possuir um importante papel nos mecanismos da pré-eclâmpsia (RAIJMAKERS; DECHEND; POSTON, 2004.)

Com essas explicações, surgiu a hipótese de que a ação de oxidantes durante o período gestacional poderia diminuir a incidência do risco de pré-eclâmpsia em gestantes. Porém, já está bastante claro na literatura que a utilização de agente antioxidantes, não tem papel de prevenir o risco de distúrbios hipertensivos na gestação, como no caso da pré-eclâmpsia.

Na sequência, dentro dessa estratégia de suplementação, como manejo para a prevenção de gestação de alto risco, outro achado deste estudo envolveu a suplementação de cálcio. Estudos epidemiológicos apontam que a baixa ingestão de cálcio pode levar a um aumento da morbimortalidade em gestações com pré-eclâmpsia (BERGEL; BARROS, 2007). A suplementação de cálcio é recomendada pela Organização Mundial da Saúde, a partir do 2º trimestre de gestação em doses que variam de 1,5 a 2,0 g, como sendo uma estratégia válida na prevenção de pré-eclâmpsia, e com isso, na redução da morbimortalidade materna (WHO, 2011).

Sendo assim, hoje no Brasil, tem-se como estratégias efetivas e recomendadas de manejo clínico na prevenção da pré-eclâmpsia, a suplementação de cálcio e a prescrição de aspirina (HOFMEYR; LAWRIW; ATALLAH; TORLONI, 2018). De acordo com uma revisão sistemática da plataforma Cochrane, reuniu os dados da plataforma e concluiu que, a suplementação de no mínimo 1g de cálcio, reduziu o risco de pré-

eclâmpsia, sendo essa uma estratégia segura tanto para populações de

gestantes de alto risco, como também para grupos com baixa ingestão de cálcio (RUMIRIS; et al, 2006). Sendo assim, tanto o resultado encontrado neste estudo, quanto o que a literatura trás em torno desse assunto, apoiam como uma abordagem segura e eficaz no manejo clínico de gestantes de alto risco, a suplementação de cálcio, como prevenção de pré-eclâmpsia. Somado a isso, órgãos de grande importância, no âmbito nacional e também internacional, já ditaram a dosagem e a idade gestacional, para essa abordagem profilática.

CONCLUSÃO

A administração de aspirina, ácidos graxos e cálcio estiveram associados à prevenção de pré-eclâmpsia na gestação. Não há evidência o suficiente que indique a suplementação com vitaminas C e E para esse fim.

REFERÊNCIAS

AMSTAR. AMSTAR2 <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf>

AUGUST, P; JEYABALAN, A. Pré-eclâmpsia: Prevenção. 2022.

BAKOU EI, F; et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. **Taiwan J Obstet Gynecol**. 59(1):8-15, 2020.

BERGEL, E; BARROS, A. J. Effect of maternal calcium intake during pregnancy on children's blood pressure: a systematic review of the literature. **BMC Pediatr**. 2007;7:15.

BIANCHI, M. L. P; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**. 1999;12.

BRASIL. Portaria nº. 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011: **Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS – a Rede Cegonha**. Brasília: Ministério da Saude, 2011.

BRASIL, 2022. **Manual de gestão de alto risco**. Brasília, Ministério da Saúde, 2022.

CAMPOS, A. O Papel da Aspirina na Prevenção da Pré-Eclâmpsia: Estudo da Arte. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**. 28(4):517-24, 2015.

D'ANTONIO, F; et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol MFM**. 5(2):100803, 2023.

DULEY, L; et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database Syst Rev**. 2019(10), 2019.

FERNANDES, J.A; *et al*. Perfil das gestantes de alto risco e a cogestão da decisão sobre a via de parto entre médico e gestante. **Saúde Debate**., v.43, n.121, p. 406-416, 2019.

GAN, J; HE, H; QI, H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians:A systematic review and meta-analysis. **Hypertens Pregnancy**. 35(3):426-35, 2016.

HAMULYÁK, E. N; et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. **Cochrane Database Syst Rev**. 2020;5(5):CD012852.

HENDERSON, J. T; et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**. 326(12):1192-206, 2021.

HOFMEYR, G. J; LAWRIW, T. A; ATALLAH, A. N; TORLONI, M. R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database Syst Rev**. 2018;10(10):CD001059.

INNES, J. K; CALDER, P. C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. **Int J Mol Sci**. 21(4), 2020.

Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): **National Academies Press (US)**; 2000.

KINSHELLA, ML. W; et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. **BJOG**. 129(11):1833-43, 2022.

LORENTE, M. A; RUBIO, G. N. Prevención de la preeclampsia con aspirina. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. **Prog Obstet Ginecol**. 59(3):180-184, 2016.

MYATT, L; CUI, X. Oxidative stress in the placenta. **Histochem Cell Biol**. 122(4):369-82, 2004.

NASCIMENTO, J. W. A; et al. Atuações do enfermeiro na gestação de alto risco: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24616>

PAGE, M. J; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **J Clin Epidemiol**. 134:178-89, 2021.

PARK F, *et al*. Previsão e Prevenção de Pré-Eclâmpsia de Início Precoce: Impacto da Aspirina após Triagem no Primeiro Trimestre. **Ultrassom em Obstetrícia e Ginecologia**, v. 46, n. 4, p. 419-23, 2015.

POLYZOS, N. P; et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. **Obstet Gynecol Surv**. 62(3):202-6, 2007.

POON, L; *et al*. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **Internacional J. Gynaecology Obstetrics**, v. 145, n. 1, p. 1-33, 2019. doi:10.1002/ijgo.12802

RAIJMAKERS, M. T. M; DECHEND, R; POSTON, L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. **Hypertension**. 44(4):374-80, 2004.

ROSSI, A. C; MULLIN, P. M. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 158(1):9-16, 2011.

RUMIRIS, D; et al. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in

pregnant women with low antioxidant status. **Hypertens Pregnancy**. 25(3):241-53, 2006.

SALLES, A. M. R; et al. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. **ScientificWorldJournal**. 2012:243476, 2012.

SIES, H; STAHL, W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. **Am J Clin Nutr**. 1995;62(6 Suppl):1315S-21S.

SIRCAR, M; THADHANI, R; KARUMANCHI, S. A. Pathogenesis of preeclampsia. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 24(2) : 131-138, 2015. doi:10.1097/MNH.000000000000105

STREETER, M. L; ROSSO, P. Transport mechanisms for ascorbic acid in the human placenta. **Am J Clin Nutr**. 34(9):1706-11, 1981.

VAN DOOM, R; et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**. 16(3):e0247782, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization, 2011. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. **World Health Organization**, 2011.

ANEXOS

ANEXO 1 – Registro Prospero

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Management of high-risk pregnancy: a systematic review of systematic reviews

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Manejo da gestação de alto risco: uma revisão sistemática de revisões sistemáticas

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

20/01/2023

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

23/06/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: Yes

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Henrique Costa

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Mr Costa

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

henriquesilveira@yahoo.com.br

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Rua Flávia, 220

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+553187056925

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be

completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Professor Henrique Costa. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Mr Lucas Mateus Santos. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Miss Luana de Oliveira. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Professor Débora Vitorino. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Professor Liliâne Ribeiro. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Mr Victor Guilherme Oliveira. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

PET-Saúde

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

What is the best evidence of multidisciplinary clinical management of patients with high-risk pregnancies?

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The search will be carried out using MEDLINE, Web of Science, Cochrane, LILACS and Open Gray databases. There will be no language restriction and the search will be considered from the year 2000 onwards.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search **results**.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

High-risk pregnancy

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

High-risk pregnant women will be included regardless of age and country of origin. Any clinical condition that leads to high-risk pregnancy will also be considered.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Uni- or multidisciplinary management that leads to clinical improvement in the condition of high-risk pregnant women.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

None

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Systematic reviews

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Improvement of the clinical picture and safety during pregnancy

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

None

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

First reviewer will extract the data from the articles and the second reviewer will check the data extracted. After the

criteria of our study will be excluded. The evaluation will take place by three reviewers following PRISMA and

discrepancies will be analyzed by a fourth reviewer.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The assessment of methodological quality will be performed using the AMSTAR 2. AMSTAR 2 is an instrument (a 16-item checklist) used in assessing the methodological quality of systematic reviews, with good agreement, reliability, construct validity, and feasibility.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Data will be exported to EndNote software. The author, year of publication, sample characteristics, type of management and mainly results will be extracted and demonstrated in tables.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Analyses can be stratified in relation to different professional therapy, ie, medicine, nursing, physiotherapy.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

Yes

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

Yes

Pregnancy and childbirth

Yes

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

No

Give brief details of plans for communicating review findings.?

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full

bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

ANEXO 2 – Ferramenta AMSTAR-2 (Folha de Avaliação)

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome	Optional (recommended) <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: <input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i> <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including only NRSI</i> <input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> <i>OR</i> two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes
 No
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study Yes
 Partial Yes
 No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail Yes
 Partial Yes
 No
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies Yes
 No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

For NRSI

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review | |

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | <input type="checkbox"/> No |

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- | | |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | <input type="checkbox"/> No |

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |