

# Prevenção da pré-eclâmpsia baseada em evidências

Evidence-based prevention of pre-eclampsia

Melania Maria Ramos Amorim<sup>1</sup>  
Alex Sandro Rolland Souza<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Hipertensão  
Gravidez  
Complicações na gravidez  
Pré-eclâmpsia/prevenção & controle  
Fatores de risco

## Keywords

Hypertension  
Pregnancy  
Pregnancy complications  
Pre-eclampsia/prevention & control  
Risk factors

## Resumo

As síndromes hipertensivas representam uma das alterações que ocorrem com mais frequência na gravidez, encontrando-se entre as principais causas de morte materna e perinatal no mundo. A identificação de pacientes de risco para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, seja por fatores associados ou por testes preditores, seguindo-se de intervenções profiláticas, poderia prevenir ou retardar a apresentação clínica da doença ou até mesmo reduzir sua gravidade. Realizou-se revisão da literatura baseada nas evidências disponíveis, com o objetivo de descrever as peculiaridades dos métodos preventivos para pré-eclâmpsia. Atualmente, não há estratégias preventivas eficazes que possam ser utilizadas para todas as gestantes, porém há um papel para a aspirina e para o cálcio em gestantes com risco aumentado de pré-eclâmpsia. O cálcio também parece efetivo quando usado em populações com baixa ingestão desse elemento.

## Abstract

Hypertensive syndromes are one of the most frequent complications of pregnancy, and they represent an important cause of maternal and perinatal death around the world. Identification of patients at risk for developing preeclampsia by clinical factors or predictive tests, followed by prophylactic interventions, could prevent or retard the clinical presentation of disease or reduce its severity. A review of literature based on current evidences was performed with the objective of describing characteristics of preventive methods for pre-eclampsia. Nowadays, no effective strategies for preventing pre-eclampsia in all pregnant women, but aspirin and calcium, have a role in high risk women. Calcium also seems effective when used in population with low ingestion of calcium.

<sup>1</sup> Doutora em Tocoginecologia pela Universidade de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil; professora da pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do IMIP – Recife (PE), Brasil

<sup>2</sup> Pós-graduando (doutorado) em Saúde Materno Infantil do IMIP; coordenador da Residência Médica em Medicina Fetal do IMIP – Recife (PE), Brasil

## Introdução

A pré-eclâmpsia acomete aproximadamente 5 a 7% das gestações, sendo a maior causa de morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo<sup>1</sup> (D). Estudos sugerem o envolvimento de fatores imunogenéticos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Aventa-se uma possível implicação do gene da síntese do óxido nítrico e do sistema *Human leucocyte antigen* (HLA), resultando em uma resposta imunológica materna anormal ao trofoblasto, determinando a má-adaptação placentária. Assim, foi sugerido um modelo de fisiopatogenia da pré-eclâmpsia que admite deficiência na invasão trofoblástica nas artérias espiraladas maternas, levando à reduzida perfusão na unidade fetoplacentária. A má-adaptação placentária desencadeia lesões endoteliais que são responsáveis pela secreção de fatores ativadores do endotélio vascular na circulação materna, causando a pré-eclâmpsia<sup>2</sup> (D).

Na tentativa de prevenir a pré-eclâmpsia, várias intervenções profiláticas foram sugeridas para atuarem sobre os mecanismos fisiopatológicos objetivando retardar a apresentação clínica da doença ou, até mesmo, reduzir sua gravidade.

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar estratégias efetivas para reduzir tanto a incidência como a gravidade da pré-eclâmpsia. Entretanto, a prevenção ideal ainda não foi encontrada e alguns grupos de pacientes de alto risco poderiam se beneficiar com essas medidas<sup>2</sup> (D). Sugerem-se algumas medidas que podem eventualmente trazer algum benefício, porém ainda não há evidências para a sua utilização em larga escala e a efetividade de várias dessas medidas não foi

demonstrada em ensaios clínicos randomizados. Essas intervenções incluem dieta com restrição de proteína ou sal, repouso, exercícios, suplementação com zinco, cálcio, magnésio, ácido fólico, vitaminas antioxidantes (C e E), óleo de peixe ou outras fontes de ácidos graxos, aspirina, heparina, heparinas de baixo peso molecular e drogas anti-hipertensivas, as quais serão discutidas a seguir e encontram-se sumarizadas no Quadro 1.

Desta forma, realizou-se esta revisão com o objetivo de descrever os principais métodos utilizados para prevenir a doença, baseando-se nas evidências científicas correntemente disponíveis na literatura e incluindo níveis de evidências e grau de recomendação. Foram pesquisados os bancos de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e a Biblioteca Cochrane para pesquisa das melhores evidências clínicas. Utilizaram-se os seguintes descritores para pesquisa, na língua portuguesa e inglesa: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão, pré-eclâmpsia/prevenção, ensaios clínicos e metanálise.

## Cálcio

Os grandes ensaios clínicos sobre suplementação de cálcio para prevenção da pré-eclâmpsia evidenciam resultados discrepantes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um ensaio clínico com 708 gestantes que foram recrutadas para ingestão de 1,5 g de cálcio ou placebo, com idade gestacional inferior ou igual a 20 semanas. Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto à frequência de plaquetopenia, nível de urato sérico, relação proteínas e creatinina na urina e a incidência de proteinúria<sup>3</sup> (A).

**Quadro 1** - Estratégias para prevenção da pré-eclâmpsia

Estratégia preventiva	Resultado	Recomendação	Grau de recomendação
Dieta e exercícios	Não reduz	Evidência insuficiente	A
Repouso	Reduz	Evidência insuficiente	A
Restrição de proteína ou sal	Não reduz	Evidência insuficiente	A
Suplementação com zinco e magnésio	Não reduz	Não recomendada	A
Suplementação com óleo de peixe ou outras fontes de ácidos graxos	Não reduz	Evidência insuficiente	A
Suplementação com cálcio	Reduz a pré-eclâmpsia nas populações de alto risco e com dieta pobre em cálcio; sem efeito no prognóstico perinatal	Recomendada para gestantes de risco ou de comunidades com dieta pobre em cálcio	A
Ácido fólico	Reduz	Evidência insuficiente	B
Aspirina em baixas doses	Reduz em 17% a incidência de pré-eclâmpsia em gestantes de risco; reduz em 14% a morte fetal ou neonatal	Recomendada para gestantes de risco	A
Heparina e heparina de baixo peso molecular	Reduz a frequência de pré-eclâmpsia em mulheres com doença renal e trombofilias	Evidência insuficiente. Recomendada em gestantes com síndrome antifosfolípide	B
Vitaminas antioxidantes (C e E)	Não reduz	Não recomendadas	A
Drogas anti-hipertensivas em mulheres com hipertensão crônica	Reduz o risco de desenvolver hipertensão grave pela metade, mas não o risco de pré-eclâmpsia	Como prevenção não há evidência para a sua recomendação	A
Uso de diuréticos	Não reduz	Evidência insuficiente	A
Progestágenos	Não reduz	Evidência insuficiente	A
Alho	Não reduz	Evidência insuficiente	A

Outro grande ensaio clínico desenvolvido pela OMS, envolvendo 8.325 gestantes normotensas com dieta pobre em cálcio, observou redução significativa da hipertensão gestacional grave (RR=0,71; IC95%=0,61-0,82) e eclâmpsia (RR=0,68; IC95%=0,48-0,97) no grupo que recebeu suplementação com 1,5 g/dia de cálcio, sem diferenças sobre a mortalidade materna e neonatal<sup>4</sup> (A).

A Biblioteca Cochrane apresenta uma revisão sistemática de ensaios clínicos que compararam a ingestão de cálcio com placebo, sendo incluídos 12 estudos de boa qualidade com 15.206 gestantes. Observou-se redução do risco de hipertensão (RR=0,70; IC95%=0,57-0,86) e de pré-eclâmpsia (RR=0,48; IC95%=0,33-0,69) com a suplementação de cálcio quando comparado ao placebo. O efeito foi maior nas gestantes de alto risco (RR=0,22; IC95%=0,12-0,42) e naquelas que apresentavam deficiência de cálcio (RR=0,36; IC95%=0,18-0,70). Também foi observada significativa redução do risco de desfecho composto “morbidade materna grave/morte materna”, em torno de 20% (IC95%=35 a 3%) entre as mulheres que receberam cálcio, apesar de não ter ocorrido redução significativa dos casos de pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia e admissão em Unidade de Terapia Intensiva. Não foram relatados efeitos colaterais, nem registrados efeitos perinatais benéficos<sup>5</sup> (A).

Assim, a suplementação de cálcio associou-se à redução da hipertensão e da pré-eclâmpsia em pacientes de alto risco e que apresentavam dieta pobre em cálcio, sem efeito sobre a morte fetal e neonatal. Com base nesses dados, recomenda-se suplementação de cálcio à gestantes de alto risco e comunidades que ingerem baixa quantidade desse nutriente, sendo ainda necessários novos estudos<sup>5</sup> (A).

## Agentes antioxidantes

Agentes antioxidantes também têm sido propostos para a prevenção da pré-eclâmpsia. Realizou-se um ensaio clínico com 100 gestantes de alto risco, utilizando-se 1UI de vitamina C e 400 UI de vitamina E, comparado com um Grupo Placebo. Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia nos dois grupos. Os próprios autores do estudo ressaltam o pequeno tamanho amostral<sup>6</sup> (A).

Encontra-se disponível na Biblioteca Cochrane uma revisão sistemática com o objetivo de determinar a eficácia e segurança dos agentes antioxidantes (vitamina C e E, isoladas ou combinadas) utilizados para prevenção da pré-eclâmpsia. Incluíram-se 10 estudos com 6.533 gestantes, dos quais cinco foram considerados de alta qualidade. Não se verificou

diferença estatisticamente significativa entre o grupo que utilizou agentes antioxidantes e o controle para o surgimento de pré-eclâmpsia (RR=0,73; IC95%=0,51-1,06), pré-eclâmpsia grave (RR=1,25; IC95%=0,89-1,76), nascimentos pré-termo (RR=1,10; IC95%=0,99-1,22), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIGs) (RR=0,83; IC95%=0,62-1,11) ou morte neonatal (RR=1,12; IC95%=0,81-1,53). Entretanto, gestantes do grupo de agentes antioxidantes relataram mais frequência de dor abdominal no final da gravidez (RR=1,61; IC95%=1,11-2,34), mais necessidade de terapia anti-hipertensiva (RR=1,77; IC95%=1,22-2,57) e de admissão hospitalar por hipertensão durante a gestação (RR=1,54; IC95%=1,00-2,39). Concluiu-se que não há indícios que favoreçam a suplementação com antioxidantes de rotina durante a gravidez com a finalidade de reduzir o risco de pré-eclâmpsia ou suas complicações<sup>7</sup> (A).

O estudo VIP envolveu 2.410 gestantes de risco para pré-eclâmpsia, randomizadas para utilização de 1 g de vitamina C e 400 UI de vitamina E, sendo comparadas com o Grupo Placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à incidência de pré-eclâmpsia (RR=0,97; IC95%=0,80-1,17). Entretanto, observou-se mais frequência de recém-nascidos com baixo peso no grupo de gestantes que utilizaram antioxidantes (RR=1,15; IC95%=1,02-1,30), sem diferença quanto à frequência de recém-nascidos PIGs<sup>8</sup> (A). Uma análise *post hoc* desse estudo revelou alguns achados inesperados, como mais frequência de hipertensão gestacional, terapia com sulfato de magnésio, terapia anti-hipertensiva intravenosa e uso de corticosteroides entre as mulheres que receberam vitaminas C e E<sup>9</sup> (A). Também foi observado maior risco de natimortos depois da 24ª semana entre as usuárias de vitaminas C e E em relação ao placebo (1 *versus* 0,5%, RR=2,7; IC95%=1,02-7,14).

No Brasil foi desenvolvido um ensaio clínico com 707 gestantes com hipertensão crônica entre 12 e abaixo da 20ª semana de gravidez. As pacientes foram randomizadas para tratamento com 1 g/d de vitamina C e 400 UI/d de vitamina E, comparando-se com um Grupo Placebo. Não se observou diferença estatisticamente significativa na frequência de pré-eclâmpsia e outros desfechos, de acordo com a utilização de agentes antioxidantes (RR=0,87; IC95%=0,61-1,25)<sup>10</sup> (A). Essas publicações, ainda não incluídas na revisão sistemática, reforçam os resultados da meta-análise original de que não há indicação para uso de antioxidantes para prevenção da pré-eclâmpsia na prática clínica<sup>7</sup> (A).

## Agentes antiplaquetários

Baseando-se na fisiopatologia da pré-eclâmpsia com anormalidades da coagulação e alteração da relação tromboxane

A<sub>2</sub> e prostaciclina, diversos estudos randomizados investigaram os efeitos de baixas doses de aspirina (50 a 150 mg/d) para sua prevenção. Desta forma, uma revisão sistemática, disponibilizada na Cochrane, envolvendo 59 ensaios clínicos com 37.560 gestantes com risco moderado e alto para pré-eclâmpsia, sugere que a utilização de drogas antiplaquetárias, principalmente a aspirina, reduz em 17% o risco de desenvolver pré-eclâmpsia (RR=0,83; IC95%=0,77-0,89), com um número necessário para tratar (NNT) de 72 gestantes. Aspirina também foi associada à redução de 14% das mortes fetais ou neonatais (RR=0,86; IC95%=0,76-0,98), à pequena redução de 8% do risco de nascimentos antes da 37<sup>a</sup> semana de gravidez (RR=0,92; IC95%=0,88-0,97) e a 10% de redução da incidência de recém-nascidos PIGs (RR=0,90; IC95%=0,83-0,98)<sup>11</sup> (A).

Foi realizada, ainda, uma análise por subgrupos das gestantes, de médio e alto risco. Apesar de não ter sido encontrada redução significativa do risco relativo de acordo com o risco materno, verificou-se significativo incremento na redução do risco absoluto de pré-eclâmpsia quando se usou aspirina em gestantes de alto risco (NNT=19), em relação às gestantes de médio risco (NNT=119). Os autores dessa revisão concluíram que a aspirina tem moderados efeitos para redução de pré-eclâmpsia e sua utilização deve ser considerada em mulheres de alto risco, com quem a decisão de utilizar a medicação deve ser discutida. Ressalta-se que apenas um dos 59 estudos incluídos comparou a heparina com um Grupo Controle. Ainda é necessário determinar o melhor esquema terapêutico e quando iniciar a medicação, o que poderia ser abordado por uma meta-análise de dados individuais das mulheres incluídas nos ensaios clínicos já disponíveis<sup>11</sup> (A). Resultado semelhante foi encontrado em outra revisão sistemática disponibilizada na Biblioteca Cochrane<sup>12</sup> (A).

Uma revisão sistemática incluindo 31 ensaios clínicos de boa qualidade e analisando os dados individuais de 32.217 gestantes descreveu risco mais baixo para grupo de gestantes que utilizaram algum tipo de agente antiplaquetário (aspirina, dipiridamol, heparina ou ozagrel), de desenvolvimento de pré-eclâmpsia (RR=0,90; IC95%=0,84-0,97), taxas mais baixas de partos inferiores à 34<sup>a</sup> semana de gravidez (RR=0,90; IC95%=0,38-0,98) e de gestação com complicações graves (RR=0,90; IC95%=0,85-0,96). Destaca-se que a maioria dos estudos incluídos utilizou a aspirina e não houve diferenças entre gestações de risco alto e moderado<sup>13</sup> (A).

Sugere-se que as trombofilias associadas aos anticorpos anti-fosfolípidos, aos anticoagulantes lúpicos e às anticardiolipinas, além da hiper-homocisteinemia, determinam pré-eclâmpsia grave e precoce e que a utilização da heparina profilática reduz a incidência de pré-eclâmpsia em gestações subsequentes<sup>14</sup> (D).

Entretanto, essa recomendação não é baseada em ensaios clínicos randomizados. Na Biblioteca Cochrane está disponível uma revisão sistemática, a qual não incluiu estudo sobre o efeito da heparina durante a gestação em mulheres com trombofilias<sup>15</sup> (A).

## Óxido nítrico

Uma revisão sistemática, disponibilizada na Cochrane, incluiu seis ensaios clínicos com 310 gestantes, comparando óxido nítrico com placebo ou nenhuma intervenção para prevenção de pré-eclâmpsia. Destes, quatro foram considerados de boa qualidade. Os dados foram insuficientes para concluir sobre o efeito do óxido nítrico na pré-eclâmpsia ou outras complicações (RR=0,83; IC95%=0,49-1,41)<sup>16</sup> (A).

## Diuréticos

Os diuréticos são utilizados em pacientes não gestantes para reduzir a pressão arterial e o edema, tendo sido utilizados por alguns autores para prevenção da pré-eclâmpsia. Esta prática é controversa, uma vez que as gestantes com pré-eclâmpsia apresentam redução do volume plasmático, podendo a utilização desses medicamentos aumentar os riscos de efeitos adversos para a mãe e o bebê. A Biblioteca Cochrane disponibiliza uma revisão sistemática que incluiu cinco estudos, todos de qualidade incerta, contendo 1.836 gestantes. Os estudos compararam diuréticos tiazídicos com o placebo ou nenhuma intervenção. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para o risco de pré-eclâmpsia, morte perinatal e nascimento pré-termo. Os autores reforçam que não há dados suficientes na literatura a respeito do uso de diuréticos para prevenir a pré-eclâmpsia e suas complicações, de forma que estes não são recomendados de rotina com esta finalidade na prática clínica<sup>17</sup> (A).

## Progestágenos

No passado, a progesterona foi sugerida para a prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações, porém não chegou a ser utilizada na prática clínica. Uma revisão sistemática disponibilizada na Cochrane, incluindo apenas dois ensaios clínicos de qualidade incerta com 296 gestantes, não relatou diferenças significativas entre o grupo que utilizou o progestágeno e o controle sobre o risco de pré-eclâmpsia, mortalidade neonatal, nascimento pré-termo, recém-nascidos PIGs e anomalias congênitas. Uma vez que não existem evidências suficientes sobre o efeito protetor da utilização dos progestágenos para reduzir a

incidência de pré-eclâmpsia, essas drogas não são recomendadas para esta finalidade na prática clínica<sup>18</sup> (A).

## Alho

A sugestão de que o alho pode diminuir a pressão arterial, inibir a agregação plaquetária e reduzir o estresse oxidativo em pacientes não gestantes estimulou a condução de estudos sobre os efeitos do alho na prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações. Em uma revisão sistemática encontrada na Biblioteca Cochrane, a qual incluiu apenas um ensaio clínico com 100 gestantes, comparando o uso do alho com placebo, não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto ao risco de desenvolver hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. Assim, os revisores concluíram que não existem evidências suficientes para recomendar a utilização do alho na prática clínica<sup>19</sup> (A).

## Restrição de sal

Dois ensaios clínicos foram incluídos em uma revisão sistemática encontrada na Biblioteca Cochrane, totalizando 603 gestantes randomizadas para o grupo de dieta com restrição de sal *versus* dieta normal. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi observada quanto ao risco de desenvolver pré-eclâmpsia (RR = 1,11; IC95% = 0,46-2,66). Sugere-se, portanto, que durante a gestação o consumo de sal pode ser feito de acordo com a preferência da gestante<sup>20</sup> (A).

## Exercícios físicos

De acordo com uma revisão sistemática disponibilizada na Cochrane, não existem comprovações de que o exercício previne a pré-eclâmpsia e suas complicações. Ressalta-se que nessa revisão foram incluídos apenas dois ensaios clínicos com 45 gestantes que compararam o exercício aeróbico regular de intensidade moderada à atividade física normal durante a gestação<sup>21</sup> (A). Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para elucidar essa questão. Um estudo recentemente publicado sugere que há menos incidência de pré-eclâmpsia entre gestantes que praticam alongamento, em relação às gestantes praticando exercício de intensidade moderada, porém falhas metodológicas dificultam a extrapolação de suas conclusões para a prática diária<sup>22</sup> (A). Assim, as evidências são insuficientes para recomendar ou contraindicar o exercício físico com essa finalidade<sup>21</sup> (A).

## Repouso diário regular

Sugere-se que o repouso diário regular reduz o risco de pré-eclâmpsia. Dois ensaios clínicos foram incluídos em uma revisão sistemática encontrada na Cochrane. Ambos recrutaram gestantes entre 28 e 32 semanas de gravidez e com risco moderado de pré-eclâmpsia. Encontrou-se redução significativa no risco de desenvolver pré-eclâmpsia com quatro a seis horas de repouso por dia (RR=0,05; IC95%=0,00-0,83), quando comparado à atividade normal. O repouso de 30 minutos por dia com suplementação nutricional também foi associado à redução do risco de pré-eclâmpsia (RR=0,13; IC95%=0,03-0,51) e é recomendado a mulheres com risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia<sup>23</sup> (A).

## Ácido fólico

Estudo recente de coorte prospectivo com 2.951 gestantes sugeriu que a suplementação de ácido fólico no início do segundo trimestre de gestação se associa à redução da incidência de pré-eclâmpsia, com aumento do nível sérico de folato e diminuição do nível plasmático de homocisteína<sup>24</sup> (B). Enfatiza-se que esse estudo foi observacional, sendo necessários ensaios clínicos randomizados antes de se preconizar a suplementação de rotina de ácido fólico com essa finalidade durante o pré-natal. Entretanto, o ácido fólico deve ser usado no período periconcepcional para prevenção de malformações, de acordo com indícios consistentes de ensaios clínicos randomizados e meta-análises.

## Recomendações

A efetividade das medidas profiláticas da pré-eclâmpsia permanece controversa. Entretanto, diante das evidências atuais, a administração de aspirina em baixas doses pode ser benéfica, particularmente nas gestações de alto risco, além da suplementação de cálcio em gestações de risco ou que tenham deficiência em sua dieta desse elemento, além do repouso regular das gestantes em sua residência. Essas medidas são preconizadas pelo *National Institute for Health Research* (NIHR), com base em revisões sistemáticas de acurácia e efetividade associadas à modelagem econômica<sup>25</sup> (A). Uma síntese das principais estratégias propostas para prevenção da pré-eclâmpsia, com o nível de evidência e o grau de recomendação, é apresentada no Quadro 1.



## Leituras suplementares

1. World Health Organization. The world health report: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Souza ASR, Noronha Neto C, Coutinho IC, Diniz CP, Lima MMS. Pré-eclâmpsia. *Femina*. 2006;34(7):499-507.
3. Hofmeyr GJ, Mlokoti Z, Nikodem VC, Mangesi L, Ferreira S, Singata M, *et al*. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(3):299-304.
4. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, *et al*. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):639-49.
5. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
6. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):520-1.
7. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
8. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH, Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145-54.
9. Romero R, Garite TJ. Unexpected results of an important trial of vitamins C and E administration to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1213-4.
10. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto e Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, *et al*. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(6):1311-8.
11. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
12. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
13. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
14. Stella CL, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(4):850-60.
15. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
16. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
17. Churchill D, Beevers GDG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
18. Meher S, Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
19. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
20. Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
21. Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
22. Yeo S, Davidge S, Ronis DL, Antonakos CL, Hayashi R, O'Leary S. A comparison of walking versus stretching exercises to reduce the incidence of preeclampsia: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(2):113-30.
23. Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.
24. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, *et al*. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):45.e1-7.
25. Meads CA, Crossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, *et al*. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008;12(6):iii-iv,1-270.