

# Exposição ao cádmio e Síndromes Hipertensivas da Gestação: uma revisão sistemática

## *Cadmium exposure and Hypertensive Disorders of Pregnancy: a systematic review*

Angelica dos Santos Vianna<sup>1</sup>, Larissa Gabrielle Avelino do Nascimento<sup>1</sup>, Talita Viana Martins<sup>1</sup>, Aline Souza Espíndola Santos<sup>1</sup>, Nataly Damasceno de Figueiredo<sup>1,2</sup>, Carmen Ildes Rodrigues Froes Asmus<sup>1</sup>

DOI: 10.1590/0103-1104202313619

**RESUMO** As Síndromes Hipertensivas da Gestação (SHG) são uma das principais causas de morbimortalidade materna. Evidências crescentes indicam a associação entre a exposição ao cádmio e a hipertensão arterial na população em geral, mas não as SHG. Afim de investigar esse tema, realizou-se uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA, nas bases de dados BVS/Lilacs, PubMed/Medline e SciELO e no repositório da Universidade de São Paulo (USP) até agosto de 2021. A qualidade metodológica foi avaliada pelo checklist Downs and Black. Selecionaram-se dezenove artigos, sendo treze caso-controle, quatro coortes e dois seccionais. No total, 11.451 participantes foram avaliadas, sendo 1.445 (12,6%) com SHG e, destas, 1.071 (74,1%) com pré-eclâmpsia. Observou-se o ajuste inadequado para confundimento em onze estudos. Dos sete estudos considerados de boa qualidade metodológica, quatro relataram associação positiva e três não a observaram, enquanto somente um estudo observou diferença de média, que foi maior nas gestantes com SHG. Atribuiu-se a divergência dos resultados às diferenças metodológicas e ao ajuste inadequado para os fatores de confusão. Como o cádmio é um metal tóxico que pode levar ao aumento do estresse oxidativo, que desempenha papel importante na fisiopatologia das SHG, estudos adicionais são necessários para elucidar esta associação.

**PALAVRAS-CHAVE** Cádmio. Hipertensão induzida pela gravidez. Pré-eclâmpsia. Eclâmpsia.

**ABSTRACT** *Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) are one of the main causes of maternal morbimortality. Strong evidence point to an association between cadmium and hypertension in the general population, but not HDP. A systematic review was carried out to investigate this potential relationship, following PRISMA guidelines, in the BVS/LILACS, PubMed/MEDLINE, and SciELO databases and a repository (University of São Paulo – USP) until August 2021. The methodological quality was assessed using the Downs and Black checklist. Nineteen articles were selected, thirteen of which were case-control, four were cohorts, and two were cross-sectional. A total of 11.451 participants were evaluated, 1.445 (12.6%) with HDP, and of these 1.071 (74.1%) with preeclampsia. The inadequate adjustment for confounding was observed in eleven studies. Out of the seven studies considered good methodological quality, four reported a positive association, and three did not observe it. In contrast, only one observed a mean difference, which was higher in HDP. The inconsistency of the results was attributed to the methodological differences and inadequate adjustment for confounding. As cadmium is a toxic metal that can induce an increase in oxidative stress, which plays an essential role in the pathophysiology of HDP, additional studies are needed to elucidate this association.*

**KEYWORD** *Cadmium. Hypertension, pregnancy-induced. Pre-eclampsia. Eclampsia.*

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil. [angelica@iesc.ufrj.br](mailto:angelica@iesc.ufrj.br)

<sup>2</sup>Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM), Escola de Medicina – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.



## Introdução

A gestação é um estado fisiológico associado com aumento do metabolismo e demanda de oxigênio. Ela pode ser marcada por complicações, como as Síndromes Hipertensivas da Gestação (SHG), cuja incidência situa-se entre 7,3 a 15,3%<sup>1</sup>. Por representarem uma

das principais causas mundiais de morbimortalidade materna e perinatal, as SHG são consideradas um importante problema de saúde pública<sup>2,3</sup>. Elas são classificadas como Hipertensão Crônica (HC), Hipertensão Gestacional (HG), Pré-Eclâmpsia (PE) e pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica (*quadro 1*)<sup>3</sup>.

Quadro 1. Critérios para classificação das Síndromes Hipertensivas da Gestação

Classificação	Critérios
Hipertensão crônica	Surgimento de hipertensão até a 20ª semana de gestação.
Hipertensão gestacional	Surgimento de hipertensão após a 20ª semana de gestação, podendo ir até as primeiras 12 semanas de puerpério.
Pré-eclâmpsia	Surgimento de hipertensão após a 20ª semana de gestação acompanhado de: proteinúria ou comprometimento de órgão materno incluindo insuficiência renal, alteração da função hepática, complicação neurológica, complicação neurológica, disfunção uteroplacentária.
Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica	Elevação aguda da pressão arterial, podendo surgir trombocitopenia ou anormalidades da função hepática em gestantes portadoras de hipertensão arterial sistêmica crônica, após a 20ª semana de gestação.

Fonte: adaptado pelos autores de Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al.<sup>3</sup>.

As gestantes diagnosticadas com SHG apresentam maior risco de complicações antes, durante e após o parto. Tanto a saúde do feto como da mãe pode ser afetada, seja pela restrição do crescimento fetal, parto prematuro e baixo peso ao nascer seja pelo descolamento prematuro da placenta, necessidade de parto cesáreo e aumento do risco materno de desenvolver HC, doença do coração ou acidente vascular cerebral<sup>1,3</sup>.

Dentre os fatores de risco relacionados às SHG estão os tradicionais para hipertensão arterial sistêmica, como sedentarismo, sobrepeso, obesidade, além de outros fatores específicos da gestação, como primiparidade, gestação gemelar, métodos de reprodução assistida e idade materna maior que 35 anos<sup>4</sup>. Se substâncias tóxicas amplamente distribuídas no meio ambiente, como o cádmio, podem também aumentar o risco de SHG, é uma questão emergente na literatura científica<sup>2</sup>.

Os mecanismos pelos quais o cádmio pode induzir à hipertensão não estão totalmente esclarecidos. Entretanto, o efeito deletério desse metal sobre a função placentária, relacionado ao seu poder de desregulação da homeostase redox com o aumento do estresse oxidativo e à inibição da migração das células trofoblásticas, parece ser uma explicação biologicamente plausível<sup>2,5,6</sup>.

As principais fontes de exposição ao cádmio são a dieta, i.e. vegetais folhosos, batata, grãos, e o tabagismo, além de certas atividades tais como a mineração de metais não ferrosos, a produção de baterias recarregáveis de níquel-cádmio, além da queima de combustíveis fósseis<sup>7</sup>. As gestantes expostas ao cádmio apresentam maior vulnerabilidade aos efeitos tóxicos desse metal devido às alterações fisiológicas próprias desse período associadas às deficiências nutricionais de cálcio, ferro e zinco, que levam ao aumento da absorção gastrointestinal, dos níveis de cádmio e de seu acúmulo nos tecidos<sup>8</sup>.

A primeira descrição da relação entre a exposição ao cádmio e hipertensão na população geral ocorreu em 1955<sup>5</sup> e, desde então, vários estudos vêm investigando a associação com SHG e apresentando resultados conflitantes<sup>9</sup>. Entretanto, até o momento, nenhum estudo de revisão sistemática examinou especificamente se a exposição materna ao cádmio está associada a essas síndromes. Diante do exposto, este estudo objetiva avaliar e sintetizar as evidências científicas relativas à associação entre exposição materna ao cádmio e as SHG.

## Material e métodos

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes atualizadas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), objetivando avaliar e sintetizar as evidências científicas relativas à pergunta: ‘A exposição materna ao cádmio está associada com as SHG?’<sup>10</sup>.

Desenvolveu-se uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas BVS/Lilacs, PubMed/Medline e SciELO, em uma biblioteca digital de dissertação e em tese da Universidade de São Paulo em 31 de agosto de 2021. A composição da sintaxe final foi feita com o uso dos operadores booleanos AND e OR para diversas combinações dos descritores com palavras de texto da seguinte forma: “cadmium” [MeSH Terms] OR “cadmium” [Text Word] AND “hypertension, pregnancy-induced” [MeSH Terms] OR “pregnancy induced hypertension” [Text Word] OR “pre-eclampsia” [MeSH Terms] OR “PREECLAMPSIA” [Text Word] OR “eclampsia” [MeSH Terms] OR “ECLAMPSIA” [Text Word] OR “gestational hypertension” [Text Word].

Os artigos foram considerados para inclusão segundo a estratégia PICOS: Participantes eram gestantes ou puérperas; Intervenção incluiu a avaliação da exposição ao cádmio por meio de sua medição em alguma matriz biológica; Comparação com gestantes ou puérperas normotensas que apresentassem a medição de cádmio documentada em alguma matriz biológica; Desfecho (*Outcome*) compreendeu as SHG

com seus critérios relatados pelos autores; Estudo (*Study*) incluiu os analíticos observacionais escritos em espanhol, inglês ou português, publicados até o dia da pesquisa, 31 de agosto de 2021. Realizou-se a exclusão de todos aqueles que não relataram a avaliação da exposição ao cádmio em pelo menos uma matriz biológica, assim como os que não descreveram os critérios utilizados para classificação das SHG. Os editoriais, opinião de autor e livro, estudos experimentais *in vitro* e de revisão também foram excluídos. O PubMed foi usado como referência para a duplicata de artigos.

Os revisores LG e TV analisaram de forma independente todo o processo de seleção. As divergências foram resolvidas por meio de consenso e mediadas por um terceiro pesquisador (ASV). O fluxograma incluiu a análise dos títulos, resumo e texto completo. Procedeu-se à consulta manual das referências dos artigos selecionados na etapa do texto completo, com o objetivo de identificar estudos relevantes não detectados.

Utilizou-se um formulário para extração dos dados, que incluiu: 1. Identificação com nome do primeiro autor, ano da publicação e país do estudo; 2. Características do estudo com tipo do desenho epidemiológico e tamanho da amostra; 3. Características das participantes, incluindo idade, etnia e se era tabagista; 4. Avaliação da exposição ao cádmio incluindo local de exposição e matriz biológica avaliada com a técnica laboratorial empregada; 5. Discriminação da SHG avaliada; 6. Análise estatística empregada incluindo diferença de média e medidas de associação: razão de prevalência, odds ratio, risco relativo, hazard ratio e seus respectivos intervalos de confiança 95%; e 7. Fatores de confusão avaliados.

A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada segundo o *checklist* Downs and Black<sup>11</sup>. Ele contém 27 itens, sendo dez para avaliar relato, três para validade externa, treze para validade interna e um para avaliar poder. A pontuação de 26 itens é sim = 1, não = 0 ou incapaz de determinar = 0. O item 5, que avalia a distribuição das variáveis confundidoras principais, apresenta diferença no critério de pontuação: sim = 2; parcialmente = 1 e não = 2. Foi adotada a categorização da

qualidade dos estudos proposta por Hooper et al.<sup>12</sup>: excelente (26-28), boa (20-25), satisfatória (15-19) ou ruim ( $\leq 14$ ).

Originalmente, planejamos realizar metanálise, entretanto consideramos inadequada a sua execução devido às limitações metodológicas dos artigos selecionados e a alta heterogeneidade na avaliação da exposição, com diferentes biomarcadores e pontos distintos de corte para classificação de grau de exposição dos grupos. Dessa forma, relatamos os achados como uma síntese narrativa mostrando as medidas de associação e diferenças de média para os estudos individuais.

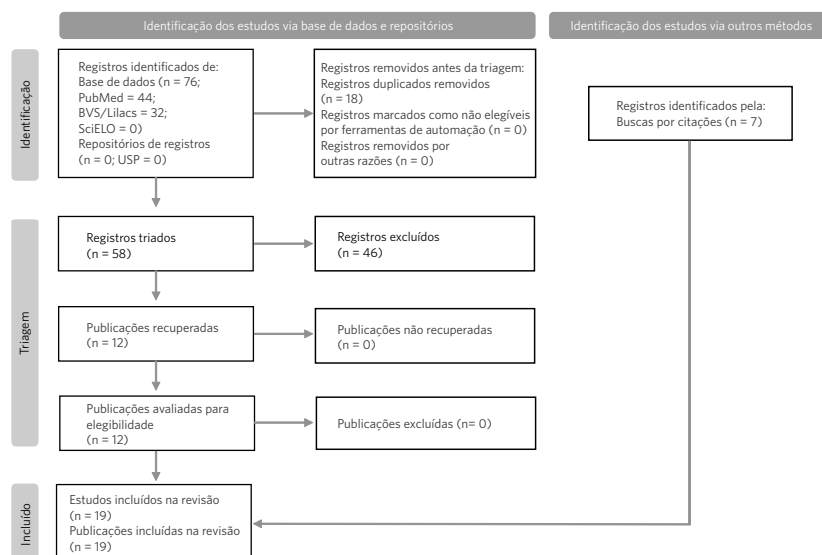
A análise da qualidade da evidência foi realizada por meio do emprego do método GRADE<sup>13</sup>. Em virtude do delineamento observacional dos estudos selecionados, a qualidade geral começa baixa nesse método, podendo ocorrer sua redução ou o aumento desta de acordo com a análise de algumas características. O risco de viés decorrente de limitações individuais do estudo, a consistência, o direcionamento, ou evidência indireta, e a

precisão dos resultados foram analisados para redução da qualidade. Enquanto a magnitude do efeito, o gradiente de resposta à exposição ou dose-resposta e a probabilidade de confusão residual foram considerados para o aumento da qualidade.

## Resultados

Encontraram-se 76 artigos, sendo 44 na base de dados PubMed, 32 na BVS/Lilacs e nenhum na SciELO entre 1969 a 2021. Retiraram-se 18 duplicatas. Após a análise do título e do resumo, num total de 46 exclusões, doze artigos foram elegíveis para leitura do texto completo, sem exclusão nessa fase. A consulta manual das referências adicionou sete artigos. Ao final, 19 artigos compuseram esta revisão. Os motivos para exclusão foram não se ater à temática (n=27), sendo cinco sem cádmio, sete sem SHG e 15 sem ambos; não humano (n=7); tipo de estudo (n=5); e idioma (n=7) (figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos, adaptado das diretrizes PRISMA



Fonte: adaptado pelos autores de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al.<sup>10</sup>.

BVS/Lilacs - Biblioteca Virtual em Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO - Scientific Library Online; USP - Universidade de São Paulo.

Dos 19 estudos, treze eram caso-controle, quatro coortes e dois seccionais, todos escritos em inglês. O local de condução das pesquisas foi: EUA (seis), China (três), África do Sul, Irã e Sérvia (dois cada), Bulgária, França, República do Congo e Turquia (um cada). A maioria das participantes se expuseram em meio não ocupacional (11.442 = 99%) e nove casos ocorreram no trabalho.

Das 11.451 participantes, 9.985 eram controles (9.089 gestantes, 408 puérperas e 488 não gestantes) e 1.445 (12,6%) foram diagnosticadas com SHG, sendo 23 HC (1,6%), 351 HG (24,3%) e 1.071 PE (74,1%). Trinta casos eram referentes a outras complicações, como anemia e ameaça de aborto. A PE foi a SHG mais investigada (15 artigos)<sup>6,8,14-26</sup>.

As características das participantes foram: 11.235 (98,1%) tinham idade entre 15 e 49 anos e em 216 (1,9%) casos não havia relato. Observou-se uma grande lacuna quanto à etnia, com 10.635 (92,9%) casos sem essa variável. Somente 825 (7,2%) participantes tinham essa informação, sendo 621 (75,3%) brancas, 120 (14,5%) pretas, 51 (6,2%) orientais e 33 (4%) classificadas como outras. Os autores de dois artigos, um originário da China (5.429 indivíduos) e outro da República do Congo (176 pessoas), não descreveram a etnia, apesar de poder se presumir maioria étnica<sup>9,21</sup>.

O hábito de fumar foi avaliado em 14 estudos<sup>6,8,9,14,15,17,20,21,23-25,27-29</sup>, sendo 7.824 (68,3%) não tabagistas, 2.550 (22,3%) tabagistas, 246 (2,1%) ex-tabagistas e não houve relato em 748 (6,5%) casos. Das não tabagistas, 6.396 (81,7%) eram mulheres normotensas, 958 (12,3%) tinham alguma SHG (750 com PE) e não houve classificação em 441 casos. Já entre as tabagistas, 2.240 (87,8%) eram normotensas, 266 (10,4%) tinham alguma SHG (104 com PE) e 43 casos não foram classificados. Finalmente, 118 ex-tabagistas eram normotensas, 25 tinham PE e em 103 casos não houve relato. Em relação aos níveis de cádmio, de acordo com hábito de fumar, sete estudos fizeram essa comparação. Cinco estudos<sup>14,15,19,27,28</sup> relataram maiores níveis de cádmio nas gestantes tabagistas

em relação às não tabagistas, independente do diagnóstico de SHG, e dois estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa<sup>8,20</sup>.

Em relação aos nutrientes cálcio, ferro e zinco, quatro estudos os incluíram nas análises como fatores confundidores<sup>8,9,24,25</sup>. Observaram-se níveis menores de cálcio entre as gestantes com SHG em três estudos<sup>16,22,23</sup> e sem diferença em seis<sup>8,9,20,24,26,29</sup>. Quanto ao ferro, foi observado maior nível nas gestantes com SHG em um estudo<sup>18</sup> e sete não relataram diferença<sup>9,16,20,22,24,26,29</sup>. Finalmente, foram encontrados níveis menores de zinco nas gestantes com SHG em quatro estudos<sup>8,14,16,18</sup>, sem diferença em outros quatro estudos<sup>17,20,26,28</sup> e em dois estudos os níveis foram maiores em gestantes com SHG<sup>21,22</sup>.

Dezoito estudos dosaram o cádmio uma única vez e somente um estudo o dosou em três momentos: 18, 26 e 35 semanas de gestação<sup>24</sup>. Utilizaram-se sete matrizes biológicas diferentes – cabelo, líquido amniótico, placenta, sangue cordão umbilical, sangue materno, unha e urina –, sendo o sangue materno o mais usado para avaliação (11 artigos). Em cinco estudos (740 participantes), foi colhido material em mais de uma matriz<sup>14,17,22,23,27</sup>. Níveis médios de cádmio >1,0 g/l no sangue materno das gestantes não tabagistas foram relatados em cinco artigos<sup>6,14,23,27,28</sup>. Em dois artigos, observou-se que os níveis medidos na placenta eram pelo menos quatro vezes maior no sangue materno<sup>14,23</sup>. Por outro lado, os níveis de cádmio no sangue do cordão umbilical foram inferiores aos do sangue materno<sup>17,23,27</sup>. As técnicas usadas para detectar os níveis de cádmio foram a espectrometria com plasma, em onze estudos<sup>6,8,9,17,20-26</sup>, e a espectrometria de absorção atômica, em oito estudos<sup>14-16,18,19,27,28,29</sup>.

As análises estatísticas compreenderam cálculo de diferença de média em 16 artigos; modelo de regressão em sete artigos; correlação, Razão de Prevalência (RP) e comparação de prevalências (um artigo cada). Em sete dos oito estudos<sup>9,16,18,21,23,26,27,28</sup> que encontraram diferença de média, os níveis de cádmio foram

maiores nas gestantes com SHG<sup>9,16,18,21,23,27,28</sup>. Quanto à comparação de prevalências, ela foi maior no grupo classificado como de alta exposição [Cádmio placentar >10 µg/l], com prevalência de 21,4%, contra 11,5% no grupo de moderada exposição [Cádmio placentar = 1-10 µg/l] e 9,8% no grupo de baixa exposição [Cádmio placentar <1 µg/l],  $p < 0,05$ <sup>19</sup>. Em relação às medidas de associação, foram encontrados quatro estudos com associação positiva (OR Cádmio placentar = 1,5 IC95% = 1,1-2,2; OR Cádmio urina  $\geq 0,53 \mu\text{g/g}$  = 2,24 IC95% =

1,47-3,41; OR Cádmio sangue  $\geq 1,36 \mu\text{g/L}$  = 7,83 IC95% = 1,64-37,26; RP = 1,15 IC95% = 0,98-1,36,  $p = 0,009$ )<sup>9,20,23,25</sup>, três sem associação (RR = 0,88 IC95% = 0,12-6,7; HR unimetal = 0,94 IC95% = 0,54-1,83,  $p = 0,83$ ; HR multimetal = 1,63 IC95% = 0,74-3,61,  $p = 0,22$ )<sup>8,24,29</sup> e um com associação inversa no modelo unimetal e níveis de Cádmio sangue  $\geq 3,83 \mu\text{g/l}$  (OR = 0,64 IC95% = 0,45-0,91,  $p = 0,019$ ), não confirmada no modelo multimetal (OR = 0,53 IC95% = 0,27-1,05)<sup>6</sup>. A *tabela 1* resume as características dos estudos selecionados.

Tabela 1. Características dos estudos selecionados

Autor et al., Ano, País	Estudo (desenho; número)	Características das participantes		Avaliação da exposição ao Cádmio			Diferença de média / Medida de associação
		Idade (Média: anos)	Etnia	Local da exposição (fonte)	Matriz biológica (técnica laboratorial) #	Desfecho	
Lazebnik, 1989, EUA	Caso controle n = 86	NI	NI	Não Ocupacional	Sangue materno e placenta (FAAS)	HC PE	Diferença de média: não
Tabacova, 1994, Bulgária	Seccional n = 66	17 a 36	NI	Não Ocupacional e Ocupacional	Sangue materno (AAS)	PE	Diferença de média: não
Dawson, 1999, EUA	Seccional n = 130	NI	NI	Não Ocupacional	Líquido amniótico (GFAAS)	PE	Diferença de média: sim (PE >)
Kosanovic et al., 2002	Seccional N = 60	29 ± 6	NI	Não Ocupacional	Sangue materno, sangue do cordão umbilical e líquido amniótico (AAS)	HG	Diferença de média: sim (sangue materno; HG >)
Vigeh, 2006, Irã	Caso controle n = 396	27	NI	Não Ocupacional	Sangue materno e sangue do cordão umbilical (ICP-MS)	PE	Diferença de média: não
Kosanovic, 2007, Sérvia	Seccional n = 60	26 a 31	NI	Não Ocupacional	Sangue materno (AAS)	HG	Diferença de média: sim (HG >)
Kolusari, 2008, Turquia	Seccional n = 145	26 a 28	NI	Não Ocupacional	Soro materno (AAS)	PE	Diferença de média: sim (PE >)
Yazbeck, 2009, França	Coorte n = 971	29,3 ± 4,3	NI	Ambiental	Sangue materno (AAS)	HG	Diferença de média: não /OR sem associação
Ebrahim, 2015, Irã	Coorte n = 341	33,6 ± 5,1	NI	Não Ocupacional	Líquido amniótico (AAS)	PE	Comparação de prevalência: Baixa exposição (<1µg/l): não; Moderada exposição (1 a 10 µg/l): sim; Alta exposição (>10µg/l): sim
Laine, 2015, EUA	Caso controle n = 172	25	106 pretas e 66 brancas	Não Ocupacional	Placenta (ICP-MS)	PE	Diferença de média: não / OR = 1,5 (1,1-2,2)

Autor et al., Ano, País	Estudo (desenho; número)	Características das participantes		Avaliação da exposição ao Cádmio			Diferença de média / Medida de associação
		Idade (Média: anos)	Etnia	Local da exposição (fonte)	Matriz biológica (técnica laboratorial) #	Desfecho	
Moyene, 2016, República do Congo	Caso controlen = 176	26,7 ± 5,9 (controle), 27,1 ± 6,1 (PE)	NI	Não Ocupa- cional	Urina materna (ICP-MS)	PE	Diferença de média: sim (PE >)
Osorio-Yañez, 2016, EUA	Coorte n = 653	32,9 ± 4,4	14 pretas 555 brancas 51 orien- tais 33 outras	Não Ocupa- cional	Urina materna (ICP-MS)	PE	Diferença de média: não RR = 0,88 (0,12-6,7)
Maduray, 2017, África do sul	Caso controle n = 66	24 ± 5 (contro- le), 25 ± 5 (PE)	NI	Não Ocupa- cional	Cabelo e sangue materno (ICP- OES)	PE	Diferença de média: não / Correlação - Cabelo (pré- -eclâmpsia): PAD= r= 0,07; PAS= r= -0,03 (p>0,05) (normotensa): PAD = r = 0,015; PAS = 0,22 (p>0,05)/ Soro (pré-eclâmpsia): PAD= r =0,18; PAS= r= 0,25 (p>0,05) (normotensa): PAD = -0,08; PAS = 0,12 (p>0,05)
Liu, 2018, China	Seccional n = 5.429	28,5 ± 3,7	NI	Não Ocupa- cional	Urina materna (ICP-MS)	HG	Diferença de média: sim (HG >) /OR= 1,75 (1,45 - 2,11)
Wang, 2018, China	Caso controle n = 102	26,97 ± 2,94 (controle), 26,97 ± 2,94 (PE)	NI	Não Ocupa- cional	Sangue materno, sangue do cordão umbilical e pla- centa (ICP-MS)	PE	Diferença de média: sim (san- gue materno e placenta; PE >) / OR = 7,83 (1,64 - 37,26)
Soobramoney, 2019, África do Sul	Caso controle n = 66	26,97 ± 2,94 (controle), 26,33 ± 3,96 (PE)	NI	Não Ocupa- cional	Unha (ICP-OES)	PE	Diferença de média: sim (Normotensa >)
Liu, 2019, EUA	Coorte n = 1.274	27,99 ± 6,31 (controle), 29,12 ± 6,17 (PE)	NI	Não Ocupa- cional	Sangue materno (ICP-MS)	PE	Diferença de média: não / RP = 1,15 (0,98 - 1,36) para cada aumento 0,69
Bommarito, 2019, EUA	Caso controle n = 383	32,7	NI	Não Ocupa- cional	Urina materna (ICP-MS)	PE	HRunimetal = 0,94 (0,54 - 1,64) HRmultimetal = 1,63 (0,74 - 3,61)
Wang, 2020, China	Caso controle n = 854	25 a 30	NI	Não Ocupa- cional	Sangue materno (ICP-MS)	PE	OR (Cd ≥3,83) = 0,64 (0,45 - 0,91)

Fonte: elaboração própria.

NI: Não informado; # CVAAS: espectrometria de absorção atômica a vapor frio; FAAS: Espectroscopia de absorção atômica com chama; GFAAS: Espectroscopia de absorção atômica do forno de grafite; ICP-MS: Espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente; ICP-OES: Espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado; HC: Hipertensão Crônica; PE: Pré-Eclâmpsia; HG: Hipertensão Gestacional; Cd: Cádmio; Mn: Manganês; Pb: Chumbo.

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos (*tabela 2*) mostrou que nove (47,4%) foram considerados satisfatórios<sup>6,14,17,18,21-23,26,28</sup>, sete (36,8%) bons<sup>8,9,19,20,24,25,29</sup> e três (15,8%) regulares<sup>15,16,27</sup>. A pontuação média foi de 17,9 ± 3,2, variando

entre 12 e 23. A representatividade das amostras e o ajuste para fatores de confusão foram os itens que mais frequentemente não estavam descritos. Em onze dos 19 artigos, não foi feito nenhum ajuste.

Tabela 2. Análise da qualidade metodológica dos estudos selecionados

Autor et al., ano	Relato (11 pontos)	Validade externa (3 pontos)	Validade Interna: Viés (7 pontos)	Validade		Total (28 pontos)	Qualidade do estudo*
				Interna: Confundidor (6 pontos)	Poder (1 ponto)		
Lazebnik, 1989	5	2	5	2	1	15	Satisfatória
Tabacova, 1994	7	0	5	1	1	14	Regular
Dawson, 1999	5	0	5	1	1	12	Regular
Kosanovic, 2002	5	1	5	2	1	14	Regular
Vigeh, 2006	6	2	5	2	1	16	Satisfatória
Kosanovic, 2007	6	2	5	2	1	16	Satisfatória
Kolusari, 2008	6	1	5	2	1	15	Satisfatória
Yazbeck, 2009	8	3	5	3	1	20	Boa
Ebrahim, 2015	8	3	5	3	1	20	Boa
Laine, 2015	9	3	5	3	1	21	Boa
Moyenne, 2016	6	3	5	2	1	17	Satisfatória
Osorio-Yañez, 2016	10	3	5	4	1	23	Boa
Maduray, 2017	7	3	5	2	1	18	Satisfatória
Liu, 2018	9	3	5	3	1	21	Boa
Wang, 2018	8	2	5	2	1	18	Satisfatória
Bommarito, 2019	9	3	5	3	1	21	Boa
Liu, 2019	10	3	5	4	1	23	Boa
Soobramoney, 2019	6	3	5	2	1	17	Satisfatória
Wang, 2020	8	3	5	2	1	19	Satisfatória

Fonte: Downs SH, Black N11; Hooper P, Jutai JW, Strong G, et al.<sup>12</sup>.

Nota: Checklist Downs and Black, 1998.

\* Qualidade do estudo segundo a categorização proposta por Hooper P, Jutai JW, Strong G, et al.<sup>12</sup>.

Usando o método GRADE, classificamos a qualidade da evidência como baixa. Esse julgamento foi baseado em uma limitação séria tanto para risco de viés como para inconsistência dos resultados. A presença do gradiente dose-resposta em três estudos<sup>6,9,23</sup> aumentou

a qualidade da evidência em um nível. Por outro lado, a observação de grande magnitude de efeito em somente um estudo<sup>23</sup> (OR > 2,0) não foi suficiente para também aumentar outro nível (*tabela 3*).



Tabela 3. Análise da qualidade da evidência pelo método GRADE

Pergunta: A exposição materna ao cádmio está associada às Síndromes Hipertensivas da Gestação?							
Número de estudos	Desenho	Risco de viés <sup>a</sup>	Inconsistên- cia <sup>b</sup>	Evidência indireta <sup>c</sup>	Imprecisão <sup>d</sup>	Outros fatos <sup>e</sup>	Qualidade
<b>Desfecho: Síndromes Hipertensivas da Gestação</b>							
19	Observacionais	Grave	Grave	Sem evidên- cia indireta	Sem imprecisão	Gradiente dose- res- posta	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: Adaptado pelos autores de Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al.<sup>13</sup>.

<sup>a</sup> Risco de viés: avaliado pelo checklist Downs and Black e observou-se que 11 estudos não fizeram nenhum controle para fatores de confusão.

<sup>b</sup> Inconsistência: observada variabilidade nas medidas de associação, possivelmente relacionadas com a diferença na população estudada, os biomarcadores usados, a classificação heterogênea de nível de exposição ao cádmio e papel da mistura de substâncias químicas.

<sup>c</sup> Evidência indireta: Foram avaliadas a população de interesse (gestantes) e os critérios para definição do desfecho estudado (Síndromes Hipertensivas da Gestação) foram claramente descritos.

<sup>d</sup> Imprecisão: Número mínimo de eventos atingido com intervalo de confiança das medidas sem ampla variação.

<sup>e</sup> Outros fatores: A presença do gradiente dose-resposta em três estudos<sup>9,9,23</sup> aumentou a qualidade da evidência. Por outro lado, a presença de grande magnitude de efeito em um estudo<sup>23</sup> (OR > 2,0) não foi suficiente para também aumentar a qualidade da evidência.

## Discussão

O cádmio é um metal pesado amplamente encontrado no meio ambiente, podendo induzir a desregulação da homeostase redox com o aumento do estresse oxidativo e levar à inibição da migração das células trofoblásticas. Esses mecanismos desempenham papel importante na fisiopatologia das SHG devido ao efeito deletério sobre a placenta<sup>2,5,6</sup>. Ademais, evidências vêm demonstrando o aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares relacionados ao cádmio, e a associação deste com hipertensão arterial em adultos<sup>2,30</sup>. Portanto, é biologicamente plausível supor que a exposição materna a esse metal possa influenciar o desenvolvimento e a função da placenta, de forma a predispor as gestantes às SHG<sup>2</sup>.

Objetivando investigar a associação da exposição materna ao cádmio e às SHG, esta revisão avaliou 19 estudos observacionais, encontrando resultados conflitantes com qualidade de evidência considerada baixa. Anteriormente, quatro revisões sistemáticas haviam analisado a associação entre cádmio e hipertensão, englobando 58 artigos<sup>5,30-32</sup>. Destes, somente oito avaliaram SHG, mais

especificamente PE, considerada a forma mais grave. Os resultados de dois desses estudos concluíram pela forte evidência de possível associação positiva após a avaliação de seis estudos, todos eles incluídos em nossa revisão<sup>30,31</sup>. Entretanto, há que se ter cautela na interpretação desse resultado, pois, diferentemente do nosso estudo, os autores não realizaram a análise da qualidade da evidência.

Dos sete estudos considerados como de boa qualidade metodológica, somente um encontrou diferença de média, sendo maior nas gestantes com SHG<sup>9</sup>. Todavia, há que se interpretar esse resultado com atenção, porque níveis maiores significam maior exposição e não necessariamente refletem efeito adverso à saúde<sup>33</sup>. Quanto às medidas de associação, esses estudos relataram maior prevalência no grupo classificado como de maior exposição<sup>19</sup>; associação positiva<sup>9,20,25</sup>, sendo que dois dos estudos também estão no grupo classificado como de maior exposição<sup>9,25</sup>; associação inversa no modelo unimetal<sup>6</sup>; e sem associação<sup>8,24,29</sup>.

As divergências encontradas nos resultados dessa revisão podem estar relacionadas com diferenças na metodologia do estudo,

como tamanho da amostra, características gerais das populações, polimorfismo genético da proteína metalotioneína, diferentes níveis de exposição com pontos de corte distintos, uso de diferentes biomarcadores, papel da mistura de substâncias ou o ajuste inadequado ou ausente para os fatores de confusão, como tabagismo e deficiências nutricionais de cálcio, ferro e zinco<sup>9,33,34</sup>.

As metalotioneínas são proteínas de baixo peso molecular que atuam na homeostase de elementos essenciais, no transporte e detoxificação de metais pesados e na eliminação de radicais livres de oxigênio. Sua síntese ocorre principalmente no fígado e nos rins, podendo ser induzida pelo cádmio, com o qual apresenta uma forte ligação. As células que produzem metalotioneínas são resistentes aos efeitos tóxicos do cádmio, enquanto aquelas que não a sintetizam são mais sensíveis<sup>35</sup>. O papel do polimorfismo genético das metalotioneínas na susceptibilidade individual dos efeitos tóxicos do cádmio vem sendo estudado, revelando correlação direta entre expressão da metalotioneína IA e elevados níveis sanguíneos de cádmio<sup>36</sup>. Entretanto, não foi observada associação entre polimorfismo genético das metalotioneínas e hipertensão até o momento<sup>37</sup>. Nenhum dos artigos selecionados nesta revisão abordou o tema.

O uso de biomarcadores para avaliar a exposição ao cádmio tem se mostrado útil após os avanços na tecnologia laboratorial na década de 1990<sup>32</sup>. Os artigos selecionados nesta revisão o avaliaram em sete matrizes biológicas distintas: cabelo, líquido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical, sangue materno, unha e urina. Algumas são coletadas de forma não invasiva, como cabelo, placenta, sangue do cordão umbilical, unha e urina, sendo esta última geralmente a escolhida, tanto pela maior certeza da qualidade das técnicas analíticas como por apresentar níveis de referência estabelecidos<sup>7,31,32</sup>. Ademais, as matrizes refletem informações diferentes em relação ao tempo de exposição: a dosagem no sangue materno indica exposição recente e a urina

expressa a exposição cumulativa e a carga corporal<sup>38</sup>. Por outro lado, a dosagem no cabelo ou na unha, embora reflita a exposição cumulativa, é suscetível à contaminação externa, fato que dificulta sua interpretação<sup>7,31,38</sup>. Por fim, a dosagem no líquido amniótico, na placenta ou no sangue do cordão umbilical expressa a exposição ocorrida durante a gestação e apresenta utilidade também para a saúde fetal<sup>14,16,19,20,31,38</sup>.

Outro ponto digno de nota diz respeito ao fato de somente o sangue materno e a urina apresentarem níveis de referência estabelecidos<sup>7</sup>. Nesta revisão, as análises em cinco dos onze artigos que usaram o sangue materno para avaliar a exposição ao cádmio, mostraram valores médios nas gestantes não tabagistas acima do nível recomendado (>1.0 g/l)<sup>7,38</sup>. Ademais, embora os níveis no sangue do cordão umbilical tenham sido menores do que os do sangue materno, o mesmo não se observou para os níveis placentários, que foram, pelo menos, quatro vezes maiores que os do sangue materno. Tal resultado traz grande preocupação, pois a disfunção placentária vem sendo relacionada com as SHG<sup>2</sup>. Por outro lado, a disponibilidade restrita da placenta até o parto limita sua utilidade para monitorização biológica em comparação com o sangue materno<sup>31</sup>.

É desafiador comparar níveis médios de cádmio entre biomarcadores devido à sua toxicocinética peculiar, que inclui sua forte ligação com metalotioneínas; uma baixa taxa de excreção renal relacionada à quase completa reabsorção nos túbulos renais do complexo metalotioneína-cádmio presente no plasma; seu acúmulo em vários tecidos como fígado e rins; e uma meia vida estimada do cádmio no sangue de três a quatro meses e do cádmio na urina de 14 a 23 anos. Como a excreção é lenta, o acúmulo de cádmio, principalmente no fígado e nos rins, pode ser significativo<sup>33,38</sup>. Nessa revisão, a interpretação comparativa dos resultados encontrados foi limitada tanto pela diversidade de biomarcadores usados para avaliar a exposição ao cádmio como pela

única medição desses biomarcadores (18 dos 19 estudos). Em relação a este último dado, a falta de conhecimento da sequência temporal entre a exposição ao cádmio e as SHG não nos permitiu entender o significado de um único valor mensurado deste metal.

A exposição a múltiplos metais é reconhecida como o cenário diário habitual do ser humano, podendo ocorrer mudanças na toxicocinética e na toxicodinâmica de um metal devido a efeito sinérgico ou antagônico<sup>34,39</sup>. Entretanto, a maioria dos estudos que avaliaram a associação com hipertensão, incluindo as SHG, o fizeram com um único metal<sup>39</sup>. Essa revisão corroborou esse padrão de investigação, havendo somente dois estudos dos 19 selecionados que analisaram a associação em modelos unimetal e multimetal<sup>6,24</sup>. Contudo, não foi observada a associação no modelo multimetal. Uma possível explicação poderia estar relacionada à avaliação dos efeitos de misturas em um único ponto do tempo<sup>34</sup>.

O tabagismo é considerado um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, levando também a um aumento agudo da pressão arterial. Estudos têm defendido que o cádmio, que é um componente da fumaça do cigarro – um cigarro contém 1 ×g cádmio –, poderia explicar em parte esse risco, devido ao efeito tóxico direto sobre o endotélio vascular<sup>38,40,41</sup>. Ademais, o tabagismo é o fator mais fortemente relacionado com o aumento dos níveis de cádmio, sendo a duração em anos do hábito de fumar mais correlacionada entre os níveis urinários e o número de cigarros por dia com os níveis no sangue<sup>38</sup>. Conforme exposto, o tabagismo é um fator de risco para doenças cardiovasculares e uma fonte de exposição cádmio, convertendo-se numa variável confundidora nos estudos epidemiológicos cujos desfechos de saúde estejam relacionados a ele. Por esse motivo, é recomendável o ajuste do modelo estatístico para a variável, seja pelo auto relato seja pela dosagem de cotina.

Nesta revisão, observamos sete estudos<sup>9,14,15,19,20,27,28</sup> que avaliaram a diferença de média dos níveis de cádmio de acordo com

o hábito de fumar e seis estudos<sup>8,9,20,24,25,29</sup> que fizeram o ajuste do modelo estatístico incluindo tabagismo como variável confundidora. Em relação ao primeiro, cinco estudos encontraram diferenças estatisticamente significativas, sendo maiores nas gestantes tabagistas quando comparadas às não tabagistas, independentemente do diagnóstico de SHG, corroborando os resultados da literatura<sup>38,42</sup>.

Durante a gestação, há um aumento do metabolismo e, conseqüentemente, da necessidade de nutrientes para atender às demandas relativas ao desenvolvimento do feto e à preparação da mãe para a lactação<sup>43</sup>. Cálcio, ferro e zinco são três exemplos de elementos traço essenciais, cujas deficiências vêm sendo relacionadas tanto com níveis maiores de cádmio, devido à maior absorção intestinal, como no desenvolvimento de SHG<sup>4,22,28,44,45</sup>. O cálcio tem um papel vital na regulação da pressão arterial<sup>23</sup>. A redução dos seus níveis estimula a liberação do hormônio da paratireoide e de renina, resultando num aumento do cálcio intracelular e da resistência vascular<sup>43</sup>. Sua suplementação durante a gestação vem sendo recomendada a partir da 20ª semana pela Organização Mundial da Saúde como medida para reduzir a pressão arterial e as SHG<sup>22,45</sup>. Nossa revisão observou que dos nove estudos que avaliaram esse elemento, somente três relataram níveis menores nas gestantes com SHG, diferentemente do descrito na literatura<sup>43</sup>.

O ferro é um elemento essencial para a eritropoiese e a produção de hemoglobina, participando também de vários processos bioquímicos, como a regulação do estresse oxidativo<sup>4</sup>. Nas gestantes, sua deficiência é reconhecida como a principal causa de anemia com significativo impacto na morbimortalidade materna e fetal<sup>46-48</sup>. Dentre essas conseqüências, está o baixo peso ao nascer, havendo questionamento sobre as SHG<sup>4,46</sup>. Duas meta-análises investigaram a associação entre anemia e SHG, relatando o aumento da chance de desenvolvimento dessas síndromes<sup>47,48</sup>. Uma delas revelou que a deficiência de ferro era a principal causa de anemia e que tanto maior seria o impacto na saúde materno-fetal quanto mais grave e duradoura ela fosse<sup>47</sup>.

Por outro lado, tanto a deficiência de ferro como sua reposição no início da gestação têm sido associadas com maior risco de SHG, possivelmente relacionadas à desregulação do status de ferro<sup>46</sup>. Esse desequilíbrio pode induzir o aumento do estresse oxidativo, o qual desempenha papel importante na fisiopatologia dessas síndromes<sup>46</sup>. Na nossa revisão, oito estudos avaliaram os níveis de ferro e em nenhum revelou níveis menores nas gestantes com SHG<sup>9,16,18,20,22,24,26,29</sup>.

Por fim, o zinco é um dos componentes essenciais da enzima superóxido dismutase que é responsável pela remoção de radicais livres<sup>26</sup>. Assim como os demais elementos traço descritos, sua deficiência vem sendo associada à SHG, particularmente à PE<sup>14,16,22,28,43</sup>. No presente estudo, dez estudos o dosaram, com resultados conflitantes: quatro estudos com níveis menores, quatro sem diferença e dois com níveis maiores nas gestantes com SHG. Tais achados já haviam sido relatados anteriormente<sup>22</sup>, embora, classicamente, sejam esperados níveis menores de zinco<sup>43</sup>.

Esta revisão foi a primeira a focar na associação entre a exposição materna ao cádmio e as SHG. Ela adicionou mais nove artigos às revisões sistemáticas prévias, sendo três publicações recentes. Abordar este tema é de extrema importância para a saúde pública devido à ampla presença do cádmio no meio ambiente, ao reconhecido potencial tóxico desse metal e pelo fato de as gestantes serem mais vulneráveis aos efeitos tóxicos do cádmio devido às alterações fisiológicas próprias associadas às deficiências nutricionais de cálcio, ferro ou zinco<sup>8</sup>. Dessa forma, seguimos métodos pré-especificados para sintetizar as evidências de forma sistemática de acordo com as diretrizes PRISMA atualizadas, incluindo uma busca estruturada e processos independente da seleção dos artigos, da extração dos dados e da análise da qualidade metodológica. Ademais, o protocolo do estudo foi submetido na plataforma PROSPERO e seu registro obtido.

No entanto, devemos ressaltar algumas limitações, a começar pelo fato de sete potenciais artigos escritos em outro idioma, que não o espanhol, inglês ou português, não terem sido

selecionados para avaliação. Em segundo lugar, embora tenhamos escolhido como critério de inclusão somente aceitar os estudos que avaliaram a exposição ao cádmio por meio de sua medição em alguma matriz biológica, não devemos desconsiderar as variações interindividuais na toxicocinética do cádmio<sup>33</sup>. Ademais, o fato de haver sete biomarcadores diferentes, i.e., cabelo, líquido amniótico, placenta, sangue materno, sangue do cordão umbilical, unha e urina, pode trazer incertezas quanto à avaliação da exposição a esse metal devido à longa meia vida e à baixa taxa de excreção<sup>32</sup>. Em terceiro lugar, foi observada uma heterogeneidade significativa com relação à classificação do nível de exposição dos grupos, fato que não permitiu comparar os resultados dos estudos e estabelecer qual concentração de cádmio pode estar associada com SHG. Outro fator de relevante importância diz respeito ao ajuste inadequado para os fatores de confusão.

Dos 19 estudos selecionados, onze não fizeram nenhum ajuste e somente três incluíram o status de ferro e tabagismo no modelo. Tal ausência ou inadequação do ajuste pode ter interferido nos resultados observados. Finalmente, chama a atenção a ausência de estudos nos países da América Latina e Caribe, onde as SHG são responsáveis por aproximadamente 22% das mortes maternas<sup>49</sup>. Num continente com acentuadas desigualdades, onde mais da metade das mulheres em idade reprodutiva são de baixo nível socioeconômico e, conseqüentemente, apresentam maior risco de exposição a uma série de ameaças ambientais que incluem os metais pesados, essa lacuna de informação traz prejuízo do real impacto dessa exposição nas SHG, embora seja uma das complicações cardiovasculares mais comuns em gestantes<sup>9,50</sup>.

## Conclusões

Esta revisão avaliou 19 estudos que investigaram a associação entre a exposição materna ao cádmio e as SHG, encontrando resultados conflitantes com qualidade

de evidência classificada como baixa pelo método GRADE. O risco de viés e a inconsistência foram os fatores que contribuíram para essa classificação. Pela importância do tema, a realização de estudos adicionais para elucidar essa associação é necessária. Recomendamos que, no delineamento desses estudos, especial atenção deve ser dada tanto ao controle dos fatores de confusão para redução do risco de viés como aos métodos de avaliação de exposição, os biomarcadores, e à padronização dos pontos de corte para classificação de grau de exposição ao cádmio, de forma a permitir a adequada comparação entre os estudos. Dessa forma, será possível obter resultados mais confiáveis para orientar a elaboração e implantação de novas estratégias de prevenção das SHG que envolvam a exposição ao cádmio.

O protocolo do estudo foi submetido na plataforma PROSPERO e aprovado com o número CRD42021286234.

## Colaboradoras

Vianna AS (0000-0003-0657-2141)\* contribuiu para concepção do projeto, interpretação dos dados e redação. Nascimento LGA (0000-0002-4362-9701)\* e Martins TV (0000-0001-6252-4385)\* contribuíram para aquisição, interpretação dos dados e redação. Santos ASE (0000-0002-5498-3992)\* contribuiu para análise e interpretação dos dados, e revisão crítica do conteúdo. Figueiredo ND (0000-0001-8898-9893)\* e Asmus CIRF (0000-0002-9864-6656)\* contribuíram para a concepção do projeto e revisão crítica do conteúdo. ■

---

## Referências

1. Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(18):2323-2334.
2. Kahn LG, Trasande L. Environmental Toxicant Exposure and Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Findings. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018 [acesso em 2021 maio 3]; 20(10):87. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9371848/pdf/nihms-1827156.pdf>.
3. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2022; 79(2):e21-e41.
4. Lewandowska M, Sajdak S, Lubinski J. Can Serum Iron Concentrations in Early Healthy Pregnancy Be Risk Marker of Pregnancy-Induced Hypertension? *Nutrients.* 2019 [acesso em 2021 dez 8]; 11(5):1086. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566422/pdf/nutrients-11-01086.pdf>.

---

\*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

5. Martins AC, Lopes ACBA, Urbano MR, et al. An updated systematic review on the association between Cd exposure, blood pressure and hypertension. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021 [acesso em 2021 maio 20]; (208):111636. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785863/pdf/nihms-1646625.pdf>.
6. Wang Y, Wang K, Han T, et al. Exposure to multiple metals and prevalence for preeclampsia in Taiyuan, China. *Environ. Int.* 2020; (145):1-8.
7. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for cadmium. Atlanta: ATSDR; 2012. [acesso em 2021 nov 14]. Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=48&tid=15>.
8. Osorio-Yañez C, Gelaye B, Miller RS, et al. Associations of Maternal Urinary Cadmium with Trimester Specific Blood Pressure in Pregnancy: Role of Dietary Intake of Micronutrients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 174(1):71-81.
9. Liu H, Xia W, Xu S, et al. Cadmium body burden and pregnancy-induced hypertension. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2018; (221):246-251.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 [acesso em 2022 out 29]; (372):71. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>.
11. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of both randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J. Epidemiol. Community Health.* 1998; (52):377-384.
12. Hooper P, Jutai JW, Strong G, et al. Age-related macular degeneration and low-vision rehabilitation: a systematic review. *Can. J. Ophthalmol.* 2008; (43):180-187.
13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64(4):383-394.
14. Labeznik N, Kuhnert BR, Kuhnert PM. Zinc, cadmium, and hypertension in parturient women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161(2):437-440.
15. Tabacova S, Little RE, Balabaeva L, et al. Complications of pregnancy in relation to maternal lipid peroxides, glutathione, and exposure to metals. *Reprod. Toxicol.* 1994; 8(3):217-224.
16. Dawson EB, Evans DR, Nosovitch J. Third-Trimester Amniotic Fluid Metal Levels Associated with Preeclampsia. *Arch. Environ. Health.* 1999; 54(6):412-415.
17. Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, et al. Lead and other trace metals in preeclampsia: A case-control study in Tehran, Iran. *Environ. Res.* 2006; (100):268-275.
18. Kulusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, et al. Catalase Activity, Serum Trace Element and Heavy Metal Concentrations, and Vitamin A, D and E Levels in Pre-eclampsia. *J. Int. Med. Res.* 2008; (36):1335-1341.
19. Ebrahim K, Ashtarinezhad A. The Association of Amniotic Fluid Cadmium Levels with the Risk of Preeclampsia, Prematurity and Low Birth Weight. *Iran. J. Neonatol.* 2015; 6(2):1-6.
20. Laine JE, Ray P, Bodnar W, et al. Placental Cadmium Levels Are Associated with Increased Preeclampsia Risk. *PloS One.* 2015 [acesso em 2021 jun 30]; 10(9):e0139341. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589375/pdf/pone.0139341.pdf>.
21. Moyene JPE, Scheers H, Tandu-Umba B, et al. Preeclampsia and toxic metals: a case control study in Kinshasa, DR Congo. *Environ. Health.* 2016; 15(48):1-12.
22. Maduray K, Moodley J, Soobramoney C, et al. Elemental analysis of serum and hair from pre-eclamptic South African women. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; (43):180-186.

23. Wang F, Fan F, Wang L, et al. Maternal Cadmium Levels During Pregnancy and the Relationship with Preeclampsia and Fetal Biometric Parameters. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018; (186):322-329.
24. Bommarito PA, Kim SS, Meeker JD, et al. Urinary trace metals, maternal circulating angiogenic biomarkers, and preeclampsia: a single-contaminant and mixture-based approach. *Environ. Health.* 2019 [acesso em 2021 ago 11]; (18):63. Disponível em: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-019-0503-5>.
25. Liu T, Zhang M, Guallar E, et al. Trace Minerals, Heavy Metals, and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J. Am. Heart Assoc.* 2019 [acesso em 2021 jun 30]; (8):e012436. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6759885/pdf/JAH3-8-e012436.pdf>.
26. Soobramoney C, Maduray K, Moodley J, et al. The Screening of Nails for Selected Essential and Toxic Elements in Normotensive and Pre-Eclamptic Women. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018; (189):28-32.
27. Kosanovic M, Jokanovic M, Jevremovic M, et al. Maternal and Fetal Cadmium and Selenium Status in Normotensive and Hypertensive Pregnancy. *Biol. Trace Elem. Res.* 2002; (89):97-103.
28. Kosanovic M, Jokanovic M. The association of exposure to cadmium through cigarette smoke with pregnancy-induced hypertension in a selenium deficient population. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007; (24):72-78.
29. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, et al. Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(10):1526-1530.
30. Pollack AZ, Ranasinghe S, Sjaarda LA, et al. Cadmium and Reproductive Health in Women: A Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. *Curr. Environ. Health Rep.* 2014; 1(2):172-184.
31. Rosen EM, Muñoz MGI, McElrath T, et al. Environmental contaminants and preeclampsia: a systematic literature review. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2018; 21(5):219-319.
32. Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(12):1676-1684.
33. Prozialeck WC, Edwards JR. Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biometals.* 2010; 23(5):793-809.
34. Levin-Schwartz Y, Gennings C, Schnaas L, et al. Time-varying associations between prenatal metal mixtures and rapid visual processing in children. *Environ. Health.* 2019 [acesso em 2022 abr 3]; (18):92. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822453/pdf/12940\\_2019\\_Article\\_526.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822453/pdf/12940_2019_Article_526.pdf).
35. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, et al. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020 [acesso em 2022 abr 9]; 17(11):3782. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312803/pdf/ijerph-17-03782.pdf>.
36. Singh P, Mitra P, Goyal T, et al. Effect of metallothionein 1A rs8052394 polymorphism on lead, cadmium, zinc, and aluminum levels in factory workers. *Toxicol. Ind. Health.* 2020; 36(10):816-822.
37. Sekovani A, Jurasovi J, Piasek M. Metallothionein 2A gene polymorphisms in relation to diseases and trace element levels in humans. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2020; 71(1):27-47.
38. Hecht EM, Arheart K, Lee DJ, et al. A cross-sectional survey of cadmium biomarkers and cigarette smoking. *Biomarkers.* 2016; 21(5):429-435.
39. Shih YH, Howe CG, Scannell BM, et al. Exposure to metal mixtures in relation to blood pressure among children 5-7 years old: An observational study in Bangladesh. *Environ. Epidemiol.* 2021 [acesso em 2022 abr 9]; 5(2):e135. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939402/pdf/ee9-5-e135.pdf>.

40. Hecht EM, Landy DC, Ahn S, et al. Hypothesis: cadmium explains, in part, why smoking increases the risk of cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013; 18(6):550-554.
41. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, et al. Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study. *Environ. Health.* 2019 [acesso em 2022 abr 9]; 18(1):56. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6570857/pdf/12940\\_2019\\_Article\\_495.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6570857/pdf/12940_2019_Article_495.pdf).
42. Edwards SE, Maxson P, Miranda ML, et al. Cadmium levels in a North Carolina cohort: Identifying risk factors for elevated levels during pregnancy. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2015; 25(4):427-432.
43. Spencer BH, Vanderlelie JJ, Perkins AV. Essentiality of Trace Element Micronutrition in Human Pregnancy: A Systematic Review. *J. Pregnancy Child Health.* 2015; 2(3):1-7.
44. Miura N. Individual susceptibility to cadmium toxicity and metallothionein gene polymorphisms: with references to current status of occupational cadmium exposure. *Ind. Health.* 2009; 47(5):487-494.
45. Kyozuka H, Murata T, Fukuda T, et al. Association between pre-pregnancy calcium intake and hypertensive disorders during the first pregnancy: the Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 [acesso em 2022 abr 16]; (20):424. Disponível em: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03108-2>.
46. Taeubert MJ, Wiertsema CJ, Vermeulen MJ, et al. Maternal Iron Status in Early Pregnancy and Blood Pressure Throughout Pregnancy, Placental Hemodynamics, and the Risk of Gestational Hypertensive Disorders. *J. Nutr.* 2022; 152(2):525-534.
47. Dorsamy W, Bagwandeen C, Moodley J. The prevalence, risk factors and outcomes of anaemia in South African pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2022 [acesso em 2022 abr 10]; 11(1):16. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789334/pdf/13643\\_2022\\_Article\\_1884.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789334/pdf/13643_2022_Article_1884.pdf).
48. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2019; 1450(1):69-82
49. Leal LF, Grandi SM, Miranda VIA, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Medication Use in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020 [acesso em 2022 abr 1]; 17(22):8541. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698775/pdf/ijer-ph-17-08541.pdf>.
50. Herrera-Cuenca M, Previdelli AN, Koletzko B, et al. Childbearing Age Women Characteristics in Latin America. Building Evidence Bases for Early Prevention. Results from the ELANS Study. *Nutrients.* 2020 [acesso em 2021 dez 8]; 13(1):45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824015/pdf/nutrients-13-00045.pdf>.

---

Recebido em 05/07/2022

Aprovado em 20/12/2022

Conflito de interesses: inexistente

Suporte financeiro: não houve