

Aspirina na prevenção de pré-eclâmpsia: revisão de literatura

Aspirin in pre-eclampsia prevention: a literature review

DOI:10.34117/bjdv9n2-024

Recebimento dos originais: 02/01/2023

Aceitação para publicação: 01/02/2023

Nicole Souza Vasconcelos

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - AFYA)

Endereço: Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga – MG, CEP: 35164-251

E-mail: nicolesv_94@hotmail.com

Ana Carolina Gomes Ferreira

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - AFYA)

Endereço: Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga – MG, CEP: 35164-251

E-mail: acarolinagferreira@gmail.com

Mayra Helena Mota de Oliveira

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - AFYA)

Endereço: Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga – MG, CEP: 35164-251

E-mail: mayra.mayra@gmail.com

Tauana Bandeira Rocha

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - AFYA)

Endereço: Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga – MG, CEP: 35164-251

E-mail: tau.rocha@hotmail.com

Analina Furtado Valadao

Doutorado em Bioquímica e Imunologia

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - AFYA)

Endereço: Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga – MG, CEP: 35164-251

E-mail: analina.valadao@univaco.edu.br

RESUMO

Introdução: a pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio hipertensivo da gravidez que causa grande morbidade e mortalidade materno-fetal. Para tanto, o ácido acetilsalicílico (AAS), também chamado de aspirina é estudado como opção profilática a fim de reduzir os riscos de PE, uma vez que a administração em baixas doses no início da gestação, pode reduzir a hipercoagulabilidade placentária. Objetivo: descrever sobre o uso da aspirina na prevenção de PE, bem como aspectos importantes acerca da doença. Método: trata-se de uma revisão descritiva de literatura, baseada em artigos obtidos a partir da base de dados PubMed e SciELO. Nessa seleção priorizou-se artigos publicados entre 2017 e 2022. Desenvolvimento: na avaliação dos estudos foi possível observar que a aspirina foi utilizada em gestantes classificadas entre baixo e alto risco de acordo com o protocolo de

estratificação de cada país, para o uso profilático de aspirina na prevenção de PE. Ainda, foram abordados os seguintes tópicos: história da PE, fisiopatologia, história e mecanismo de ação da aspirina, mecanismo de ação e prevenção com uso do AAS na PE, bem como seu impacto nos desfechos materno-fetais. Houve grande variabilidade das doses administradas, assim como o início do uso da medicação. Conclusão: apesar de não haver consenso em relação à fisiopatologia da PE, dose ideal e tempo de início, o uso profilático da aspirina demonstrou benefícios com: dose a partir de 100mg, administrado à noite, início no 1º trimestre. Além disso, a aspirina é um medicamento amplamente estudado para diversas patologias, devido sua fácil administração, disponibilidade, acesso e baixo custo no Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: pe, aspirina, agentes anti-inflamatórios não esteroides, anti-inflammatory agents, non-steroidal, eclampsia.

ABSTRACT

Introduction: pre-eclampsia (PE) is a pregnancy hypertensive disorder that causes high maternal-fetal morbidity and mortality. Therefore, acetylsalicylic acid (ASA), also called aspirin, is studied as a prophylactic option in order to reduce the risks of PE, since administration in low doses in early pregnancy can reduce placental hypercoagulability. **Objective:** to describe the aspirin use in the prevention of pre-eclampsia, as well as important aspects about the disease. **Method:** this is a descriptive literature review, based on articles obtained from PubMed and SciELO databases. In this selection, articles published between 2017 and 2022 were prioritized. **Development:** in the evaluation of the studies, it was possible to observe that aspirin was used in pregnant women classified between low and high risk according to the stratification protocol from each country, for the prophylactic use of aspirin in the prevention of pre-eclampsia. In addition, the following topics were addressed: history of PE, pathophysiology, history and mechanism of action of aspirin, mechanism of action and prevention with ASA use in PE, as well as its impact on maternal-fetal outcomes. There was great variability in the doses administered, as well as in the beginning of medication use. **Conclusion:** although there is no consensus regarding the pathophysiology of PE, ideal dose and time of onset, the prophylactic use of aspirin has shown benefits with: dose from 100 mg, administered bed time, starting in the 1st trimester. In addition, aspirin is a widely studied drug for several pathologies, due to its easy administration, availability, access and low cost in the Unified Health System.

Keywords: pre-eclampsia, aspirin, anti-inflammatory agents, non-steroidal anti-inflammatory agents, eclampsia.

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde, em 2014, destacou que cerca de 10% das mulheres em todo o mundo são acometidas por distúrbios hipertensivos da gravidez. Na América Latina, um quarto das mulheres morrem devido a desordens hipertensivas, majoritariamente decorrentes de pré-eclâmpsia (PE) e eclampsia (OMS, 2014).

Embora não existam informações precisas sobre a incidência de PE em todo o mundo, estima-se que ocorra entre 3% - 5% das gestações. Uma revisão sistemática demonstra incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclampsia no Brasil. Tais informações são, entretanto, subestimadas e variam para cada região do país. Outro estudo brasileiro demonstrou que em regiões mais desenvolvidas a incidência de PE foi estimada em 0,2%, apresentando índice de mortalidade materna de 0,8%, enquanto em regiões menos favorecidas, a prevalência sobe para 8,1%, com razão de morte materna de 22% (RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

Em 2021, a segunda edição do “*Obstetric and Intrapartum Emergencies, A Practical Guide to Management*”, publicada pela Universidade Printing House, Cambridge, define PE como hipertensão com PA sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg diagnosticada pela primeira vez após a vigésima semana de gestação, associadas a fatores angiogênicos anormais com crescimento placentário inadequado (DADELSZEN; MAGEE, 2021).

Como forma de prevenção a PE, a realização do pré-natal apresenta-se como conduta fundamental, e o uso profilático de ácido acetilsalicílico (AAS) também designado como aspirina vem se demonstrando como uma opção (LOURENÇO *et al.*, 2020).

Desde o final da década de 70, o AAS vem sendo estudado como uma opção profilática a fim de reduzir os riscos de PE. Pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais, leva a uma cascata de reações na qual ocorre o bloqueio da síntese de tromboxano A₂ (TXA₂) nas plaquetas, inibindo a agregação plaquetária. Acredita-se que a administração em baixas doses no início da gestação seria capaz de reduzir a vasoconstrição sem interferir na produção de prostaciclina, impedindo assim a hipercoagulabilidade placentária (ATALLAH *et al.*, 2017; COLAFELLA *et al.*, 2019).

Diante da importância do tema, este trabalho, por meio de uma revisão de literatura, tem como objetivo apresentar informações científicas sobre a utilização da aspirina na prevenção de PE.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão descritiva da literatura. Para a sua realização foi utilizada a base de dados de publicações acadêmicas do MEDLINE via pesquisa pelo PubMed e SciELO. Foram selecionados, prioritariamente, os artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022, nos idiomas inglês e português. Para a pesquisa foram utilizados os

descritores de busca: "PE", "ácido acetilsalicílico", "aspirina", "prevenção", "profilaxia", "pré-natal", "hipertensão na gestação", nos idiomas inglês e português. O operador booleano AND também foi utilizado, mas a pesquisa bibliográfica não se restringiu à utilização apenas deste recurso. Como critério de inclusão para análise de dados e discussão, foram utilizados estudos com relatos sobre o uso da aspirina na prevenção da PE, publicados em revistas classificadas em qualis A1, A2, B1 e B2 e/ou com fator de impacto. Os artigos foram pré-selecionados a partir do título e resumo. Um total de 51 artigos foram selecionados para a escrita deste estudo, abordando, prioritariamente, da linha do tempo de 2017 a 2022. Desses 51, 23 foram utilizados para o desenvolvimento do artigo. Foram incluídos, ainda, artigos de anos anteriores a 2017 para composição histórica do tema.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 HISTÓRIA DA PRÉ ECLÂMPسيا

O termo grego "*eklampsia*" significa 'relâmpago' e era utilizado para descrever convulsões abruptas que ocorriam em gestantes desde o século X a.C. Documentos encontrados na China, Índia e Egito e até mesmo Hipócrates relataram o evento, porém este não era considerado exclusivo da gestação. (BELL, 2010).

No século XVIII, o médico Thomas Denman publicou a obra "*Introdução para a prática da Obstetrícia*", na qual descreveu cefaleia e edema de extremidades como sinais da eclâmpسيا, associou as convulsões durante a gestação à compressão de vasos importantes devido à expansão uterina, além de uma toxemia ocasionada por hábitos e costumes. Posteriormente, associações surgiram como sintomas premonitórios, incluindo a presença de albumina na urina, perda temporária da visão, epigastria, edema de mãos, braços, pescoço e face, e em 1987, hipertensão foi correlacionada com eclâmpسيا. Surgia então o conceito de estado pré-eclâmptico com a tríade: edema + proteinúria + cefaleia (ANDRADE, 2021).

Somente no século XX, pesquisadores conseguiram observar diferenças entre as placentas de gestantes hípidas e de gestantes com sinais de PE. Com o avanço da ciência e a realização de biópsias foi possível observar alterações relacionadas às células trofoblásticas e inadequação da invasão das artérias espiraladas, justificando-se então, o fluxo sanguíneo restrito para a placenta e para o feto (BELL, 2010).

Em 2021, a segunda edição do "*Obstetric and Intrapartum Emergencies, A Practical Guide to Management*", publicado pela *University Printing House, Cambridge*,

define PE como pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg diagnosticada pela primeira vez após a vigésima semana de gestação, associadas a fatores angiogênicos anormais com crescimento placentário inadequado. (DADELSZEN; MAGEE, 2021).

3.2 FISIOPATOLOGIA DA PE

A fisiopatologia da PE engloba diversos parâmetros, dentre eles a presença de lesões de órgãos-alvo (LOA). A análise de LOA deve ser expandida para incluir dano placentário, que pode ser identificado devido a um balanço angiogênico anormal e redução de fatores pró-angiogênicos, como formas solúveis de tirosina-kinase 1-like (sFlt-1) e fator de crescimento fetal (PIGF) (DADELSZEN, 2021).

Segundo Loussert *et al.* (2020), a PE origina-se nos estágios iniciais da placentação. Essa começa com a invasão das células do trofoblasto extraviloso (TEV). As células invadem o estroma tecidual, antes de atingir o miométrio e as artérias espiraladas.

De acordo com Chappell *et al.* (2021), as células trofoblásticas placentárias extravilosas migram através do terço interno do miométrio do útero e removem o músculo liso das arteríolas espirais maternas, tornando as extremidades dos vasos incapazes de se contraírem. Consequentemente, a parte terminal das arteríolas espirais permanece aberta e o resultado é um sistema de alta capacitância e baixa resistência. O bom funcionamento desse sistema é essencial para o processo de placentação, pois permite uma troca de nutrientes materno-fetal efetiva.

Achados recentes sugerem que os citotrofoblastos produzem citocinas e fatores responsáveis pela placentação adequada e remodelação vascular. Por exemplo, fatores de crescimento, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento placentário (PIGF), promovem o remodelamento das artérias espiraladas e a angiogênese útero-placentária (COLAFELLA *et al.*, 2019).

Ademais, foi observada a importância da proteína A relacionada à gestação (PAPP-A). Esta aumenta a biodisponibilidade local do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) favorecendo a placentação e crescimento fetal (LOUSSERT *et al.*, 2020), assim como o óxido nítrico (NO) que também favorece o remodelamento das artérias uterinas ao promover a proliferação, invasão e interação trofoblástica com linfócitos maternos (LOUSSERT *et al.*, 2020).

Na PE, entretanto, a perfusão placentária é reduzida no início da gravidez quando a invasão do TEV ocorre de forma inadequada, resultando em remodelação reduzida das

artérias espiraladas. As células do trofoblasto extraviloso não conseguem invadir suficientemente a decídua e o miométrio, as artérias espiraladas permanecem estreitas e a neovascularização placentária é insuficiente. Como resultado, a placentação é superficial, levando à redução da perfusão placentária. Espécies reativas de oxigênio (ROS) são geradas resultando em liberação de mediadores inflamatórios, agentes antiangiogênicos como sFlt-1 e micro fragmentos de sinciciotrofoblastos na circulação materna (MATSUBARA *et al.*, 2021).

A hipóxia e a isquemia placentárias são fatores desencadeantes da redução síntese de óxido nítrico (NO) que está diminuída na PE, gerando várias alterações útero-placentárias, como diminuição do diâmetro da artéria uterina, comprimento da artéria espiralada e do fluxo sanguíneo uteroplacentário (NIRUPAMA *et al.*, 2020).

Portanto, segundo Loussert *et al.* (2020), todo o quadro resulta em lesão isquêmica em sistemas orgânicos maternos, levando a sintomas sistêmicos de PE: hipertensão, proteinúria, insuficiência renal, função hepática prejudicada, edema pulmonar e sintomas cerebrais ou visuais. Além disso, o suprimento sanguíneo uteroplacentário reduzido impede o desenvolvimento fetal adequado e leva à restrição de crescimento fetal.

3.3 VIAS DE BIOSÍNTESE DOS PROSTANÓIDES

Os prostanóides são moléculas sinalizadoras, eicosanóides, que derivam do ácido araquidônico, classificadas de acordo com suas funções fisiológicas primárias. As prostaciclina atuam na resolução dos processos inflamatórios, enquanto os tromboxanos agem na agregação plaquetária e na vasoconstrição, e as prostaglandinas são pró-inflamatórias (BIRINGER, 2020).

Essa via se inicia com a oxidação do ácido araquidônico (AA) para prostaglandina G₂ (PGG₂), posteriormente convertida em prostaglandina H₂ (PGH₂), intermediário de vida curta, que é convertido em tromboxano A₂ (TXA₂), prostaciclina 2 (PGI₂) e outras prostaglandinas (PGE₂, PGD₂ e PGF_{2α}) via enzimas TXA₂ sintase, PGI₂ sintase e isomerases específicas, respectivamente (BIRINGER, 2020).

As ciclooxigenases (COX) são enzimas essenciais para a biossíntese de prostanóides e possuem duas isoformas proteicas principais: COX-1 e COX-2. A COX-1 é a principal responsável pela expressão da maior parte dos prostanóides, estando presente na maioria dos tecidos. A COX-2 tem expressão baixa e restrita principalmente ao cérebro, timo, intestino e placenta. Normalmente encontra-se em níveis indetectáveis, exceto, quando diante de um processo inflamatório. Os principais responsáveis pela

regulação positiva dessa enzima são mediadores inflamatórios, como fator nuclear KB (NF-kB), endotelina, a hiperosmolaridade e a hipóxia (BELHOMME *et al.*, 2017; COLAFELLA *et al.*, 2020; BIRINGER, 2020).

Produzido principalmente nas plaquetas, o TXA2 possui ação pró-trombótica, responsável pela indução da vasoconstrição, remodelação vascular, além de agregação e adesão plaquetária, enquanto a PGI2, liberada nas células endoteliais, tem ação oposta a TXA2, contrabalanceando sua ação e promovendo vasodilatação e inibição da remodelação vascular, da agregação e adesão plaquetária. De forma geral as prostaglandinas são responsáveis pela modulação do tônus vascular, da agregação plaquetária e do processo inflamatório (COLAFELLA *et al.*, 2020; ROLNIK *et al.*, 2020; MA'AYEH *et al.*, 2021).

3.4 MECANISMO DE AÇÃO DA ASPIRINA

O ácido acetilsalicílico foi sintetizado em 1853 e 1897 teve sua fórmula patenteada e recebeu o nome de Aspirina como é conhecida até hoje. Mesmo antes da elucidação do seu mecanismo de ação em 1971, por John Vane, suas propriedades anti inflamatória, antipiréticas e analgésicas já eram conhecidas a partir do uso do chá da casca do salgueiro que data desde 1534 a. C. (BELHOMME *et al.*, 2017; ROLNIK *et al.*, 2020).

O AAS se liga de forma não seletiva e irreversível às COX, atuando como um inibidor de suas isoformas COX-1 e COX-2 (MA'AYEH *et al.*, 2021). A aspirina possui uma afinidade 10 a 100 vezes maior para COX-1 do que para COX-2, sendo dose dependente, ou seja, a administração de baixas doses (75-100 mg/dia) favorecerá a ligação preferencialmente à COX-1 nas plaquetas, sendo suficientes para inibir a via plaquetária de síntese de TXA2. Seus efeitos inibitórios sobre a produção de COX-1 e TXA2 duram toda a vida da plaqueta, que é de aproximadamente uma semana. Como consequência, há rápida inclinação do equilíbrio TXA2/PGI2 em favor da PGI2, mas não tem impacto na sua produção. Altas doses de aspirina (> 325 mg/dia) inibem a geração de prostanóides dependentes de COX-1 e COX-2 (COLAFELLA *et al.*, 2020). A PGI2 sintetizada nas células endoteliais que revestem o sistema cardiovascular é rapidamente repostada por essas células, contribuindo para a ação vasodilatadora e inibitória da agregação plaquetária. Em contrapartida, o TXA2 produzido nas plaquetas possui propriedades pró-trombóticas, aumentando a agregação plaquetária, e não é prontamente repostado por elas. Dessa forma, a aspirina inibe preferencialmente a síntese do TXA2 e, consequentemente a vasoconstrição e aumento da agregação plaquetária, o que a tornou

uma opção e objeto de estudo para profilaxia da PE (CADAVID, 2017; MA'AYEH; CONSTANTINE, 2020; ROLNIK *et al.*, 2020; MA'AYEH *et al.*, 2021).

3.5 MECANISMO DE AÇÃO DA ASPIRINA NA PE

De acordo com Atallah *et al.* (2017), o desequilíbrio TXA₂/PGI₂, presente a partir da 13 semana de gestação em pacientes alto risco, pode ser revertido em duas semanas de administração da aspirina em baixas doses o que inibe a secreção de TXA₂ e, portanto, agregação plaquetária, sem alterar a secreção de prostaciclina endotelial (PGI₂). Isso favorece a vasodilatação sistêmica. Segundo Colafella *et al.* (2019), como a queda de prostaciclina (PGI₂) precede o quadro clínico da PE e sua severidade está diretamente relacionada à ação do tromboxano (TXA₂). Durante a PE há um aumento de produção de TXA₂ pelo trofoblasto, e o aumento da atividade da COX-2 ocasiona injúria por hipóxia e mediadores inflamatórios, que contribuem para maior vasoconstrição e favorecem a PE (WALSH; STRAUSS, 2021).

A produção de TXA₂ é mediada via COX-1, inibida em baixas e altas doses de AAS, regulando o balanço TXA₂/PGI₂ em favor das prostaciclina. Já a COX-2 está relacionada à maior sensibilidade à angiotensina II, ativação do sistema imune e aumento do estresse oxidativo durante a PE. Sabendo que a aspirina possui uma afinidade 10 a 100 vezes maior para COX-1 do que para COX-2 e, portanto, inibe a COX-1 mais seletivamente do que a COX-2, altas doses de AAS podem atenuar de forma mais efetiva os efeitos anteriormente citados, podendo ser a melhor opção para restaurar a função vascular (LOUSSERT *et al.*, 2020; COLAFELLA *et al.*, 2019).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) está integrado na vasculogênese e angiogênese placentária, aumentando progressivamente em gestações não complicadas. Na PE, o VEGF está reduzido e associado ao aumento placentário da produção de sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*), o que induz hipertensão, lesão renal e proteinúria, como foi demonstrado em estudo com roedores. A aspirina é capaz de inibir a expressão de sFlt-1 via COX-1 em citotrofoblastos cultivados de placentas pré-eclâmpicas. Quando administrada em doses baixas antes da 14^a semana, demonstrou ser eficaz em aumentar a concentração de fatores de crescimento semelhantes ao VEGF, CXCL-16 e ALCAM15 a níveis semelhantes ao da normalidade; diminuir marcadores de diferenciação e apoptose, favorecendo a placentação (BELHOMME *et al.*, 2017).

A deficiência de óxido nítrico (NO) pode ocorrer por redução de moléculas vasodilatadoras NO-dependentes ou aumento de sFlt-1 e mediadores inflamatórios e por

redução de sua biodisponibilidade devido estresse oxidativo (contribui para PE e disfunção endotelial materna). A aspirina foi sugerida como capaz de resgatar radicais livres (ROS) e regular a produção de NO, mas isso ainda não foi estudado em humanos (LOUSSERT *et al.*, 2020; WALSH; STRAUSS, 2021).

O estresse oxidativo gera também lipidioperoxidases, que aumentam a COX e TXA2. Em gestantes com risco de PE, baixas doses de AAS (81 mg/dia) iniciadas entre a 9^a e 34^a semanas diminuíram os níveis de lipidioperoxidases e TXA2, sem alterar PGI2. Ainda, em tecidos placentários incubados com doses variadas de AAS, seu efeito inibitório sobre as peroxidases provou ser dose dependente (COLAFELLA *et al.*, 2019).

De acordo com Atallah *et al.* (2017), durante a PE, tanto o sistema imune inato, quanto adaptativo são ativados com aumento da circulação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral α (TNF- α), que aumenta PGE2. A ativação do NF-kB na PE se inicia com receptores toll-like, induzindo a liberação de mais citocinas inflamatórias, acionando a COX-2. A aspirina é capaz de se ligar em receptores que inibem a expressão de genes mediada por NF-KB, independentemente da via dos prostanóides, inativando a COX-2 e TNF- α , regulando a disfunção endotelial, reduzindo a pressão arterial (PA) e proteinúria significativamente (LOUSSERT *et al.*, 2020).

A refratariedade característica à angiotensina II observada durante gestações não complicadas é perdida durante a PE. Colafella *et al.* (2019) afirmaram que em gestantes normotensas (≥ 28 semanas), a administração de altas doses de AAS (600 mg) reduziu a concentração de angiotensina II necessária para aumentar 20 mmHg na PA, sugerindo que os prostanóides estão envolvidos na baixa sensibilidade de angiotensina II. Ainda, estudos utilizando trofoblastos humanos demonstraram que moléculas de anticorpos agonistas do receptor de angiotensina I (AT1-AA) estimulam a formação de ROS, mediadores inflamatórios (NF-KB), ET-1 e sFlt-1, o que, por sua vez, aumenta a formação de prostanóides dependentes de COX-2. Desta forma, a inibição da COX-2 pela aspirina pode normalizar a sensibilidade para angiotensina II durante a PE (COLAFELLA *et al.*, 2019).

3.6 ASPIRINA NA PREVENÇÃO DE PRÉ ECLÂMPSIA

A PE só ocorre na presença da placenta, que uma vez retirada, os sintomas cessam, tornando-a a principal chave para entender o processo. Placentas hígdas produzem quantidades semelhantes de tromboxano e prostaciclina, enquanto na PE foi demonstrada redução dos níveis de prostaciclina, associada ao aumento significativo de

expressão de tromboxano e outros mediadores inflamatórios que contribuem para PE (WALSH; STRAUSS, 2021).

Marcado pela era de ouro da prevenção de doenças vasculares placentárias em 1950, o uso do AAS na prevenção de PE teve sua primeira evidência eficaz na década de 1980, em um estudo randomizado com pacientes de alto risco para PE e/ou crescimento intrauterino restrito. A prevalência de PE reduziu significativamente no grupo que fez uso de AAS, quando comparado ao controle. Isso serviu para que outros pesquisadores da comunidade científica se interessassem por novos estudos randomizados, duplo-cegos e outros ensaios em busca de mais dados sobre a eficácia do AAS para tais fins (ATALLAH *et al.*, 2017). Atualmente a aspirina é uma das únicas medicações recomendadas para profilaxia de PE e, embora os resultados sejam controversos, recentes estudos e metanálises sugerem que estas contradições sejam devido à variabilidade de doses e incertezas sobre o início do uso da medicação (MA'AYEH *et al.*, 2021).

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle publicado em 1986, utilizando AAS na dose de 60 mg/dia em pacientes gestantes consideradas de alto risco para hipertensão, demonstrou diminuição em 83% da incidência de PE com uso de baixas doses de aspirina, sugerindo que o AAS em baixas doses pode corrigir o desbalanço entre tromboxano e prostaciclina (WALSH; STRAUSS, 2021).

Em uma metanálise publicada em 2007 concluiu-se que doses ≥ 100 mg de aspirina foram mais efetivas do que doses inferiores a 100mg e quando administradas antes da 16^a semana de gestação. Em meados de 2010, foram publicados mais de 30 estudos randomizados duplo-cego para mensurar os efeitos de baixas doses de AAS na incidência de PE e de crescimento intrauterino restrito, tendo resultados semelhantes aos publicados pelos estudos anteriores, acrescentando, ainda, uma redução de 56% na incidência de restrição de crescimento uterino (ATALLAH *et al.*, 2017).

3.7 ASPIRINA PARA O TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA PE

As manifestações clínicas da PE são hipertensão, dano endotelial difuso e lesões em órgão alvo. Baixas doses de aspirina podem reduzir a PA. A inibição da COX-2 parece benéfica em nefropatias em indivíduos normotensos e hipertensos. Colafella *et al.* (2019) afirmam que o melhor efeito conhecido da aspirina é caracterizado por prevenção secundária de eventos cardiovasculares: inibição irreversível da COX-1 nas plaquetas, levando a menor agregação plaquetária e formação de trombos. Ainda assim, este efeito antitrombótico pode influenciar no balanço risco/benefício, uma vez que doses altas de

aspirina podem aumentar o risco de sangramentos. Este seria um argumento a favor da inibição seletiva de COX-2 (MA'AYEH *et al.*, 2021).

3.8 ASPIRINA E RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL

A fisiopatologia da PE e do crescimento intrauterino restrito relacionado à placenta é similar, sendo assim, a aspirina poderia evitar os dois desfechos. (LOUSSERT *et al.*, 2020). Uma metanálise concluiu que o início da aspirina na 16ª semana de gestação ou antes está associado a significativa redução na incidência de crescimento restrito fetal. Quando iniciada após a 16ª semana, não foram encontrados benefícios significativos. Da mesma forma, doses de 100 mg demonstram ser mais eficazes do que doses mais baixas (60 mg). Loussert *et al.* (2020) afirmam, portanto, que aspirina é capaz de reduzir o risco de crescimento intrauterino restrito relacionado à placenta quando iniciada antes das 16 semanas de gestação e em doses diárias maiores que 100 mg.

Evidenciou-se que baixas doses de aspirina são efetivas na prevenção de PE em pacientes com alto risco, especialmente com histórico de PE. A aspirina inibe a produção de TXA2 pelas plaquetas e assim aumenta a razão TXA2/PGI2 em favor das prostaciclina, reduzindo a agregação plaquetária e formação de trombos. Deve ser administrada uma vez ao dia, em doses próximas de 80 mg a 150 mg. Embora existam evidências favoráveis de que a eficácia é dose dependente, o número de pacientes expostos a doses superiores a 100mg ainda é baixo e necessita de maiores estudos para confirmação (ATALLAH *et al.*, 2017).

Atualmente, tanto a força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) quanto o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) recomendam aspirina como prevenção de PE para gestantes de alto risco de desenvolver a doença (portadoras de hipertensão crônica, diabetes mellitus gestacional, gestações múltiplas, nefropatias, doenças autoimunes, dentre outros), iniciando entre a 12ª e 28ª semana gestacional e mantendo até o momento do parto (MA'AYEH; CONSTANTINE., 2021).

3.9 EVIDÊNCIAS DO USO DA ASPIRINA NA PE

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (2019) recomenda triagem a todas as gestantes para rastreio da PE. Após classificação de risco é indicado o uso da aspirina como terapia profilática em doses diárias de aproximadamente 150 mg, à noite a partir da 11ª-14ª semanas de gestação ou quando a PE for diagnosticada,

mantendo até a 36ª semana, sendo interrompido antes se o parto ocorrer (POON et al, 2019).

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (2017) sustenta a mesma recomendação da FIGO, corroborando o uso profilático de AAS (50 mg a 150 mg) à noite até a 36ª semana. A recomendação é que seja iniciado antes da 16ª semana, sendo orientada a interrupção na 36ª semana devido risco de aumento de sangramento durante o parto (RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

De acordo com informações presentes no Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, pertencente ao Ministério da Saúde, desenvolvido pela FIOCRUZ (2018), o uso de AAS 100 mg introduzido antes da 20ª semana, preferencialmente em mulheres identificadas como alto risco, pode resultar na diminuição de até 25% dos casos de PE.

Em comum com as diretrizes e recomendações dos órgãos supracitados, há apenas a recomendação de AAS (em baixas doses) e cálcio como medidas profiláticas para PE em gestantes com fatores de risco (FR).

Dixon *et al.* (2017), ao realizarem análise secundária de estudo controlado randomizado multicêntrico com n=2479 em uso de 60 mg de AAS, afirmam que tal dosagem não é suficiente para a prevenção da PE, assim como Lin *et al.* (2022), em um estudo controlado randomizado multicêntrico, com 898 gestantes em uso de AAS 100 mg, afirmando ainda que tal dosagem não afetou de forma positiva ou negativa, tanto a mãe quanto o bebê.

Por outro lado, Wright *et al.* (2017), em estudo prospectivo multicêntrico com n=1620 e Hauspurg *et al.* (2018), em análise secundária de dados coletados em estudo duplo-cego randomizado com n=1020, afirmaram benefícios na prevenção da PE com uso de AAS 150mg e 60 mg. Guy *et al.* (2020), em estudo de coorte retrospectivo com n=12561 em gestações únicas e de alto risco, também observaram queda significativa da incidência de PE ao utilizarem AAS 150 mg. Destaca-se ainda, a pesquisa de Tapp *et al.* (2020), que em estudo duplo cego randomizado controlado, com 107 gestantes em uso de 80 mg ou 160 mg de AAS, concluíram que a aspirina seria eficaz na prevenção da PE apenas se tomada diariamente ao deitar para as gestantes sem histórico da doença.

Assim como o último autor citado, Attallah *et al.* (2017), reforçam que a administração do AAS deve ocorrer durante a noite, pois a medicação possui tempo de meia vida curto (cerca de 20 minutos) e sua ação está diretamente associada a um efeito cronobiológico, com uma combinação entre ritmo circadiano, ciclo de repouso-atividade

e a regulação da PA, uma vez que a atividade plaquetária dependente de COX-1 é reduzida ao acordar, após a administração da medicação ao deitar.

O início do uso da aspirina também apresentou variabilidade entre os autores selecionados. Chaemsaithong *et al.* (2020), afirmaram que, quando iniciada antes de 11 semanas em gestação de alto risco, não se encontram benefícios. Os autores realizaram uma revisão sistemática e metanálise com 1426 gestantes, e o desfecho positivo apontado foi de menores taxas de parto pré-termo (PPT). Murtoniemi *et al.* (2018), assim como Roberge *et al.* (2018), com n=18907 apontam que a introdução da aspirina antes da 14ª e 16ª semanas em gestantes com FR para PE, demonstraram tanto a diminuição da PE quanto de partos pré-termos.

Andrikopoulou *et al.* (2018), ao analisarem 2543 gestantes de alto risco, afirmaram que a administração da aspirina em baixa dose está associada a uma redução superior a 50% de parto pré-termo. Hoffman *et al.* (2020) apontam redução de 25% de PPT e 16% de mortalidade perinatal em estudo realizado com 11.976 gestantes.

Entretanto, Abdi *et al.* (2020), ao investigarem o uso em gestantes (n=86) também de alto risco, demonstraram que não houve redução da taxa de parto pré-termo, assim como crescimento intrauterino restrito (CIUR). Em outro estudo tipo caso-controle realizado na Eslovênia entre 2013 e 2017, com uso de 100 mg de aspirina em gestantes de baixo risco, foi concluído não haver benefício na profilaxia, afirmando inclusive que ela pode aumentar significativamente as chances de um bebê PIG (PREMRU-SRSEN *et al.*, 2022).

Meher *et al.* (2017), em metanálise com 32.217 mulheres e 32.819 bebês em 31 estudos randomizados, concluíram que independentemente do início do uso de agentes antiplaquetários, os desfechos não apresentaram grandes diferenças, com exceção de gestantes de alto risco. Da mesma forma, Roberge, Bujold e Nicolaidis (2018), que além de afirmarem não haver benefícios, ressaltam que a introdução após a 16ª semana causa prejuízos materno-fetais. Outrossim, Gu *et al.* (2020), em um estudo clínico prospectivo randomizado com 1106 gestantes de alto risco a partir de 12 semanas de gestação, em doses que variam entre 25 mg, 50 mg e 75 mg de AAS, observaram que as gestantes que usaram a maior dose apresentaram queda da incidência de PE, diminuição de hemorragia pós-parto, CIUR, PPT e cesáreas.

4 CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos estudos mencionados no presente artigo, foi possível concluir que o uso da aspirina na prevenção da PE apresentou benefícios para as gestantes de alto risco.

O uso universal do AAS, no entanto, depende de uma estratificação mais assertiva dos fatores de risco das pacientes, baseando-se na combinação de parâmetros relacionados à dose a ser utilizada, estágio da gestação e condição clínica da paciente. Isso facilitaria a identificação de desfechos negativos evitáveis, visto que a possibilidade de malefícios com o uso inadequado da medicação pode gerar graves consequências.

Portanto, alguns pontos são evidenciados a partir dos estudos: doses a partir de 100 mg, uso noturno, início no 1º trimestre e suspensão a partir da 36ª semana.

Considerando-se os riscos evidenciados em alguns estudos, a literatura científica ressalta a necessidade de mais pesquisas serem realizadas para identificar a melhor maneira de estratificar as pacientes com risco aumentado para PE e que, portanto, têm maior probabilidade de se beneficiar do uso de aspirina, obtendo, assim, maior clareza sobre o regime ideal.

Tais estudos são de extrema importância, já que o AAS é um medicamento amplamente estudado para diversas patologias, de fácil administração, acesso, disponibilidade e baixo custo para o Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

ABDI, N.; ROZROKH, A.; ALAVI, A.; ZARI, S.; VAFAEI, H.; ASADI, N. *et al.* The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia. **Journal of the Chinese Medical Association**, n. 83, v. 9, p. 852-857, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478204/>. Acesso em 04 fev. 2022.

ANDRADE, J. A. F. M. Ácido Acetilsalicílico na prevenção de pré-eclâmpsia após determinação do ponto de corte utilizando critérios clínicos e biofísicos. 2021. 98 f. **Tese (Doutorado em Saúde Pública)** - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/60047/5/2021_tese_jafmandrade.pdf. Acesso em 04 fev. 2022.

ANDRIKOPOULOU, M.; PURISCH, S. E.; HANDAL-OREFICE, R.; GYAMFI-BANNERMAN, C. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 4, v. 219, p.399, 2018. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30498-8/fulltext#%20](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30498-8/fulltext#%20). Acesso em: 20 mar. 2022.

ATALLAH, A; LECARPENTIER, E; GOFFINET, F; DORET-DION, M; GAUCHERAND, P; TSATSARIS, V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. **Drugs**, v. 77, p. 1819-1831, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0823-0>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BELHOMME, N; DOUDNIKOFF, C; POLARD, E; HENRIOT, B; ISLY, H. JEGO, P. Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse. **La Revue de Médecine Interne**, n. 12, v. 38, p. 825-832, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866317311116?via%3Dihub#!>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BIRINGER, R. G. The enzymology of the human prostanoid pathway. **Molecular Biology Reports**, v. 47, p. 4569-4586, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-05526-z>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BOELIG, R. C.; WANEES, M.; ZHAN, T.; BERGHELLA, T.; ROMAN, A. Improving Utilization of Aspirin for Prevention of Preeclampsia in a High-Risk Urban Cohort: A Prospective Cohort Study. **Am J. Perinatol**, n. 38, v. 6, p. 544-552, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491097/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

CADAVID, A. P. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 261, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00261/full>. Acesso em 20 mar. 2022.

CHAEMSAITHONG, P.; CUENCA-GOMEZ, D.; PLANA, M. N.; GIL, M. M.; POON, L. C. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia?. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 5, v. 222, p. 437-

450, 2020. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)31062-2/fulltext#%20](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)31062-2/fulltext#%20). Acesso em: 20 mar. 2022.

CHAPPELL, L. C.; CLUVER, C. A.; KINGDOM, J.; TONG, S. Pre-eclampsia. **The Lancet**, n. 10297, v. 398, p. 341-354, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32335-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32335-7/fulltext). Acesso em: 04 fev. 2022.

CHEN, W. C.; LIN, K. H.; HUANG, Y. T.; TSAI, T. J.; SUN, W. C.; CHUAH, S. K. *et al.* The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, n. 45, v. 12, p. 1542-1550, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449186/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

COLAFELLA, K. M. M.; NEUMAN, R. I.; VISSER, W.; DANSER, A. H. J.; VERSMISSEN, J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition?. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology Wiley Online Library**, n. 2, v. 127, p. 132-141, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13308>. Acesso em: 04 fev. 2022.

COPPAGE, K.H. SIBAI, B. M. Preeclampsia and Eclampsia. **The Global Library of Women's Medicine's Welfare of women Global Health Program**. 2008. Disponível em: https://www.glowm.com/section-view/heading/Preeclampsia%20and%20Eclampsia/item/158#.Yk4pH_nMI2w. Acesso em 04 de fev. 2022.

DADELSZEN, P. V.; MAGEE, L. A. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia: Antepartum, Intrapartum and Postpartum. **Obstetric and Intrapartum Emergencies**. A Practical Guide to Management. 2nd Edition. 2021. p 26-34.

DIXON, C. L.; MARRS, C.; COSTANTINE, M. M.; PACHECO, L. D.; SAADE, G. R.; CHIOSSI, G. Effect of Low-Dose Aspirin on the Time of Onset of Preeclampsia and Time of Delivery. **American Journal of Perinatology**, n. 34, v. 12, p. 1219-1226, 2017. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1602421>. Acesso em: 04 fev. 2022.

FINNERAN, M. M.; GONZALEZ-BROWN, V, M.; SMITH, D. D.; LANDON, M. B.; ROOD, K. M. Obesity and laboratory aspirin resistance in high-risk pregnant women treated with low-dose aspirin. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 4, v. 220, p. 385, 2019. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30252-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30252-2/fulltext). Acesso em: 04 fev. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. **Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente**. Postagens: Profilaxia da pré-eclâmpsia no pré-natal. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/profilaxia-da-pre-eclampsia-no-pre-natal/>. Acesso em: 04 de fev. 2022.

GONZALEZ-BROWN, V. M.; MA'AYEH, M.; KNISS, D. A.; CACKOVIC, M.; LANDON, M. B.; ROOD, K. M. Low-dose aspirin increases 15-epi-lipoxins A₄ in pregnancies at high-risk for developing preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, v. 26,

p. 75-78, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210778921005183?via%3Dihub>. Acesso em: 04 fev. 2022.

GU, W.; LIN, J.; HOU, Y. Y.; LIN, N.; SONG, M. F.; ZENG, W. J.; SHANG, J.; HUANG, H. E. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 248, p. 156-163, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217429/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

GUY, G.P; LESLIE, K.; GOMEZ, D. D; FORENC, K.; BUCK, E.; KHALIL, A. *et al.*, Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. **BJOG**, n. 2, v. 128, p. 146-156, 2020. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.16361>. Acesso em: 08 abr. 2021.

HAUSPURG, A.; SUTTON, E. C.; CATOV, J. M.; CARITIS, S. N. Aspirin effect on adverse pregnancy outcomes associated with stage 1 hypertension in a high-risk cohort. **Hypertension**, n. 7, v. 1, p. 202-207, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6002947/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

HOFMANN, M.K; GOUDAR, S. S; KODKANY, S. S; METGUD, M; SOMANNAVAR, M; OKITAWUTSHU, J. *et al.* Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, n. 10220, v. 395, p. 285-293, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673619329733#!>. Acesso em: 20 mar. 2022.

HUAI, J.; LIN, L.; JUAN, J.; CHEN, J.; LI, B.; ZHU, W. *et al.* Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. **The JHC: The Journal of Clinical Hypertension**, n. 5, v. 23, p. 1060-1067, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8678830/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

LIN, L.; HUAI, J.; LI, B.; YU, M.; SUN, X.; YANG, H. *et al.* A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. **American Journal of Gynecology and Obstetrics**, n. 2, v. 226, p. 251, 2022. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00869-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00869-3/fulltext). Acesso em: 04 fev. 2022.

LOURENÇO, I.; GOMES, H.; RIBEIRO, J.; CAEIRO, F.; ROCHA, P.; FRANCISCO, C. Screening for Preeclampsia in the first trimester and aspirin prophylaxis: our first year. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** 2020., v. 42, n. 7, p. 390-396. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v42n7/1806-9339-rbgo-42-07-390.pdf>. Acesso em: 04 de fev. 2022.

LOUSSERT, L.; VIDAL, F.; PARANT, O.; M. HAMDI, S.; VAYSSIERE, C.; GUERBY, P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. **Prenatal Diagnosis Wiley**, n. 5, v. 40, p. 519-527, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955436/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

MA'AYEH, M.; COSTANTINE, M. M. Prevention of preeclampsia. **Semin Fetal Neonatal Med**, n. 5, v. 25, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513597/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

MA'AYEH, M.; ROOD, K. M.; KNISS, D.; COSTANTINE, M. M. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. **Curr Hypertens Rep.**, n. 2, v. 22, p. 17, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237364/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

MAHMOUD, A. N; ALGENDY, A. Y; RAMBARAT, C; MAHTTA, D; ELGENDY, I. Y; BAVRY, A. A. Efficacy and safety of aspirin in patients with peripheral vascular disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Plos One**, n. 4, v. 12, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0175283>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BELI, M. J., A historical OverView of Preeclampsia - Eclampsia. **Journal Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, n. 5, v. 39, p. 510-518, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951301/>. Acesso em 04 fev. 2022.

MATSUBARA, K.; MATSUBARA, Y.; UCHIKURA, Y.; SUGIYAMA, T. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes. **International Journal of Molecular Sciences**, n. 5, v. 22, p. 2572, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961527/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

MEHER, S.; DULEY, L.; HUNTER, K.; ASKIE, L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 2, v. 216, p. 121-128, 2017. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)30911-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)30911-5/fulltext). Acesso em: 04 fev. 2022.

MONE, F.; MULCAHY, C.; MCPARLAND, P.; DOWNEY, P.; CULLITON, M.; MAGUIRE, O. C. *et al.* Evaluation of the Effect of Low-Dose Aspirin on Biochemical and Biophysical Biomarkers for Placental Disease in Low-Risk Pregnancy: Secondary Analysis of a Multicenter RCT. **American Journal of Perinatology**, n. 13, v. 36, p. 1387-1393, 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1677476>. Acesso em: 04 fev. 2022.

MONE, F; MULCAHY, C; MCPARLAND, P; MCAULIFFE, F.M. Should we recommend universal aspirin for all pregnant women?. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 2, v. 216, p. 141, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937816308043#!>. Acesso em: 20 mar. 2022.

MONTIFORT, P. V; SCHEEPERS, H. C. J; DOOREN, I. V. M. A; MEERTENS, L. J. E; ZELIS, M.; ZWAAN, I. M. *et al.*, Low-dose-aspirin usage among women with an increased preeclampsia risk: A prospective cohort study. **Acta Obstet Gynaecol Scand**, n. 7, v. 99, p. 875-883, 2020. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317843/?report=reader#__ffn_sectitle. Acesso em: 08 abr. 2021.

MULCAHY, C.; MONE, F.; MCPARLAND, P.; BREATHNACH, F.; CODY, F.; MORRISON, J. J. *et al.* The Impact of Aspirin on Ultrasound Markers of Uteroplacental Flow in Low-Risk Pregnancy: Secondary Analysis of a Multicenter RCT. **American Journal of Perinatology**, n. 8, v. 36, p. 855-863, 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1675208>. Acesso em: 20 mar. 2022.

MURTONIEMI, K.; VAHLBERG, T.; HÄMÄLÄINEN, E.; KAJANTIE, E.; PERSONEN, A. K.; RÄIKKÖNEN, K. *et al.* The effect of low-dose aspirin on serum placental growth factor levels in a high-risk PREGO cohort. **Pregnancy Hypertension**, v. 13, p. 51-57, 2018. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210778917304221?via%3Dihub#!>. Acesso em: 20 mar. 2022.

NIRUPAMA, R.; DIVYASHREE, S.; JANHAVI, P.; MUTHUKUMAR, P. S.; RAVINDRA, V. P. Preeclampsia: Pathophysiology and management. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, n. 2, v. 50, p. 101975, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171282/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Recomendações da OMS para a Prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia. **Geneva: WHO**, 2014. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789248548338_por.pdf;jsessionid=394F7EEE89F9F76D70B1A873B321A072?sequence=1. Acesso em 04 de fev. 2022

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Folha informativa - Saúde Materna. **Brasília (DF)**; 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/node/63100>. Acesso em: 04 de fev. 2022

ORNELAS, A; ZACHARIAS-MILLWARD, N; MENTER, D. G; DAVIS, J. S; LICHTENBERGER, L; HAWKE, D. *et al.* Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. **Cancer Metastasis Review**, n. 2, v. 36, p. 289-303, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557878/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

POON, L. C; SHENNAN, A; HYETT, J. A; KAPUR, A; HADAR, E; DIVAKAR, H. *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, n. 1, v. 145, p. 1-33, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944283/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

PREMRU-SRSEN, T.; KOCIC, Z.; VERDENIK, I. Effect of current guidelines on prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin in primary settings: A population-based case-control study. **International Journal of Gynecology and Obstetrics Wiley**,

n. 3, v. 149, p. 333-338, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119125/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

RAMOS, J. G.; SASS, N.; COSTA S. H. Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos, São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)**, n. 8, 2017. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAMPSIA.pdf. Acesso em: 20 mar. 2022.

ROBERGE, S; BUHOLD, E; NICOLAIDES, K. H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 3, v. 218, p. 287-293, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937817323268>. Acesso em: 20 mar. 2022.

ROLNIK, D. L.; NICOLAIDES, K. H.; POON, L. C. Prevention of preeclampsia with aspirin. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 2s, v. 226, p. 1108-1119, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835720/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

ROLNIK, D. L.; WRIGHT, D; POON, L. C; SYNGELAKI, A; O'GORMAN, N; MATA LLANA, C. P. *et al.* ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, n. 4, v. 50, p. 492-495, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741785/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

SCAZZOCCHIO, E.; OROS, D.; DIAZ, D.; RAMIREZ, C.; RICART, M.; MELER, E. *et al.* Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, n. 4, v. 49, p. 435-441, 2016. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17351>. Acesso em: 04 fev. 2022.

TANAKA, S. C. S. V. **Avaliação genética e funcional de FOXP3, IL17A e dosagem de citocinas pró e anti-inflamatórias em mulheres com pré-eclâmpsia**. 2018. 104f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2018. Disponível em: <http://bdtd.ufm.edu.br/bitstream/tede/647/5/Tese%20Sarah%20C%20S%20V%20Tanaka.pdf>. Acesso em 04 de fev. 2022.

TAPP, S.; GUERBY, P.; GIRAD, M.; FERREIRA, E.; LECLAIR, G.; BUJOLD, E. *et al.* A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia. **Journal of Obstetrics and Gynecology Canada**, n. 12, v. 42, p. 1498-1504, 2020. Disponível em: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(20\)30488-6/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(20)30488-6/fulltext). Acesso em: 04 fev. 2022.

WALSH, S. W; STRAUSS 3rd, J. F. The Road to Low-dose Aspirin Therapy for the Prevention of Preeclampsia Began with the Placenta. **Int J Mol Sci**, n. 13, v. 22, p. 6985, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209594/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

WRIGHT, D; NICOLAIDES, K. H. Aspirin delays the development of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 6, v. 220, p. 580, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937819303862>, Acesso em: 20 mar. 2022.

WRIGHT, D; POON, L. C; ROLNIK, D. L; SYNGELAKI, A; DELGADO, J. L; VOJTASSAKOVA, D. *et al.* Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 6, v. 217, p. 685, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937817310979#!>. Acesso em: 20 mar. 2022.

YE, Y.; WEN, L.; LIU, X.; WANG, L.; LIU, Y.; SAFFERY, R. *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of adverse pregnancy outcomes in twin pregnancies: an observational cohort study based on propensity score matching. **BMC Pregnancy Childbirth**, n. 1, v. 21, p. 786, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607699/>. Acesso em: 04 fev. 2022.