

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Ana Carolina Gomes Ferreira**

**Mayra Helena Mota de Oliveira**

**Nicole Souza Vasconcelos**

**Tauana Bandeira Rocha**

**ASPIRINA NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA: revisão  
de literatura**

**IPATINGA**

**2022**

**Ana Carolina Gomes Ferreira**

**Mayra Helena Mota de Oliveira**

**Nicole Souza Vasconcelos**

**Tauana Bandeira Rocha**

**ASPIRINA NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA: revisão  
de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à UNIVAÇO  
– União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito  
parcial à graduação do curso de Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Analina Furtado Valadão

**IPATINGA**

**2022**

## ASPIRINA NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا: revisão de literatura

Ana Carolina Gomes Ferreira<sup>1</sup>; Mayra Helena Mota de Oliveira<sup>1</sup>; Nicole Souza Vasconcelos<sup>1</sup>; Tauana Bandeira Rocha<sup>1</sup> & Analina Furtado Valadão<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

### RESUMO

**Introdução:** a pré-eclâmpسيا (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 pré-eclâmpسيا, 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 pré-eclâmpسيا. 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:** Pré-Eclâmpسيا. Aspirina. Agentes Anti-Inflamatórios não Esteroides. Anti-Inflammatory Agents. Non-Steroidal. Eclampsia.

## Introdução

Os distúrbios hipertensivos da gravidez configuram um grupo de doenças que possui alta morbidade e mortalidade materna e fetal. A Organização Mundial de Saúde, em 2014, destacou que cerca de 10% das mulheres em todo o mundo são acometidas. Já na América Latina, um quarto das mulheres morrem devido a desordens hipertensivas, majoritariamente decorrentes de pré-eclâmpsia (PE) e eclâmpsia (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 pré-eclâmpsia e 0,6% para eclâmpsia 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  $\geq 140$  mmHg ou diastólica  $\geq 90$  mmHg diagnosticada pela primeira vez após a vigésima semana de gestação, associadas a fatores angiogênicos anormais com crescimento placentário inadequado (DADELSZEN; MAGEE, 2021).

A patogênese da doença ainda é discutida, mas a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (2019) apoia a hipótese de que o sistema imunológico materno seja o pilar para seu desenvolvimento. Devido a uma reação imunológica do tecido materno ao trofoblasto, esse passa a ser menos perfundido e sofre hipóxia. Fisiologicamente, durante a implantação, as artérias espiraladas (ramos da artéria uterina) que irrigam o endométrio e o miométrio sofrem remodelamento decorrente da invasão trofoblástica. Isso ocorre em 2 ondas: a primeira entre a 6<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana, com expansão do lúmen das artérias no endométrio, e a segunda entre a 16<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> semanas, com expansão do lúmen das artérias no miométrio. Na PE, a segunda onda não ocorre, causando hipofluxo placentário (POON, et al, 2019).

A hipóxia placentária gera estresse oxidativo, que leva à liberação de fatores inflamatórios e anti angiogênicos (sFLT-1), além da disfunção de liberação de fatores pró-angiogênicos (VEGF e PLGF), causando a diminuição de prostaciclina e óxido nítrico, e aumento de tromboxano A2 (TXA2), levando a uma endoteliopatia sistêmica. Tal cascata de eventos gera o aumento da pressão arterial e, progressivamente insuficiência de múltiplos órgãos, além de restrição do crescimento intraútero, partos pré-termo, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e óbito materno e fetal (RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

Como forma de prevenção, a realização do pré-natal apresenta-se como conduta fundamental. Nesta etapa são analisados fatores maternos preexistentes, histórico obstétrico e médico, dosagem e acompanhamento de marcadores bioquímicos e biofísicos como forma de rastreio, especialmente no primeiro trimestre, além do possível e promissor uso profilático de ácido acetilsalicílico (AAS) também designado como aspirina (LOURENÇO *et al.*, 2020).

Em vista da alta morbimortalidade materna e fetal associada à PE, o ácido acetil salicílico (AAS) vem sendo estudado desde o final da década de 70 como uma opção profilática, a fim de reduzir os riscos de PE. Esse fármaco pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais e apresenta como mecanismo de ação a inibição irreversível da enzima ciclooxigenase 1 (COX-1), associada à produção e liberação de prostaglandinas, gerando diversos efeitos fisiológicos, como agregação plaquetária proteção gástrica e manutenção da homeostase e fluxo sanguíneo vascular, principalmente renal. A enzima ciclooxigenase 2 (COX-2) está relacionada à maior sensibilidade à angiotensina II, ativação do sistema imune e aumento do estresse oxidativo durante a PE, e sua inibição pelo AAS, também é promissora. Esses eventos combinados levam 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 pré-eclâmpsia.

## 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: "pré-eclâmpsia", "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 pré-eclâmpsia, publicados em revistas classificadas em qualis A1, A2, B1 e B2 e/ou com fator de impacto igual ou superior a 0.8. 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 (Quadro 2 – Apêndice B). Foram incluídos, ainda, artigos de anos anteriores a 2017 para composição histórica do tema. A relação dos periódicos utilizados e suas respectivas classificações estão apresentadas no quadro 1 (Apêndice A).

## Desenvolvimento

### 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. Somente durante o século XVII o médico cirurgião François Mauriceau publicou sua obra "*Avec la bonne et véritable méthode de les bien aider en leurs accouchemens naturels, & les moyens de remedier à tous ceux qui sont contre-nature, & aux indispositions des enfans nouveaux-nés*", traduzida para o português como "Com o bom e verdadeiro método de ajudá-los

bem em seus partos naturais, e os meios de remediar todos aqueles que são contra a natureza, e as indisposições das crianças recém-nascidas” (BELL; BSN; RN, 2010).

Estabelecendo a obstetrícia como uma especialidade da medicina e descrevendo, dentre outros eventos, a eclâmpsia em sua obra, o autor aponta que primigestas teriam um risco aumentado para convulsões associadas na época a um aumento do fluxo loquial ou morte fetal intrauterina (TANAKA, 2018).

No século XVIII, o médico Thomas Denman publicou a obra *“Introdução para a prática da Obstetrícia”*, na qual descreveu cefaléia e edema de extremidades como sinais da eclâmpsia, associou as convulsões durante a gestação à compressão de vasos importantes devido à expansão uterina, além de uma toxemia ocasionada por hábitos e costumes. As gestantes na época eram submetidas a sangrias e administravam-se opiáceos a fim de evitar a doença. Posteriormente, novas associações surgiram como sintomas premonitórios, incluindo a presença de albumina na urina, perda temporária da visão, epigastralgia, edema de mãos, braços, pescoço e face, e em 1987, Vaquez e Nobécourt correlacionaram hipertensão com eclâmpsia. Surgia então o conceito de estado pré-eclâmpico com a tríade: edema + proteinúria + cefaleia (ANDRADE, 2021).

Somente no século XX, pesquisadores conseguiram observar diferenças entre as placentas de gestantes hígdas e de gestantes com sinais de pré-eclâmpsia (PE). Apesar da etiologia definitiva ainda continuar em debate, 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).

Coppage e Sibai (2008) descreveram como critérios para o diagnóstico da PE: hipertensão sistólica  $\geq 140$  mmHg ou diastólica  $\geq 90$  mmHg associada a proteinúria de 24 hs  $> 300$  mg e edema de face, mãos e pulmões. Além disso, a PE recebe a classificação de leve ou severa, sendo esta última associada a oligúria, trombocitopenia, epigastralgia, distúrbios visuais e/ou cerebrais.

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  $\geq 140$  mmHg ou diastólica  $\geq 90$  mmHg diagnosticada pela primeira vez após a vigésima semana de gestação, associadas a fatores angiogênicos anormais com crescimento placentário inadequado. No Brasil, Fiji, Paquistão, Uganda e Sul da África, utiliza-se ainda como complemento para o

diagnóstico o ‘miniPIERS’ (*Preeclampsia Integrated Estimate of Risk*), uma fórmula de cálculo que inclui os seguintes tópicos: nuligestas x multigestas, idade gestacional na admissão, cefaleia e/ou distúrbios visuais, angina e/ou dispneia, sangramento vaginal associado a dor abdominal, pressão sistólica aumentada e proteinúria. Austrália, Canadá, Nova Zelândia e Reino Unido utilizam o ‘fullPIERS’ que inclui ainda saturação de oxigênio, contagem de plaquetas, creatinina e concentração de aspartato aminotransferases (AST) e/ou alanina aminotransferases (ALT) (DADELSZEN; MAGEE, 2021).

## **FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا**

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia 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-quinase 1-like (sFlt-1) e fator de crescimento fetal (PlGF) (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 contrair. Conseqüentemente, 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 (PlGF), 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). A PAPP-A é sintetizada no sincitiotrofoblasto e sua concentração aumenta

ao longo da gravidez, com níveis máximos a termo. A PAPP-A aumenta a biodisponibilidade local do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) ao clivar os inibidores IGFBP-4 e IGFBP-5 (proteína de ligação ao IGF 4 e 5). O IGF tem atividades mitogênicas e antiapoptóticas. Portanto, a PAPP-A favorece a placentação e regula o crescimento fetal (LOUSSERT *et al.*, 2020).

Além disso, o óxido nítrico (NO) está envolvido no remodelamento das artérias uterinas e placentação. Acredita-se que outras citocinas desempenham um papel importante, como a molécula 15 de adesão de células leucocitárias ativadas (ALCAM15), ligante 16 de quimiocina-CXC (CXCL-16), que promovem a proliferação, invasão e interação trofoblástica com linfócitos maternos (LOUSSERT *et al.*, 2020).

Na pré-eclâmpsia, 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), um potente vasodilatador que auxilia no relaxamento das artérias espiraladas, reduzindo assim a resistência vascular. No entanto, sua síntese é reduzida durante a pré-eclâmpsia, gerando vasoconstrição. É também um fator que contribui para a remodelação alterada das artérias espiraladas observada durante a pré-eclâmpsia. A redução de NO parece estar associada a várias alterações útero-placentárias, como diminuição do diâmetro da artéria uterina, comprimento da artéria espiralada e do fluxo sanguíneo uteroplacentário (NIRUPAMA *et al.*, 2020).

Na PE ocorre secreção citotrofoblástica precoce de citocinas e fatores relacionados de maneira inadequada, dessa forma, pacientes com pré-eclâmpsia apresentam níveis séricos de PIGF, proteína A associada à gravidez (PAPP-A), ALCAM15 e CXCL-16 significativamente reduzidos. Também há aumento da apoptose trofoblástica e morte prematura (LOUSSERT *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 pré-

eclâmpsia: 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.

## **HISTÓRIA DA ASPIRINA**

Muito antes do mecanismo de ação da aspirina ser conhecido já se sabia dos seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. Há relatos do uso da casca do Salgueiro em papiros egípcios que datam de 1534 a.C. Hipócrates fala do uso do chá das folhas e seu extrato para o tratamento de cefaléia, dor e febre por volta de 400 a.C. Em 1828, Johann Buchner extraiu da casca do salgueiro a salicina. Em 1853 o francês Charles-Frédéric Gerhardt foi o primeiro a sintetizar o ácido acetilsalicílico (AAS), mas quem ficou conhecido pela descoberta foi o alemão o Félix Hoffmann em 1897, e nesse período o AAS foi nomeado como Aspirina e patenteada. Os primeiros comprimidos do fármaco foram produzidos industrialmente em 1915. Apenas em 1971, John Vane conseguiu concluir por bioensaios que as ações farmacológicas da Aspirina se dão a partir da diminuição das prostaglandinas, através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Em 1982, Vane, Bengt Samuelsson e Sune Bergström receberam o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pelo trabalho realizado para esclarecer o mecanismo do fármaco (BELHOMME *et al.*, 2017; ROLNIK *et al.*, 2020).

A droga é importante até os dias atuais, representando um dos medicamentos mais prescritos: 50 milhões de pessoas fazem uso na prevenção de doenças cardiovasculares nos Estados Unidos (ROLNIK *et al.*, 2020). Cerca de 40.000 toneladas são consumidas anualmente em todo o mundo (BELHOMME *et al.*, 2017; ROLNIK *et al.*, 2020).

## **VIAS DE BIOSÍNTESE DOS PROSTANÓIDES**

Para entender o mecanismo de ação do AAS, é importante entender a via de biossíntese dos prostanóides. Essas 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 G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), posteriormente convertida em prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), intermediário de vida curta, que é convertido em tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), prostaciclina 2 (PGI<sub>2</sub>) e outras prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub>) via enzimas TXA<sub>2</sub> sintase, PGI<sub>2</sub> sintase e isomerases específicas, respectivamente (BIRINGER, 2020).

As ciclooxygenases (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 (BELHOMMEA *et al.*, 2017; COLAFELLA *et al.*, 2020; BIRINGER, 2020).

Produzido principalmente nas plaquetas, o TXA<sub>2</sub> possui ação pró-trombótica, responsável pela indução da vasoconstrição, remodelação vascular, além de agregação e adesão plaquetária, enquanto a PGI<sub>2</sub>, liberada nas células endoteliais, tem ação oposta ao TXA<sub>2</sub>, contrabalanceando sua ação e promovendo vasodilatação e inibição da remodelação vascular, da agregação e adesão plaquetária (COLAFELLA *et al.*, 2020; ROLNIK *et al.*, 2020; MA'AYEH *et al.*, 2021).

De forma geral as prostaglandinas são responsáveis pela modulação do tônus vascular, da agregação plaquetária e do processo inflamatório. A PGD<sub>2</sub> também inibe agregação plaquetária e induz a vasodilatação e vasoconstrição pela ativação do receptor tromboxano. As PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> auxiliam na regulação da pressão sanguínea através de seus efeitos no tônus vascular e na função renal (COLAFELLA *et al.*, 2020).

## **MECANISMO DE AÇÃO DA ASPIRINA**

A aspirina é um anti-inflamatório não esteroideal (AINES) da família dos salicilatos e tem como principal ativo o ácido acetilsalicílico, o qual possui em sua estrutura um anel benzênico, uma hidroxila e uma carboxila. Na aspirina o grupo hidroxila salicilato é convertido através de esterificação em um grupo acetila.

Farmacologicamente a aspirina e os salicilatos têm ações semelhantes. Após administração oral, a aspirina é rapidamente hidrolisada em acetato e salicilato, principalmente na mucosa intestinal e durante a primeira passagem hepática. Esses são compostos biologicamente ativos atuando de forma independente em diferentes locais (CADAVID, 2017; BELHOMME *et al.*, 2017).

A aspirina também é absorvida na mucosa gástrica, podendo inibir a biossíntese de prostaglandinas relacionadas à proteção do epitélio do estômago. Aproximadamente 70% da droga atinge a circulação periférica com concentrações séricas máximas e o pico plasmático é atingido entre 20 minutos a duas horas para as formas solúveis de liberação rápida, e entre seis a oito horas para as formas gastrorresistentes. A meia-vida da aspirina na corrente sanguínea foi constatada de 13 a 31 minutos. Ao atingir a corrente sanguínea, o medicamento é hidrolisado em acetato e ácido salicílico pelas colinesterases presentes no plasma. Acredita-se que no fígado essa função seja desempenhada pelas carboxiesterases (BELHOMME *et al.*, 2017; ORNELAS *et al.*, 2017).

A principal via de eliminação da aspirina é através de seu produto hidrolisado ácido salicílico e sua distribuição ocorre através da acetilação da albumina sérica humana pela aspirina. A albumina sérica humana é a proteína mais abundante encontrada no sangue, atuando comumente como transportador para esteróides, hormônios e outras pequenas moléculas. O ácido salicílico é eliminado da circulação pelos rins com uma meia-vida sérica de aproximadamente duas horas (ORNELAS *et al.*, 2017).

O ácido acetilsalicílico se liga de forma não seletiva e irreversível às ciclooxigenases, 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 TXA<sub>2</sub>. Como essa ligação é irreversível, seus efeitos inibitórios sobre a produção de COX-1 e TXA<sub>2</sub> duram toda a vida da plaqueta, que é de aproximadamente uma semana. Como consequência, há rápida inclinação do equilíbrio TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> em favor da PGI<sub>2</sub>, 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 PGI<sub>2</sub> sintetizada nas células endoteliais que revestem o sistema cardiovascular é

rapidamente reposta 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, conseqüentemente a vasoconstrição e aumento da agregação plaquetária, o que a tornou uma opção e objeto de estudo para profilaxia da pré-eclâmpsia (CADAVID, 2017; MA'AYEH; CONSTANTINE, 2020; ROLNIK *et al.*, 2020; MA'AYEH *et al.*, 2021).

### **MECANISMO DE AÇÃO DA ASPIRINA NA PRÉ-ECLÂMPسيا**

Na pré-eclâmpsia, o TXA2 oriundo das plaquetas aumenta significativamente, enquanto as prostaciclinas caem drasticamente. Esse desequilíbrio está presente a partir de 13 semanas de gestação em pacientes de alto risco. O principal objetivo é restabelecer a relação de prostaciclinas/tromboxano. De acordo com Atallah *et al.* (2017), o desequilíbrio TXA2/PGI2 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 prostaciclinas endoteliais (PGI2). Isso favorece a vasodilatação sistêmica. Em gestações não complicadas, devido ao estado de hipercoagulabilidade, ocorre o aumento fisiológico de plaquetas e tromboxanos. Segundo Colafella *et al.* (2019), como a queda de prostaciclinas (PGI2) precede o quadro clínico da PE e sua severidade está diretamente relacionada à ação do tromboxano (TXA2), a alteração dos prostanoídes exercem um enorme papel na patogênese da PE. Durante a pré-eclâmpsia há um aumento de produção de TXA2 pelo trofoblasto, aumentando sua concentração na circulação sanguínea materna. Ainda, a expressão e atividade da COX-2 estão aumentadas, estando esse efeito associado à 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 prostaciclinas. Já a COX-2 está relacionada à maior sensibilidade à angiotensina II, ativação do sistema imune e aumento do estresse oxidativo durante a PE. Tanto COX-1 quanto COX-2 participam da disfunção vascular e balanço angiogênico que ocorre. 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. Ainda, pacientes oncológicos e animais tratados com inibidores do VEGF (função semelhante ao sFlt-1) desenvolveram um quadro semelhante ao de PE, caracterizado por hipertensão e injúria renal (BELHOMME *et al.*, 2017). A aspirina é capaz de inibir a expressão de sFlt-1 via COX-1 em citotrofoblastos cultivados de placentas pré-eclâmpticas. Quando administrada em doses baixas antes da 14ª 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). Nessa situação, são gerados produtos do NO, como o peroxinitrito, que aumentam diretamente a atividade catalisadora da COX-2 e produção de PGE2 e PGD, e diminuem prostaciclina, sem gerar efeitos no TXA2. 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 9ª e 34ª 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).

O sistema imune materno está normalmente suprimido durante a gestação, a fim de evitar rejeição do feto. 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  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), 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-  $\alpha$ , regulando a disfunção endotelial, reduzindo a pressão arterial e proteinúria significativamente (LOUSSERT *et al.*, 2020).

A refratariedade característica à angiotensina II observada durante gestações não complicadas é perdida durante a pré-eclâmpsia. Colafella *et al.* (2019) afirmaram que em gestantes normotensas ( $\geq 28$  semanas), a administração de altas doses de AAS (600 mg) reduziu a concentração de angiotensina II necessária para aumentar 20 mmHg na pressão arterial, 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).

## **ASPIRINA NA PREVENÇÃO DE PRÉ ECLÂMPسيا**

A pré-eclâmpsia só ocorre na presença da placenta, que uma vez retirada, os sintomas cessam, tornando-a a principal chave para entender o processo. Placentas híidas produzem quantidades semelhantes de tromboxano e prostacilinas, enquanto na PE foi demonstrada redução dos níveis de prostacilinas, 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 pré-eclâmpsia teve sua primeira evidência eficaz na década de 1980, em um estudo randomizado com pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia 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). Conforme dados evidenciados em Quadro 2 (Apêndice B), atualmente a aspirina é uma das únicas medicações recomendadas para profilaxia de pré-eclâmpsia 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  $\geq 100$ mg de aspirina foram mais efetivas do que doses inferiores a 100mg e quando administradas antes da 16ª 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).

## **ASPIRINA PARA O TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA PRÉ-ECLÂMPsia**

As manifestações clínicas da PE são hipertensão, dano endotelial difuso e lesões em órgão alvo (proteinúria, por exemplo). Baixas doses de aspirina podem reduzir a pressão arterial. 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).

## **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. A dose e momento ótimos para administração são também, provavelmente, similares (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 mais elevadas (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 pré-eclâmpsia 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 pré-eclâmpsia 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).

## **EVIDÊNCIAS DO USO DA ASPIRINA NA PRÉ-ECLÂMPSIA**

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (2019) recomenda que todas as gestantes passem por triagem para o 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 11<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semanas de gestação ou quando a PE for diagnosticada, mantendo até a 36<sup>a</sup> 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 36<sup>a</sup> semana. A recomendação é que seja iniciado antes da 16<sup>a</sup> semana, sendo orientada a interrupção na 36<sup>a</sup> 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 20<sup>a</sup> 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 anteriormente citados, há apenas a recomendação de AAS (em baixas doses) e cálcio como medidas profiláticas para pré-eclâmpsia em gestantes que possuam fatores de risco.

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 14<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas em gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia, 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 FIG (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 16<sup>a</sup> 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.

## **Conclusão**

De acordo com a análise dos estudos mencionados no presente artigo, foi possível concluir que o uso da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia 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 pré-eclâmpsia 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, visto 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.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a Prof<sup>a</sup> Dra. Ivana Vilela Kalil pela disponibilidade e prontidão em fornecer materiais complementares e sanar todas as dúvidas decorrentes do tema.

## **ASPIRIN IN PREECLAMPSIA PREVENTION: a literature review**

**Introduction:** preeclampsia (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 preeclampsia, 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 preeclampsia. 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:** Preeclampsia. Aspirin. Anti-Inflammatory Agents. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents. Eclampsia.

## 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**, 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](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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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](https://www.glowm.com/section-view/heading/Preeclampsia%20and%20Eclampsia/item/158#.Yk4pH_nMI2w). Acesso em 04 de fev. 2022.

DADELSZEM, P. V.; MAGEE, L. A. Management of Severe Preenclampsia and Eclampsia: Antepartum, Intrapartum and Postpartum. In: **Obstetric and Intrapartum Emergencies**. A Pratical 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**, 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**, 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 A<sub>4</sub> in pregnancies at high-risk for developing preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210778921005183?via%3Di> hub. 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**, 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**, 2020. vol 128, 146-156 p. DOI 10.1111/1471-0528.16361. 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 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.*, 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**, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0175283>. Acesso em: 20 mar. 2022.

MANDY J.BELL, BSN, RN. A historical Overview of Preeclampsia - Eclampsia. **Journal Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, 2010. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x>. 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**, 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**, 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**, 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**, 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. 2020. **Acta Obstet Gynaecol Scand**, vol 99, 875 – 883 p. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317843/?report=reader#\\_\\_ffn\\_sectitle](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**, 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**, 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**, 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](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**, 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**, 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**, 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)**; 2017. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE\\_ECLAYMPSIA.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAYMPSIA.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**, 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**, 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; MATAALLANA, C. P. *et al.* ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, 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**, 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.uftm.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**, 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**, 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**, 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**, 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**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607699/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

## APÊNDICE

**Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.**

Título da Revista	Dados da revista
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	Qualis A2 - fator de impacto 3.636 (2022)
Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Qualis A1 - fator de impacto 8.171 (2022)
American Journal of Obstetrics & Gynecology	Qualis A1 - fator de impacto 8.661 (2022)
American Journal of Perinatology	Qualis B1 - fator de impacto 1.862 (2022)
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	Qualis A1 - fator de impacto 4.080 (2022)
BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology	Qualis A1 - fator de impacto 6.531 (2022)
BMC Pregnancy and Childbirth	Qualis A2 - fator de impacto 2.938 (2022)
Cancer and Metastasis Reviews	Qualis A1 - fator de impacto 9.264 (2022)
Current Hypertension Reports	Qualis A1 - fator de impacto 5.369 (2022)

DRUGS	Qualis A1 - fator de impacto 9.546 (2022)
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Qualis B1 - fator de impacto 2.435 (2022)
Frontiers in Immunology	Qualis A1 - fator de impacto 7.561 (2022)
Hypertension - AHA Journals	Qualis A1 - fator de impacto 10.190 (2022)
International Journal of Gynecology and Obstetrics	Qualis A2 - fator de impacto 3.561 (2022)
International Journal of Molecular Sciences	Qualis A1 - fator de impacto 5.542 (2022)
Journal of Clinical Hypertension	Qualis A2 - fator de impacto 3.738 (2022)
Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	Qualis B2 - fator de impacto 1.691 (2022)
Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada	Qualis B2 - fator de impacto 0.893 (2022)
Journal of the Chinese Medical Association	Qualis A2 - fator de impacto 2.743 (2022)

Molecular Biology Reports	Qualis B1 - fator de impacto 2.316 (2022)
PLoS ONE	Qualis A2 - fator de impacto 3.240 (2022)
Prenatal Diagnosis	Qualis A2 - fator de impacto 3.050 (2022)
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	Qualis B2 - fator de impacto 0.916 (2022)
Revue de Medecine Interne	Qualis B2 - fator de impacto 0.728 (2022)
ScienteDirect	Qualis A1 - fator de impacto 5.870 (2022)
Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	Qualis A1 - fator de impacto 3.926 (2022)
The Lancet	Qualis A1 - fator de impacto 79.321 (2022)
The New England Journal of Medicine	Qualis A1 - fator de impacto 91.245 (2022)
Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	Qualis A1 - fator de impacto 7.299 (2022)

APÊNDICE B

Quadro 2: Resumo dos artigos selecionados para avaliação da evidência do uso da aspirina na prevenção de PE.

CITAÇÃO	OBJETIVO DO ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	Nº AMOSTRA	DESENHO DO ESTUDO	DESFECHO PRINCIPAL
<b>HOFFMAN <i>et al.</i>, 2020.</b>	Testar a hipótese de baixas doses de aspirina (81 mg) administradas diariamente, iniciadas entre 6s e 13s6d, reduzem a incidência de parto pré-termo entre nulíparas com gestação de feto único.	Estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, controlado.	11.920	Nulíparas, entre 14 e 40 anos, entre 6 e 13 semanas + 6 dias, PA < 140/90, Hb > ou = 7, US com BCF+, ausência de anormalidade fetal, em 6 países: Índia, Paquistão, Zâmbia, R.D. do Congo, Guatemala e Quênia.	Parto prematuro e o desfecho secundário foram os distúrbios hipertensivos como pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Em conclusão, este estudo mostrou que a administração de aspirina na dose diária de 81 mg, iniciada entre 6 semanas 0 dias de gestação e 13 semanas 6 dias de gestação até 37 semanas, reduziu a incidência de partos prematuros em populações de mulheres nulíparas com gestações únicas. O uso de 81 mg de AAS reduziu em 25% os partos pré-termo e 16% a taxa de mortalidade perinatal comparando-se com o grupo placebo.
<b>GUY <i>et al.</i>, 2020.</b>	Avaliar a efetividade clínica do <i>screening</i> de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre combinado, quando implementado em um centro público de cuidado à saúde.	Estudo de coorte retrospectivo.	12561	Gestação única com até 14 semanas. Análise de dados/prontuários.	Através de triagem multifocal, mulheres classificadas como alto risco e com uso de 150mg de AAS tiveram uma queda significativa nos casos de PE, além de manterem o acompanhamento médico durante a gestação em 99%.
<b>MONTIFORT <i>et al.</i>, 2020.</b>	Avaliar se há diminuição no risco de pré-eclâmpsia ao usar AAS.	Estudo de coorte prospectivo.	865	Mulheres com risco médio para PE (população holandesa), maior ou igual 18 anos, gestação única, uso de AAS entre 16 e 36 semanas.	O uso de AAS em gestantes com risco aumentado de PE teve taxas de aderência relativamente baixas, pois a população ou desconhece os benefícios associados, ou não são incentivadas a usar.
<b>PREMRU-SRSEN; KOCIC; VERDENIK, 2020.</b>	Avaliar o efeito da aspirina em baixas doses, em gestantes de acordo com suas características e história de uma condição médica pré-existente, na prevenção da pré-eclâmpsia e no nascimento de uma recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) sem pré-eclâmpsia em nulíparas em ambientes primários.	Estudo de caso-controle.	47 271	Entre 47.271 mulheres nulíparas com gravidez única, 9.276 (19,6%) mulheres preencheram os critérios para pré-eclâmpsia conforme recomendado pela OMS e ACOG, selecionadas entre 2013 e 2017 na Eslovênia, com uso de 100 mg de AAS e placebo antes/até 16 semanas de gestação.	O uso de AAS nas gestantes com maior risco de desenvolver PE de acordo com HF e HP não foi benéfico e aumentou significativamente as chances de bebês PIG.

<b>GU et al., 2020.</b>	Avaliar os efeitos preventivos da aspirina em baixas doses na incidência de pré-eclâmpsia e resultados da gravidez de mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia.	Estudo clínico prospectivo randomizado.	1106	Gestantes alto risco, subdivididas em 4 grupos: placebo, 25, 50 e 75 mg de AAS a partir da 12 semana de gestação entre maio de 2018 e agosto de 2019.	O uso de AAS demonstrou queda da incidência de PE, diminuição de hemorragia pós-parto, RIU, partos prematuros e cesáreas, sendo a profilaxia dose dependente com melhores resultados no grupo que fez uso de 75mg e administração da medicação antes de dormir.
<b>ATALLAH et al., 2017.</b>	Avaliar desfechos de prevenção primária e secundária de pré-eclâmpsia com uso de aspirina.	Revisão Sistemática de literatura.	1776	O teste foi oferecido a 26.941 gestantes, 2.641 das que estavam em alto risco de pré-eclâmpsia e elegíveis para inclusão. Entre os pacientes incluídos 1.776 foram randomizados para aspirina ou placebo.	A aspirina oferece efeito benéfico quando administrada à noite/antes de dormir devido seu período de 1/2 vida curto. É eficaz enquanto tratamento para prevenção secundária, especialmente em gestantes com HP de PE. O AAS não possui efeito na invasão trofoblástica, na duração da gestação ou possui influência sobre o peso do bebê ao nascer. É necessário o estabelecimento de rastreios mais eficazes de PE assim como de mais estudos sobre o efeito da AAS na prevenção.
<b>MEHER et al., 2017.</b>	Avaliar se os efeitos do tratamento de agentes antiplaquetários na pré-eclâmpsia e suas complicações variam com base no início do tratamento antes ou após 16 semanas de gestação.	Meta- análise.	32.217 mulheres e 32.819 bebês recrutados para 31 ensaios randomizados.	32.217 mulheres recrutadas em cerca de 31 estudos separadas em grupos com a introdução de terapia antiplaquetária antes e depois de 16 semanas de gestação, com análise de 4 desfechos principais: PE, morte fetal, PPT e PIG.	Independentemente do tempo de início do uso de agentes antiplaquetários, os desfechos não apresentaram grandes diferenças, com exceção das gestantes HR, que devem ser tratadas profilaticamente.
<b>YE et al., 2021.</b>	Observar se AAS seria efetivo na profilaxia de pré-eclâmpsia em gestação gemelar.	Coorte observacional.	932	932 gestantes gemelares, uso de 100mg de AAS e placebo, iniciados entre 12 e 16 semanas até completar 35. Realizado entre março de 2016 e dezembro de 2018.	Houve redução para o desenvolvimento de PE, parto PT e redução de bebês PIG. Não houve aumento do risco de hemorragia pós-parto.
<b>ABDI et al., 2020.</b>	Investigar o efeito da aspirina na prevenção da ocorrência de PE, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e parto prematuro em mulheres com história prévia de PE.	Ensaio clínico randomizado.	86 mulheres grávidas com história pré-eclâmpsia.	86 gestantes, gravidez única, com HP de PE em gestação anterior, divididas em grupo placebo e grupo com uso de 80 mg AAS, iniciados entre 12 e 15 semanas até a 36a semana de gestação.	Administrar aspirina é uma intervenção preventiva para o tratamento da EP em gestantes com pelo menos histórico de uma gravidez afligida com PE. No entanto, em nosso estudo, a taxa de CIUR e parto prematuro não mudou significativamente após uso de AAS.

<b>SCAZZOCCHIO <i>et al.</i>, 2016.</b>	Explorar se a aspirina em baixa dose, administrada a partir do primeiro trimestre, melhora a invasão trofoblástica, avaliada pelo UtA Doppler durante o segundo e terceiro trimestres em mulheres definidas como de alto risco pelo UtA Doppler anormal no primeiro trimestre.	Estudo de Fase II, multicêntrico, randomizado, de braço paralelo, triplo-cego.	155	155 gestações únicas, com HR avaliado através de doppler da artéria uterina entre 11 e 14 semanas em uso de 150mg de AAS e placebo até 28 semanas de gestação.	Não houve efeito significativo quando o AAS é iniciado no primeiro trimestre pois não melhorou a invasão trofoblástica.
<b>DIXON, <i>et al.</i>, 2017</b>	Determinar se a aspirina em baixa dose (LDA) afeta o momento do início da pré-eclâmpsia e o momento do parto em mulheres de alto risco.	Análise secundária de um estudo controlado randomizado multicêntrico.	2.479	2479 gestantes de alto risco divididas em 2 grupos: placebo e AAS 60 mg, com início entre 13 e 26 semanas, com avaliações a cada 4 semanas até a 28 semana de gestação, a cada 2 semanas entre 28 e 36 semanas de gestação e semanalmente após esse período.	O uso de baixas doses de AAS em gestantes HR não afetou o tempo de diagnóstico para PE, momento do parto ou indicação de parto para PE dentro do prazo de 7 dias após o diagnóstico.
<b>HAUSPURG <i>et al.</i>, 2018</b>	Demonstrar a importância do reconhecimento da hipertensão estágio 1 como fator de risco aditivo em mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia e o benefício da aspirina.	Secundária de dados coletados em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	1.020	827 normotensas e 193 gestantes com HAS grau I recrutadas entre 13 e 26 semanas com uso de placebo ou 60mg AAS	O uso de AAS é mais eficaz na prevenção para PE em gestantes com HAS grau I.
<b>LIN <i>et al.</i>, 2022</b>	Avaliar o efeito de 100 mg de aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia entre gestantes de alto risco rastreadas com fatores de risco maternos na China.	Estudo controlado randomizado multicêntrico.	898	898 gestantes alto risco, em uso de placebo ou AAS 100 mg, iniciados entre 12 e 20 semanas até 34 semanas de gestação	Não houve redução da incidência de PE e o uso profilático de AAS não afetou de forma negativa, tanto a mãe quanto o bebê.
<b>TAPP <i>et al.</i>, 2020</b>	Comparar os efeitos de 80 mg e 160 mg de aspirina, iniciados no primeiro trimestre de gravidez, no índice de pulsatilidade da artéria uterina no segundo trimestre em mulheres com história de pré-eclâmpsia.	Estudo piloto duplo-cego randomizado controlado.	107	Gestantes com história anterior de pré-eclâmpsia, selecionadas entre a 10-13ª semanas em gestação única.	Não houve impacto significativo no uso de 80 mg ou 160 mg de aspirina iniciada antes de 14 semanas de gestação no índice de pulsatilidade arterial uterina em gestantes com história de pré-eclâmpsia. Porém, não houve recorrência de pré-eclâmpsia precoce em 16 participantes com tal histórico e encontraram baixa incidência na restrição de crescimento fetal em uma população de alto risco, enfatizando a eficácia da aspirina em 80 e 160 mg tomados diariamente ao deitar.

<b>ANDRIKOPOULOU et al., 2018</b>	Determinar se a aspirina em baixas doses reduz a taxa de parto prematuro espontâneo em mulheres nulíparas sem comorbidades médicas.	Análise secundária de um estudo randomizado e controlado por placebo.	2.543	Mulheres nulíparas, sem comorbidades de baixo risco para complicações na gestação	A administração de aspirina em baixas doses em mulheres nulíparas sem comorbidades está associada a uma redução superior a 50% nas chances de TBP espontânea em menos de 34 semanas.
<b>ROBERGE; BUJOLD; NICOLAIDES, 2017</b>	Avaliar o efeito profilático da AAS na PE.	Análise sistemática, metanálise. Foram analisados 16 estudos.	18.907	Gestantes que forneceram dados para a classificação para risco de pré-eclâmpsia pré-termo e a termo.	Só há benefício com o uso da AAS para PE assim como PPT se o medicamento for iniciado até 16 semanas de gestação e com dose de 100 mg. Este efeito ocorre em cerca de 70% das gestantes que usam o AAS profilaticamente.
<b>MURTONIEMI et al., 2018</b>	Estudar as mudanças longitudinais da concentração sérica do fator de crescimento placentário (PIGF) entre 12+0 e 28+0 semanas de gestação na coorte prospectiva PREDO. Avaliar o efeito de baixa dose de ácido acetilsalicílico (LDA; 100mg/dia), iniciada antes da 14ª semana de gestação, na concentração de PIGF.	Estudo de coorte.	410	972 mulheres com fatores de risco para PE, sendo 142 dessas em uso de placebo e 110 sem FR. Foi utilizado 100mg de AAS iniciadas antes da 14 semana. As gestantes foram subdivididas em 7 grupos de acordo com o grau de risco para PE.	Baixas concentrações de PIGF refletem em alterações placentárias. O uso de AAS iniciado antes da 14 semana deve ser continuado até o final do terceiro semestre.
<b>MULCAHY et al., 2019</b>	Avalia o efeito da aspirina em baixas doses no Doppler da artéria uterina, no volume placentário e nos índices de fluxo de vascularização em gravidez de baixo risco.	análise secundária do ensaio clínico randomizado TEST.	546	546 gestantes nulíparas LR com uso de 75 mg de AAS iniciados antes da 11ª semana avaliadas com: volume placentário tridimensional, TTA doppler e índice de vascularização antes do uso e após 6 semanas de uso de AAS.	O uso de AAS iniciado antes de 11 semanas para LR não melhora a perfusão uterina e/ou placentária.
<b>CHAEMSAITHONG et al., 2020</b>	Avaliar se há redução do risco de PE em gestações com uso de baixas doses de AAS antes das 11 semanas.	Revisão Sistemática e metanálise.	1426	Foram comparados diversos estudos, com o total de 1.426 gestantes, que iniciaram a AAS antes da 11 semana de gestação com a utilização das seguintes doses: 50, 75, 80, 81 e 100mg, avaliando-se como desfechos finais PPT e restrição de crescimento fetal.	O uso de AAS em doses baixas para gestantes HR não reduziu as taxas de PE, hipertensão gestacional, restrição de crescimento fetal, mas demonstrou taxas menores de PPT, porém, é necessário estudos maiores.

<b>ROLNIK et al., 2017</b>	Examinar o desempenho da triagem para pré-eclâmpsia pré-termo e a termo na população de estudo participante do <i>ASPRES study</i> .	Estudo prospectivo multicêntrico.	25.797 gestações	806 gestantes com placebo e 785 em uso de AAS 150 mg iniciado entre 11 e 14 semanas até 36, sendo a triagem realizada ainda no primeiro trimestre através dos parâmetros da ASPRE (triagem combinada de multimarcaadores e tratamento randomizado de pacientes com Aspirina para evidência-base de prevenção da PE	Mulheres com HR tiveram queda na incidência de PE com uso de 150mg de AAS. A triagem deve combinar fatores maternos com medidas biofísicas e bioquímicas para a seleção das gestantes em potencial.
<b>WRIGHT et al., 2017.</b>	Examinar a influência da adesão no efeito benéfico da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia prematura.	prospectivo, multicêntrico	1620 (798 usando AAS e 822 placebos)	mulheres em gestação única, entre as semanas 11 e 14, classificadas como alto risco para pré-eclâmpsia.	O uso de AAS 150 mg em gestações únicas, triadas como alto risco, de 11 a 14 semanas até a 36ª reduz a incidência de pré-eclâmpsia pré-termo. A adesão ao tratamento garante os efeitos benéficos da AAS.
<b>POON et al., 2020.</b>	Aumentar a conscientização sobre a relação entre PE e desfechos maternos e perinatais negativos, bem como os futuros riscos à saúde da mãe e da prole, e exigir uma agenda de saúde global claramente definida para lidar com essa questão. Criar um documento de consenso que fornece orientações para o rastreamento e prevenção da PE pré-termo no primeiro trimestre, além de divulgar e incentivar seu uso.	Diretriz da FIGO 2019	-----	-----	Orientações/recomendações direcionadas aos médicos obstetras, sobre a classificação de risco, fatores de risco, rastreio e profilaxia da pré-eclâmpsia. Profilaxia: doses de 150 mg todas as noites das 11-14ª semanas até a 36ª semanas. Não recomenda a prescrição para todas as gestantes.
<b>RAMOS.; SASS; COSTA, 2017.</b>	Sensibilizar os provedores de saúde sobre a dimensão do problema, reconhecer as especificidades locais e adotar intervenções baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis de forma a resultar em estratégias de prevenção, detecção precoce da afecção e redução de danos maternos e perinatais.	Diretriz da FEBRASGO 2017	-----		Conceitos da Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.