

EFEITO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS) COMO PROFILAXIA NA PRÉ-ECLÂMPسيا

KARLLA CHYSSLANE DE LIMA FLORÊNCIO

LÍVYA PAULLYNN RODRIGUES DE OLIVEIRA

RAFAELA KARLA ALVES OLIVEIRA DA SILVA

MICHEL GOMES DE MELO

RESUMO: No âmbito da Enfermagem é possível perceber diversas patologias que podem ocorrer na gestação encontra-se as Síndromes Hipertensivas da Gestação, que constitui uma das mais comuns complicações e a maior causa de morbimortalidade materna e também perinatal. Diante de tais considerações o estudo objetiva descrever as evidências atuais da terapia com Ácido Acetilsalicílico como medida profilática na Pré-eclâmpsia publicado nos últimos 5 anos. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e BIREME, utilizando-se os seguintes descritores, segundo a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Pré-eclâmpsia, Gravidez, Aspirina, Prevenção e controle. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos cinco anos (2013-2017) e disponíveis em texto completo, na língua portuguesa e inglesa e que abordasse o tema escolhido e textos completos disponíveis nas bases de dados selecionadas. Como resultado 90% dos estudos apontam a eficácia e segurança no uso da aspirina em mulheres que fizeram uso em baixas doses e iniciada de 11 a 14 semanas até a 36ª semana de gestação reduzindo o risco de PE (pré-eclâmpsia) pré-termo, entretanto existem controvérsias no efeito da aspirina em mulheres de alto risco para PE. Conclui-se que de acordo com a evidência atual disponível, o AAS em baixa dose é benéfico quando usado como medicação preventiva nas mulheres em risco de pré-eclâmpsia, reduzindo as possíveis intercorrências até mesmo os óbitos maternos e fetais e sem destaques para o aumento da probabilidade de sangramento materno, expondo ser seguro o seu uso.

Descritores: Pré-eclâmpsia. Gravidez. Aspirina. Prevenção e controle.

INTRODUÇÃO

Conceituada como uma desordem multissistêmica que pode ocorrer a partir da 20ª semana de gestação, a pré-eclâmpsia tem como características proteinúria e hipertensão arterial que normalmente desaparece em torno da 12ª semana pós-parto (ANELIZE, BORANGA, MENOSSI, 2012). De acordo com o American College of Obstetricians and Gynecologists, um recente estudo recomenda o diagnóstico de PE (pré-eclâmpsia) mesmo na ausência de proteinúria frente a alterações laboratoriais de coagulação, função hepática, função renal e manifestações clínicas de edema pulmonar e de sistema nervoso central,

(American College of Obstetricians and Gynecologists 2013).

Assim, devido à gravidade da doença e com todo o conhecimento científico acumulado nos últimos anos, a pré-eclâmpsia continua sendo uma síndrome que leva a graves repercussões maternas e fetais, conhecendo-se muito pouco a respeito de sua etiologia ainda assim sugere-se que parece estar relacionada com alterações ao nível da formação e organização da placenta, com consequentes defeitos na perfusão útero-placentários e indução de um estado de hipercoagulabilidade, possivelmente relacionada a uma falha na 2ª Onda de Invasão Trofoblástica na produção de prostaciclina (um vasodilatador) e associado a uma produção excessiva de tromboxano A² (uma prostaglandina vasoconstritora sintetizada durante a agregação plaquetária). Na gravidez normal, devido à invasão trofoblástica das artérias espiraladas que leva à perda da função dos componentes musculares, bem como à dilatação e à retificação desses vasos uteroplacentários, há uma diminuição progressiva da resistência vascular e um aumento do fluxo diastólico final na última metade da gravidez, mediante (SIMSEK Y, CELEN, SIMSEK A, DANISMAN e MOLLAMAHMUTOLU, 2014)

De acordo com o Neme (2006), essa patologia constitui uma das mais comuns complicações e a maior causa de morbimortalidade materna e também perinatal, ainda de acordo com Costa et al. (2002) a pré-eclâmpsia é uma das síndromes hipertensivas que ocorrem na gestação e merecem especial destaque no cenário da saúde pública mundial, atualmente, representam a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil.

É imprescindível conhecer, prevenir e acompanhar qualquer situação capaz de provocar risco na mãe e no conceito em especial a pré-eclâmpsia, oferecendo então um pré-natal adequado com todas as informações necessárias, visto que há um maior incidência de pré-eclâmpsia em gestantes que fizeram pouco ou nenhum pré-natal, esse acesso facilita a detecção precoce da patologia e reduz a taxa de morte materna e fetal, NETTINA (2003), conhecer a manifestação dos quadros hipertensivos durante a gestação pode contribuir para adequados manejo e assistência às mães e aos recém-nascidos e ainda poder ofertar uma assistência de qualidade e um parto bem assistido na carência de um acompanhamento pós parto a essa mãe e ao bebê, a capacidade de reconhecer e explorar a PE é de grande importância para a previsão, prevenção e tratamento (MYATT, REDMAN, STAFF, HANSSON, WILSON e LAIVUORI 2014).

É este o enquadramento para o uso dos anti-agregantes plaquetários na profilaxia da pré-eclâmpsia: o ácido acetilsalicílico (AAS) em mini-dose pode prevenir ou atrasar o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, ou reduzir a sua gravidade e o risco de complicações,

afirma DULEY et al. (2010), desde então tem sido proposto à utilização do ácido acetilsalicílico em inibir seletivamente a via da ciclo-oxigenase nas plaquetas, mas não no endotélio vascular, inibindo, assim, a síntese de tromboxano mas não das prostaciclina, protegendo contra a vasoconstrição e a coagulação patológica na placenta. Para DUNCAN (2013), o uso de antiagregantes plaquetários em pequenas doses diárias (75 a 100mg) tem sido recomendado para gestantes com risco aumentado para desenvolver pré-eclâmpsia.

O papel dos salicilatos (AAS ou aspirina) na prevenção das complicações associadas à pré-eclâmpsia tem sido objeto de estudo e de controvérsias. O ácido acetilsalicílico (em latim *acidum acetylsalicylicum*) é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) utilizado como anti-inflamatório, antipirético, analgésico e também como antiplaquetário, é uma substância que está presente em diversas plantas utilizadas como medicamentos há mais de 1.000 anos no Egito Antigo. Hoje a fórmula mais utilizada é a da Aspirina, que ocupa a 3ª posição no ranking dos analgésicos mais consumidos no mundo e teve sua história iniciada em 400 a. C, mas só a partir dos anos 70 do século XX se percebeu o seu efeito na síntese das prostaglandinas, inibidor da agregação plaquetária que pode ocorrer em situações de lesão endotelial, estase vascular ou redução do fluxo sanguíneo, passou a ser usado na prevenção primária dos acidentes vasculares, os primeiros trabalhos de investigação basearam-se na modificação da atividade e da agregação plaquetária nas mulheres com pré-eclâmpsia, começou a ser considerado que uma deficiente adaptação placentária poderia ser um dos fatores explicativos da gênese da pré-eclâmpsia, da modificação verificada nas plaquetas e na síntese de prostaglandinas, com um excesso de produção de tromboxano, um potente vasoconstritor. MASOTTI et al. (1979), verificara que a aspirina em baixas doses tinha um melhor efeito inibidor da ciclo-oxigenase nas plaquetas e nas paredes vasculares bem como doses superiores poderão inibir tanto a síntese de tromboxano como das prostaciclina, e assim, anular o efeito desejado do AAS na prevenção da pré-eclâmpsia.

Pensa-se que o seu uso previna a falência da transformação fisiológica das artérias espiraladas e assim, o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Justifica-se que apesar de haver muitos estudos sobre pré-eclâmpsia, conforme visto nas pesquisas, existe uma baixa investigação sobre a repercussão do ácido acetilsalicílico (aspirina), considerando a escassez de estudos no Brasil sobre o tema, diante do exposto o problema da pesquisa foi: Quais são as evidências científicas sobre o uso do ácido acetilsalicílico como profilaxia em gestantes com Pré-eclâmpsia? O presente artigo objetivou descrever a evidência do uso de AAS na prevenção primária identificando os efeitos relacionados ao uso desse medicamento como profilaxia na pré-eclâmpsia.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura através de análise de artigos nas bases de dados, PubMed, LILACS e BIREME a fim de obter um melhor entendimento sobre a temática baseado em estudos anteriores relevantes, que busca evidenciar e discutir o efeito do Ácido Acetilsalicílico (AAS) como profilaxia na pré-eclâmpsia no período entre 2013 e 2017. Os descritores foram pré-eclâmpsia, gravidez, aspirina e foi acrescentado à pesquisa prevenção e controle, baseados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e seus correspondentes em inglês, pre eclampsia, pregnancy, aspirin and prevention & control, baseado no Medical Subject Headings (MeSH) que se trata de um sistema de metadados médicos em língua inglesa dizendo respeito à nomenclatura e baseando-se na indexação de artigos no campo das ciências da saúde.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram os artigos publicados nos últimos cinco anos (2013-2017) e disponíveis em texto completo, na língua portuguesa e inglesa e que abordasse o tema escolhido e textos completos disponíveis nas bases de dados selecionadas. Foram critérios de exclusão: artigos que se repetem nas bases de dados e que não se enquadra aos critérios da pesquisa a partir da leitura dos títulos e resumos, artigos de revisão, relatos de caso, editoriais, teses, dissertações, TCC. Para alcançar o objetivo proposto este estudo foi conduzido a partir de seis etapas: 1) formulação da questão norteadora; 2) busca na literatura dos estudos referentes ao tema proposto; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos selecionados; 5) discussão e interpretação dos resultados; e 6) síntese do conhecimento.

Somando-se os artigos das bases de dados foram encontrados 491 artigos. Após a leitura dos artigos notou-se que alguns se repetiam nas diferentes bases de dados e outros não preenchiam aos critérios deste estudo. Foram selecionados 62 artigos para leitura dos resumos e excluídos os que não diziam respeito ao propósito deste estudo sendo a maior quantidade de exclusões referentes à revisões, artigos privados e ao ano publicado. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 22 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos e que foram lidos na íntegra (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes

Base de Dados	Encontrados	Artigos pré-estabelecidos	Excluídos	Analizados
PubMed	90	22	68	22
LILACS	25	02	25	0
BIREME	376	38	38	0
TOTAL	491	62	131	22

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos artigos incluídos na pesquisa, verificou-se que 04 deles são estudos de Coorte e 18 estudos Clínicos randomizados que traz a sua relevância para esse estudo, pois se trata de um procedimento preferencial em experimentos terapêuticos, sendo frequentemente utilizado para testar a eficácia de uma dada abordagem terapêutica em uma população de pacientes, obtendo a mesma finalidade que o presente estudo aborda.

Quanto ao ano de publicação dos artigos, constatou-se que houve maior produtividade nos anos de 2015 e 2016 com (26%) e seguido dos anos de 2014 e 2017 que obteve (22%) das publicações e todos na língua inglesa. Possivelmente a atualidade do tema também esteja atrelada aos avanços no cenário científico nacional e também às demandas crescentes na esfera da saúde materno-infantil.

Segue o quadro com os artigos selecionados.

	Autor	Título	Revista	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados Principais	Ano
01.	E.V. Souza1, M.R. Torloni1,2, A.N. Atallah2, G.M.S. dos Santos3, L. Kulay Jr.1 and N. Sass1	Aspirin plus calcium supplementation for avoid overexposed preeclampsia: a randomized trial	Brazilian Journal of Medical and Biological Research	Investigar a eficácia da aspirina associada ao cálcio suplementação para prevenir pré-eclâmpsia em mulheres com hipertensão crônica	Ensaio Clínico Randomizado	Os desfechos foram restrição do crescimento fetal e parto prematuro. A taxa de pré-eclâmpsia sobreposta foi 28,6% menor entre as mulheres que receberam aspirina e cálcio do que no grupo placebo (52,273,1%). A taxa de restrição do crescimento fetal foi reduzida em 80,8% no grupo suplementado (25% 4,8% no placebo versus grupos suplementados). A taxa de parto prematuro foi de 33,3% em ambos os grupos. A suplementação combinada de aspirina e cálcio a partir das 20-27 semanas de gestação produziu uma diminuição não significativa da incidência de pré-eclâmpsia sobreposta e restrição do crescimento fetal em mulheres hipertensas com artéria uterina anormal Doppler.	2014
02.	Hamutal Meiri*, Marei Sammar, Ayelet Herzog, Yael-Inna Grimpel, Galina Fihaman, Aliza Cohen, Vered Kivity, Adi Sharabi-Nov and Ron Gonen	Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and their prevention by aspirin	J. Perinat. Med.	Avaliação da proteína placentária 13 (PP13) e fatores de risco (FR) como marcadores para a predição de pré-eclâmpsia (PE) e uso de aspirina na prevenção da EP.	Ensaio Experimental	Dos 820 partos, 63 mulheres desenvolveram EP (7,7%). A mediana dos níveis de PP13 foi de 0,2MM no grupo de PE em comparação com 0,83MM entre não afetados e 1,0MM em indivíduos não afetados não tratados com aspirina (P <0,0001). PP13 baixo foi um melhor preditor para PE versus maiores FR, particularmente para jovens nulíparas. A combinação de PP13 baixo com RFs aumentou a precisão de previsão. A pressão arterial média (não incluída na predição inicial) poderia aumentar a precisão da predição quando combinada com baixa PP13 e FR. A prevenção de PE pela aspirina foi mais eficaz quando o risco foi determinado por baixo PP13 sozinho, menos eficaz para combinar PP13 baixo com RFs, e ineficaz quando determinado por RFs sozinho.	2014
03.	Block-Abraham DM1, Turan OM, Doyle LE, Kopelman JN, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA.	Risk factors in the first trimester for the development of pre-eclampsia in women starting aspirin for 16 weeks of gestation.	Obstet Gynecol.	O risco residual de pré-eclâmpsia em mulheres de alto risco em profilaxia com aspirina excede o de populações de baixo risco, e este estudo teve como objetivo identificar características maternas no primeiro trimestre associadas à falha da profilaxia com aspirina	Ensaio Experimental	614 mulheres inscritas prospectivamente em 9-14 semanas de gestação iniciaram aspirina com 16 semanas de gestação. As 59 (9,6%) mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia eram mais propensas a ter hipertensão crônica, diabetes e obesidade e tinham maior pressão sanguínea no primeiro trimestre e menores concentrações séricas de proteína A associadas à gravidez. A presença de pré-hipertensão ou hipertensão no primeiro trimestre, foi associada a um risco 18 vezes maior de desenvolver pré-eclâmpsia, enquanto a normotensão foi associada a uma redução do risco de 56%.	2014
04.	Mohamed O Elma and low molecular Elbareg1, Fathi M Essadi1, Bashur M Ashur2 and Ishag Adam3	Low-dose aspirin and low molecular weight heparin in the treatment of Lebanese pregnant women with relapse	Elmahashi et al. BMC Research Notes	O aborto recorrente é um dos principais problemas de saúde das mulheres. A aspirina e a heparina demonstraram ter	Ensaio Experimental	Comparado com o grupo que recebeu apenas LDA, o grupo de combinação teve um número significativamente menor de abortos espontâneos (22/75 [29%] vs. 43/75 [47%]) e teve um número significativamente maior de nascidos vivos (53/75 [71%] vs. 32/75 [42%]). Não houve anormalidades congênitas detectadas em nenhum dos grupos.	2014

		of spontaneous abortion		efeitos potencialmente benéficos no implante de trofoblasto			
05.	Soghra Khazardoost, Sanaz Mousavi, Sedigheh Borna, Sedigheh Hantoushzadeh, Azin Alavi, and Naser Khezerlou	Effect of aspirin on the prevention of adverse pregnancy outcomes in women with high alpha-fetoprotein	J Matern Fetal Neonatal Med	Avaliar o efeito da baixa dose de aspirina na prevenção de gravidez adversa resultados em mulheres com alfa-fetoproteína (AFP) de segundo trimestre de 42,5 mediana e comparar o efeito da aspirina em mulheres com útero normal e anormal artéria Doppler. O desfecho primário foi o resultado adverso da gravidez.	Ensaio Experimental	Dois grupos foram comparáveis quanto às características maternas. A frequência nos grupos aspirina e controle foi de 26,1% contra 44,1%, a frequência de parto prematuro antes de 34 semanas foi de 3,2% versus 22,0% na aspirina e grupo controle. Outros desfechos foram semelhantes nos dois grupos. A frequência de resultados adversos nas mulheres com Doppler anormal foram 39,1% na aspirina e 60,0% no grupo controle.	2014
06.	Werner EF1, Hauspurg AK, Rouse DJ.	A cost-benefit analysis of low-dose aspirin prophylaxis for the prevention of pre-eclampsia in the United States.	Obstet Gynecol	Desenvolver um modelo de decisão para avaliar os riscos, benefícios e custos de diferentes abordagens para a profilaxia da aspirina para as aproximadamente 4 milhões de mulheres grávidas nos Estados Unidos anualmente.	Ensaio Observacional	A taxa estimada de pré-eclâmpsia seria 4,18% sem profilaxia em comparação com 4,17% com a abordagem da faculdade em que 0,35% de mulheres que recebem aspirina, 3,83% com profilaxia universal. Comparado com nenhuma profilaxia, a abordagem da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA economizaria US \$ 377,4 milhões em custos de assistência médica direta anualmente, e a profilaxia universal economizaria US \$ 365 milhões, assumindo 4 milhões de nascimentos a cada ano.	2015
07.	Gaea S. Moore a, Amanda A. Allshouse, D. Winn a, Henry L. Kent D. Heyborne	Baseline levels of placental growth factor in preeclampsia: benefit of prophylaxis with aspirin for pre-eclampsia prevention	Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular	Os níveis de fator de crescimento placentário no início da gravidez são menores nas mulheres que finalmente desenvolvem pré-eclâmpsia. O início precoce da dose baixa de aspirina reduz risco de pré-eclâmpsia	Ensaio Experimental	A análise indicou 87,71 pg/ml como o limiar entre alto e baixo para pré-eclâmpsia-predição. Dentro do grupo placebo, o fator de crescimento placentário alto previu fracamente pré-eclâmpsia. Notamos uma redução de 2,6 vezes na pré-eclâmpsia com aspirina no grupo com alto nível de PIGF (12,15% aspirina versus 32,14% placebo), mas não houve diferenças significativas na pré-eclâmpsia no grupo com baixos níveis de PIGF (21,74% vs 15,91%). Nós hipotetizamos que níveis baixos de fator de crescimento placentário podem identificar mulheres com risco aumentado de pré-eclâmpsia que se beneficiariam da aspirina.	2015

				em algumas mulheres de alto risco.			
08.	A. Odibo, K R. Goetzinger, L.Odibo and M.G Tuuli	Early Prediction and Aspirin for Preeclampsia Prevention (EPAPP): a randomized controlled trial	<i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>	Estimar o efeito da administração precoce de aspirina na prevenção de pré-eclâmpsia em alto risco mulheres	Ensaio Experimental	O julgamento terminou prematuramente devido a continuar lento recrutamento e uma falta de equipe dada uma mudança nas diretrizes nacionais para administrar aspirina a alto risco em mulheres. Das 53 mulheres que foram randomizadas, 30 foram incluídos na análise final. Não houve evidência de que o desfecho primário da pré-eclâmpsia foi prevenido por dose baixa de aspirina, Hipertensão gestacional foi vista em duas mulheres, ambas no grupo da aspirina. Não houve evidência de que a ocorrência de idade pequena para a idade gestacional foi reduzida pela aspirina.	2015
09.	C. Li ^a , N.S. Raikwar ^b , M.K. Santillan ^a , D.A. Santillan ^a , C.P. Thomas	Aspirin inhibits sFLT1 expression of human cytotrophoblasts Induced by hypoxia via cyclooxygenase 1	ELSEVIER	Aspirina recomendada para prevenção de pré-eclâmpsia. Nós hipotizamos que a aspirina pode inibir a produção de sFlt1.	Ensaio Experimental	A expressão de sFLT1 foi aumentada em placentas pré-eclâmpicas em comparação com placentas controle e a expressão e liberação de sFLT1 aumentou os citrofoblastos expostas a 2% de O2 em comparação aos controles. A aspirina na concentração de 3 e 12 mM reduziu a expressão e liberação de sFLT1 em CTBs. A aspirina também inibiu a expressão de sFlt1 das células HTR-8 / SVNeo e HEK293. O Sc-560, mas não o celecoxib, reduziu a expressão de sFLT1 e a liberação de CTBs. A aspirina e o sc-560 também reduziram a expressão de mRNA de FLT1 induzida por hipóxia e inibiram o mRNA de COX1 em CTBs.	2015
10.	Moore GS1, Allshouse AA2, Post AL1, Galan HL1, Heyborne KD	Early onset aspirin in low doses for reducing the risk of pre-eclampsia in women at high risk: a secondary analysis Study of Aspirin High Risk of MFMU.	J Perinatol.	O início precoce da aspirina em baixas doses (LDA) pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia. Procuramos determinar se o LDA foi benéfico quando iniciado <17w0d, dentro de uma tentativa de mulheres de alto risco inscritas.	Ensaio Experimental	As características basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A aspirina foi associada a uma menor taxa de pré-eclâmpsia tardia $\geq 34w$ (17,36% vs 24,42%, P = 0,047), com uma redução de 41% em mulheres com CHTN (18,28% vs 31,18%, P = 0,041). Não houve outras diferenças significativas no resultado.	2015
11.	Jessica A. Cantu, John Owen, Joseph R. Abramovici, R. Edwards, and Alan T. Tita	It is a low dose Aspirin or early pre-eclampsia non-obese women or when started early in pregnancy?	J Matern Fetal Neonatal Med	Tempo tardio de intervenção e obesidade materna são possíveis explicações para o modesto efeito da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia. Nós exploramos se a baixa dose de aspirina (LDA) é mais eficaz em mulheres com	Ensaio Experimental	Das 2503 mulheres, 461 (18,4%) iniciaram LDA com 16 semanas. O efeito LDA não foi melhor quando iniciada na 16ª semanas. Da mesma forma, o efeito LDA não foi melhor em não-obesas versus mulheres obesas.	2015

				risco aumentado quando iniciadas antes de 16 semanas de gestação ou dado a mulheres não obesas.			
12.	AA Allshouse1, RH Jesse2 e KD Heyborne2,3	The impact of aspirin on low doses in preterm birth: secondary analysis of a randomized clinical trial	Journal of Perinatology	O objetivo deste estudo é determinar se a baixa dose de aspirina (LDA) reduz a taxa de parto prematuro em um coorte de mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia.	Ensaio Experimental	De 1789 mulheres randomizadas, 30,5% antes de 37 semanas (18,5% indicaram, 5,8% espontânea e 6,2% prematuros). Entre as mulheres randomizadas para LDA, observamos uma tendência favorecendo menos trabalho de parto prematuro em relação ao prematuro espontâneo, a incidência de PTBs indicados apareceu inalterada.	2016
13.	<u>Mone</u> <u>F</u> ¹ , <u>Mulcahy</u> <u>C</u> ² , <u>McParland</u> <u>P</u> ² , <u>Stanton</u> <u>A</u> ³ , <u>Culliton</u> <u>M</u> ⁴ , <u>Downey</u> <u>P</u> ⁴ , <u>McCormack</u> <u>D</u> ⁵ , <u>Tully</u> <u>E</u> ⁶ , <u>Dicker</u> <u>P</u> ⁶ , <u>Breathnach</u> <u>F</u> ⁶ , <u>Malone</u> <u>FD</u> ⁶ , <u>McAuliffe</u> <u>FM</u> ⁷ .	An open-label randomized controlled trial of low dose aspirin with an early screening test for preeclampsia and growth restriction (TEST): trial protocol.	Contemp Clin Trials.	O objetivo deste estudo é determinar se é mais benéfico em termos de eficácia e aceitabilidade de prescrever rotineiramente o LDA a mulheres nulíparas de baixo risco em comparação com o teste LDA indicado com base em um teste de triagem positivo para doença placentária	Ensaio Clínico Randomizado	Primeiro ensaio clínico a determinar a eficácia e aceitabilidade em mulheres de baixo risco de tomar LDA de rotina versus nenhuma aspirina versus LDA com base em um teste de triagem de primeiro trimestre positivo para a prevenção de doença placentária.	2016
14.	O'Gorman N ¹ , Wright D ² , Roldán DL ¹ , Nicolaides	Study protocol for a randomized controlled trial: combined multimarker screening and randomized treatment of aspirin patients for prevention of evidence-based preeclampsia (ASPRE)	BMJ Open	Para determinar a eficácia da aspirina em baixas doses (150 mg/dia), dada a mulheres de alto risco de 11-14 a 36 semanas de gestação, na redução da incidência de PE pré-termo, necessitando de parto antes de 37 semanas	Ensaio Clínico Randomizado	Incidência de EP pré-termo (parto <37 semanas). PE será definido de acordo com a Sociedade Internacional para o estudo da hipertensão na gravidez.	2016

15.	Katsi V ¹ , Kanellou T ² , Makris T ³ , Nifoyianni P ¹ , Nomikou E ⁴ , Tzoulou E ⁵	Aspirin vs heparin for the prevention of pre-eclampsia	Curr Hypertens Rep.	Objetiva resumir as evidências disponíveis sobre o uso de AAS em mulheres com fatores de risco para prevenir o processo da doença e melhorar o resultado.	Ensaio Experimental	A heparina pode ser uma mediana antitrombótica e anti-inflamatória alternativa para prevenir a pré eclâmpsia isoladamente ou em combinação com a aspirina; no entanto, os resultados são conflitantes em relação à eficácia.	2016
16.	<u>Ahrens KA¹, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, Galai N, Townsend JM, Lynch AM, Leshner LL, Faraggi D, Zarek S, Schisterman EF</u>	Low dose aspirin in women with previous pregnancy loss	Obstet Gynecol	Avaliar complicações e segurança do preconceito aspirina em baixas doses em 1.228 mulheres norte americanas.	Ensaio Clínico Randomizado	A proporção de mulheres com pelo menos um possível sintoma relacionado à aspirina durante o estudo foi semelhante entre aspirina em baixas doses em comparação com 447 [73%] placebo).As complicações maternas foram uniformemente distribuídas pelo tratamento, com exceção do sangramento vaginal, que foi mais comumente relatado em uso da baixa dose de aspirina (22% em comparação com 17%).	2016
17.	Marion E. van Hooft, William M. Hague b, Maria G. van Pampus, Dink Bezemer d, Johannes de Vries a for the FRUT-RCT investigators	Low molecular weight aspirin in pre-eclampsia of FRUT-RCT in women with antiphospholipid antibodies: the FRUT-RCT	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive	Examinar se o tratamento combinado com heparina de baixo peso molecular e aspirina reduz distúrbios hipertensivos recorrentes da gravidez (HD: pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou HELLP síndrome) em mulheres com anticorpos antifosfolípidos (aPLA) e um parto anterior para HD e/ou pequeno para a idade gestacional antes de	Ensaio Clínico Randomizado	Após uma análise interina, o recrutamento foi cessado: o acréscimo foi baixo e a incidência de HD recorrente foi muito menor (3%) do que o esperado (60%). A análise final, realizada em 32 mulheres, mostra nenhuma diferença nos resultados primários (HBPM e aspirina 0/16 versus aspirina apenas 1/16, diferença de risco 6,25% [IC? 17 a 27%] para início de HD recorrente <34 semanas e 0/16 para HBPM e aspirina versus 2/16 para apenas aspirina, diferença de risco de 12,5% para HD, independentemente da idade gestacional).	2016

				34 semanas de gestação.			
18.	Liona C. Poon, MD; David Wright, PhD; Daniel L. Rolnik, MD; Argyro Syngelaki, PhD; Juan Luis Delgado, MD; Theodora Tsokaki, MD; Gergo Leipold, MD; Ranjit Akolekar, MD; Siobhan Shearing, RM; Luciana De Stefani, MD; Jacques C. Jani, MD; Walter Plasencia, MD; Nikolaos Evangelinakis, MD; Otilia Gonzalez-Vanegas, MD; Nicola Persico, MD; Kypros H. Nicolaides, MD	Aspirin for the prevention study of pre-eclampsia based on evidence: effect of aspirin on the prevention of preterm pre-eclampsia in subgroups of women according to their medical and obstetric characteristics and history	Am J Obstet Gynecol	Procuramos examinar se há diferenças no efeito da aspirina na incidência de pré-eclâmpsia pré-termo no ensaio de aspirina para prevenção de pré-eclâmpsia baseada em evidências em subgrupos definidos de acordo com as características maternas e história médica e obstétrica.	Ensaio Experimental	Não houve evidência de heterogeneidade no efeito da aspirina em subgrupos definidos de acordo com características maternas e história obstétrica.	2017
19.	Rolnik DL, Wright D, Poon LC; Gorman N, Syngelaki A de Paco; Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janiga D, Singha M, Molina FS, Persico	Aspirin versus Placebo in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia	N Engl J Med.	A pré-eclâmpsia pré-termo é uma causa importante de morte e complicações maternas e perinatais. É incerto se a ingestão de baixa dose de aspirina durante a gravidez reduz o risco de pré-eclâmpsia prematura.	Ensaio Experimental	Um total de 152 mulheres retirou o consentimento durante o estudo, e 4 foram perdidas para acompanhamento, o que deixou 798 participantes no grupo aspirina e 822 no grupo placebo. Os resultados foram materialmente inalterados em uma análise de sensibilidade que levou em conta os participantes que se retiraram ou perderam o acompanhamento. A adesão foi boa, com uma ingestão relatada de 85% ou mais do número necessário de comprimidos em 79,9% dos participantes. Não houve diferenças significativas entre grupos na incidência de resultados adversos neonatais ou outros eventos adversos.	2017

	N,Jani JC ,Plasencia W ,Papaioannou G ,Tenenbaum- Gavish K ,Meiri H ,Gizurason S ,Maclagan K,Nicolaides KH						
20.	Tolcher MC 1, Chu DM, Hollier LM, Mastrobattista JM, Racusin DA ,Ramin ,San gi- Haghpeykar H ,Aagaard KM	Impact of USPSTF recommendations aspirin for recurrence prevention pre eclampsia.	Am J Obstet Gynecol.	O objetivo do estudo foi avaliar a incidência de pré- eclâmpsia recorrente em nossa coorte antes e depois da recomendação da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos para a aspirina na prevenção da pré- eclâmpsia.	Ensaio Experimental	Um total de 17.256 entregas ocorreram durante o período do estudo. Um total de 417 mulheres teve um histórico documentado de pré-eclâmpsia prévia: 284 mulheres antes e 133 mulheres. Os fatores de risco para pré-eclâmpsia recorrente incluíram idade materna > 35 anos e hipertensão crônica. O risco de pré-eclâmpsia recorrente diminuiu em 30% no grupo após.	2017
21.	Groom KM ¹ , McCowan LM ² , Mackay LK ³ , Lee AC ⁴ , Said JM ⁵ , Kane SC ⁶ , Walker SP ⁷ , van Mens TE ⁸ , Hannan NJ ⁹ , Tong S ⁹ , Chamley LW ³ , Stone PR ³ , McLintock C ¹⁰ ; Enoxaparin for Prevention o f Preeclampsia a nd Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group.	Enoxaparin for the prevention of Pre-eclampsia and intrauterine Growth restriction in women with history: randomized trial.	Am J Obstet Gynecol	Procuramos avaliar a eficácia da enoxaparina, além de cuidados de alto risco para a prevenção de pré-eclâmpsia e gravidez de pequeno porte para a idade gestacional em mulheres com histórico dessas condições.	Ensaio Clínico Randomizado	Entre 26 de julho de 2010 e 28 de outubro de 2015, um total de 156 participantes foram incluídos na análise. Ao todo, 149 participantes foram incluídos na análise do resultado (72 recebendo cuidados padrão de alto risco mais enoxaparina e 77 recebendo cuidados padrão de alto risco apenas). Sete mulheres que abortaram <16 semanas de gestação foram excluídas. A maioria dos participantes (151/156, 97%) recebeu aspirina. A adição de enoxaparina não teve efeito na taxa de pré-eclâmpsia. Níveis de tirosina quinase-1 solúvel semelhantes a fms e endoglina solúvel aumentaram entre aqueles que desenvolveram pré-eclâmpsia, mas não houve diferença nos níveis desses fatores antiangiogênicos (nem qualquer dos outros analitos séricos medidos) entre aqueles tratados com enoxaparina em comparação com aqueles que receberam apenas cuidados padrão de alto risco.	2017

22.	<u>Mone</u> <u>F¹, Mulcahy</u> <u>C¹, McParland</u> <u>P², McAuliffe</u> <u>FM³</u>	Should we recommend universal aspirin for all pregnant women?	Am J Obstet Gynecol	Objetivou avaliar a redução no risco de Pré eclâmpsia em 24% e sequelas como nascimento pré termo e crescimento fetal restrito quando administrada baixas doses em mulheres de risco.	Ensaio Experimental	A aspirina em baixas doses demonstrou reduzir a incidência de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal em populações de risco. Seu papel em populações de baixo risco ainda é desconhecido. Novos testes de triagem pré-eclâmpsia estão surgindo que podem prever o risco do desenvolvimento de pré-eclâmpsia a partir de 11 semanas de gestação. Pode ser mais eficaz, aceitável e custo-efetivo prescrever aspirina em baixas doses para todas as gestantes do primeiro trimestre, em vez de realizar um teste de triagem em primeira instância. Há uma variação de opinião: o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas sugere o uso de aspirina apenas em mulheres que estão em risco de pré-eclâmpsia, com base na história do paciente; O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica, no Reino Unido, e a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA recomendam o uso de aspirina em baixas doses, se houver um fator de risco importante ou dois fatores de risco moderados.	2017
-----	---	---	------------------------	--	------------------------	---	------

Os estudos envolvendo mulheres com gestações únicas que foram identificadas por meio de triagem no primeiro trimestre como sendo de alto risco para pré-eclâmpsia pré-termo, a administração de aspirina na dose de 150 mg por dia de 11 a 14 semanas de gestação até 36 semanas de gestação foi associado com uma incidência significativamente menor de pré-eclâmpsia pré-termo do que o placebo. A incidência de pré-eclâmpsia pré-termo no grupo placebo foi menor do que a esperada (4,3%, contra o valor esperado de 7,6%), e esse achado provavelmente é consequência das diferenças entre as características demográficas da população dentre todos os resultados obtidos.

A pesquisa traz mudanças na área da medicina e da enfermagem, visando a prevenção da PE em mulheres que fizeram uso das baixas dosagens da aspirina, o efeito mais esperado de todo o resultado foi surpreendente, pois, a aspirina tem efeito de inibir a agregação das plaquetas, tornando o processo inicial da coagulação mais difícil de ocorrer, foi exatamente o que aconteceu com as mulheres que foram resultados dos estudos, a dose baixa da aspirina preveniu o aparecimento da PE. Mediante JACKSON e colaboradores (2017), há um consenso nos resultado obtido que a dose ideal deveria ser acima de 75mg, pois estudos que usaram doses inferiores não mostraram benefícios para inibição plaquetária.

A hipertensão arterial é uma doença considerada problema de saúde pública pelo seu elevado custo médico-social, com a prevalência variando conforme a faixa etária, sexo, raça, obesidade e presença de patologias associadas, tais como diabetes, história de Hipertensão crônica e obesidade, BLOCK e colaboradores (2014), traz que a propensão a desenvolver a Pré eclâmpsia era nas mulheres que possuíam essas características, além de elevar a chance de obter a doença em 18 vezes mais, nas mulheres em idade fértil a prevalência vai de 0,6 a 2,0%, na faixa etária de 18 a 29 anos, e de 4,6 a 22,3%, na faixa etária de 30 a 39 anos. Diferente dos países desenvolvidos, a hipertensão arterial na gestação permanece a primeira causa de morte materna direta no mundo. A PE permanece como uma síndrome de etiologia desconhecida, e que esta condição patológica é responsável pela maior morbimortalidade materno e fetal no mundo.

Dos estudos incluídos no quadro anterior, 31,8% dos resultados trazem a diminuição da incidência e da recorrência da PE, em mulheres com baixo risco, são eles respectivamente (Estudos: 05, 06, 07, 13, 14, 19 e 22). Revelam ainda que a incidência e a recorrência da PE são reduzidas em 56% o seu risco, quando utilizada em baixas doses, a literatura aponta que apesar da Aspirina ser um anti-inflamatório do grupo dos AINES, tendo como ação principal a inibição específica da COX e consequente redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, as prostaglandinas têm ação vasodilatadora que resultaria em hemorragias

maternas e também fetais, entretanto o que faz com que seu uso seja aceito na gravidez e na profilaxia da pré-eclâmpsia é a baixa dose que é ofertada às mulheres de baixo risco . O seu uso ainda está associado a diminuição e nascimentos prematuros e morte materna sem prejuízo nas dosagens baixas.

MOHAMED e colaboradores (2014) identificam que o LDA (low dose aspirin), apresentou uma redução no número de abortos espontâneos e partos prematuros que eram causados pela iniciação da pré-eclâmpsia durante a fase da gestação enquanto TOLCHER et. Al (2017), verificou que a PE tardia entre a >34semanas de gestação reduziu principalmente nas mulheres com risco de hipertensão crônica, estes dois estudos avaliaram a eficácia e a segurança da aspirina na prevenção a PE e concluiu que as baixas dosagens era seguro para o feto tanto como para a mãe se evidência de aumento na probabilidade de sangramento materno ou fetal e percebeu que não há associação entre o uso das doses no terceiro trimestre de gravidez e a hemorragia neonatal. Além de ser considerada uma droga segura na gravidez, a aspirina é barata em custo e amplamente eficaz e disponível.

Tendo em mente os altos custos dos serviços de saúde em todo o mundo o tratamento para a pré-eclâmpsia e suas sequelas, que englobam um cuidado com a mãe e o recém-nascido, pode-se sugerir que o fornecimento universal de aspirina para prevenção de PE é economicamente mais viável, o estudo ainda demonstrou que é mais rentável tratar todos universalmente com dose baixa de aspirina onde reduziria potencialmente as taxas da doença, assim como de mortalidade em países com mais índices.

Os estudos incluídos nesta pesquisa tratam que a dose baixa de aspirina entre 60 a 150mg por dia entre 11 a 14 semanas até a 36ª semana de gestação foi testada durante décadas e possui dados de segurança para suportar o seu uso além do primeiro trimestre. THOMAS e colaboradores (2015) retratam também que as taxas de pré-eclâmpsia recorrente em mulheres com história pregressa diminuíram cerca de 30% após o uso indicado da aspirina em baixas doses, bem como houve a redução do número de fetos com crescimento fetal diminuído.

Ainda assim houve autores como ODIBO (2015) e LIONA (2017) com colaboradores que descrevem com exatidão que não ocorreu evidência de que o desfecho da PE foi prevenido pela Aspirina, bem como quando iniciada com 16 semanas de gestação ou até mesmo depois disso, de acordo com as características maternas e história obstétrica observadas dessas mulheres. No entanto, subsistem ainda algumas dúvidas relativas ao uso de AAS para esses autores, no quesito prevenção da pré-eclâmpsia, em suas visões é importante à necessidade de mais estudos para esclarecer quais os fatores que conferem maior risco para esta patologia, para perceber qual a melhor altura a iniciar a profilaxia com AAS e qual a dose mais

adequada para reafirmar a segurança do AAS na população obstétrica. Em um Ensaio Clínico Randomizado, as pacientes elegíveis foram randomizadas na proporção de 1:1 para receber aspirina, em uma dose de 150 mg ao dia, ou placebo de 11 a 14 semanas até 36 semanas de gestação. O resultado primário avaliado foi o parto com pré-eclâmpsia antes das 37 semanas de gestação.

Nesse estudo 152 mulheres discordaram durante o ensaio e 4 perderam o seguimento, o que resultou em 798 participantes no grupo aspirina e 822 no grupo placebo. Em relação às características das participantes no *baseline*, não houve diferença significativa entre os grupos avaliados. A pré-eclâmpsia pré-termo ocorreu em 13 participantes (1,6%) no grupo aspirina, em comparação com 35 (4,3%) no grupo placebo (*odds ratio* no grupo aspirina: 0,38; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,20 a 0,74; $p=0,004$). A adesão do tratamento foi alta em 1.294 das 1.620 participantes (79,9%), moderada em 241 (14,9%) e baixa em 85 (5,2%).

Nesse estudo não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de desfechos adversos neonatais ou outros eventos adversos. Em suma, a administração de aspirina em uma dose de 150 mg ao dia de 11 a 14 semanas de gestação até 36 semanas de gestação resultou em uma incidência significativamente menor de pré-eclâmpsia pré-termo *versus* placebo.

CONCLUSÃO

Mantendo-se os mesmos critérios para iniciar a terapêutica com aspirina, de acordo com a evidência atual disponível, pode concluir-se que o AAS em baixa dose tem benefício quando usado como medicação preventiva nas mulheres em risco de pré-eclâmpsia. Estas conclusões são suportadas por um elevado número de estudos, a maioria de boa qualidade, com resultados consistentes e orientados para o paciente.

Entende-se baseado nas evidências atuais que, a Aspirina apesar de ser um AINE (anti-inflamatório não esteroide), possui fundamentos para seu uso, como anti-agregante plaquetário na redução da vasoconstrição que se baseia no fato de, quando administrada em baixas doses, inibir o tromboxano A2 (vasoconstritor) sem interferir com a produção de prostaciclina.

A pré-eclâmpsia é uma das mais graves patologias obstétricas, estando associada a complicações graves e a morbimortalidade materna e fetal, podem, assim com o uso terapêutico da aspirina melhorar os cuidados durante o acompanhamento no pré-natal, o rastreamento às grávidas em risco de PE, restringir o risco de complicações e melhorar as possíveis intercorrências até mesmo ser capaz de reduzir os óbitos maternos e fetais.

EFFECT OF ACETYLSALICILIC ACID (ASA) AS PROPHYLAXIA IN PRE-ECLAMPSIA: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: In the scope of Nursing it is possible to perceive several pathologies that can affect a pregnant woman among them is the Specific Hypertensive Disease of Gestation, which is one of the most common complications and the major cause of maternal and also perinatal morbimortality. In view of such considerations the objective of this study is to describe the current evidence of acetylsalicylic acid therapy as a prophylactic measure in preeclampsia published in the last 5 years. It is a bibliographic research carried out in the following databases: PubMed, LILACS, SCIELO and BIREME, using the following descriptors, according to the classification of the Descriptors in Health Sciences (DeCS): Preeclampsia, Pregnancy, Aspirin, Prevention and control. The inclusion criteria were: articles published in the last five years (2013-2017) and available in full text, in Portuguese and English, and that approached the theme chosen and full texts available in the selected databases. The results indicate that ... It is concluded that according to the current evidence available, the low-dose AAS is beneficial when used as a preventive medication in women at risk of preeclampsia, reducing possible complications and improving complications even the maternal and fetal deaths.

Keywords: Pre-eclampsia. Pregnancy. Aspirin. Prevention and control.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.

ANELIZE B, BORANGA E, MENOSSI M, Doença Hipertensiva da Gestação (DHEG): Repercussão no recém-nascido, *Palmital* 2012. Disponível em: <<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/10055/1/PDF%20%20Vanessa%20Ta%C3%ADs%20de%20Sousa%20Silva.pdf>>> acessado em 31 de maio de 2018.

BUJOLD E, ROBERGE S, LACASSE Y, ET AL. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402–14.

COSTA, A. A. R., Ribas MSSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na cidade

do Recife. Rev Bras Ginecol Obstet. 2002;24(7):455-62.

DUCAN BB. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. – 4a ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.

DULEY L, GÜLMEZOGLU AM, HENDERSON-Smart DJ. Magnesium 17. sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD000025.

JACKSON JR, GREGG AR. Updates on the Recognition, Prevention and Management of Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N AM. 2017; 44: 219-30.

MASOTTI G, GALANTI G, POGGESI L, ABBATE R, NERI SERNERI GG. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. Lancet. 1979;2:1213-7.

MYATT L, REDMAN CW, STAFF AC, HANSSON S, WILSON ML e LAIVUORI H, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. Hypertension. 2014;63(6):1293-301

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press, 2010.

NEME, B. Doença Hipertensiva Específica da Gestação: Pré-eclâmpsia – Eclâmpsia. Obstetrícia Básica 3. Ed. São Paulo: Sarvier, 2006. Cap.02, p. 250-296.

NETTINA, S. M. Prática de Enfermagem 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

SIMSEK Y, CELEN S, SIMSEK A, DANISMAN N e MOLLAMAHMUTOLU L. Predictive value of umbilical artery Doppler for adverse perinatal outcome in patients with HELLP syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(12):1599-603.