



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

ASPIRINA COMO ESTRATÉGIA NA REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE NA PRÉ-ECLÂMPSIA

Gama-DF
2024

Gabriel Diogo Ortegá Nunes
Milena Pereira Carneiro

ASPIRINA COMO ESTRATÉGIA NA REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE NA PRÉ-ECLÂMPsia

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Gabriela Galdino de Faria Barros Salim Vilela Pedras

Gama-DF
2024

**GABRIEL DIOGO ORTEGAL NUNES
MILENA PEREIRA CARNEIRO**

ASPIRINA COMO ESTRATÉGIA NA REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE NA PRÉ-ECLÂMPsia

Artigo apresentado como requisito para conclusão
do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro
Universitário do Planalto Central Aparecido dos
Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 07 de novembro de ano 2024

Banca Examinadora

Prof.(a) Gabriela Galdino de Faria Barros Salim Vilela Pedras
Orientador(a)

Prof. Nome completo
Examinador

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

ASPIRINA COMO ESTRATÉGIA NA REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE NA PRÉ-ECLÂMPسيا

Gabriel Diogo Ortegat Nunes¹

Milena Pereira Carneiro²

Resumo:

OBJETIVO: Analisar o impacto da aspirina na redução da morbimortalidade no contexto da pré-eclâmpsia e entender a fisiopatologia dessa patologia e o mecanismo de ação da aspirina.

MÉTODO: Trata-se de uma revisão narrativa com busca nas bases de dados PubMed/Medline, BVS/Lilacs, à procura de artigos publicados nos últimos 10 anos sem restrição quanto ao desenho metodológico. Foram utilizados os descritores “pre eclampsia”, “aspirin”, e “pregnancy”. Ao final da pesquisa, foram selecionados 22 artigos relevantes para a realização deste estudo.

RESULTADOS: O uso da aspirina em gestantes de alto risco demonstrou redução nas taxas de parto prematuro, restrição de crescimento fetal, mortalidade materna e perinatal. Os achados adversos em relação à utilização da medicação no pré-natal não foram significativos.

CONCLUSÃO: A utilização da aspirina em doses baixas iniciada antes da 16ª semana de gestação apresenta benefícios nos desfechos maternos e perinatais.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Aspirina; Gestação.

Abstract:

OBJECTIVE: To analyze the impact of aspirin on reducing morbidity and mortality in the context of pre-eclampsia. **METHODS:** This is a narrative review with a search in the PubMed, VHL and LILACS databases, looking for articles published in the last 10 years without restrictions regarding the methodological design. The descriptors “pre-eclampsia”, “aspirin” and “pregnancy” were used. At the end of the research, 22 relevant articles were selected to carry out this study.

RESULTS: The use of aspirin in high-risk pregnant women demonstrated a reduction in the rates of near preterm birth, fetal growth restriction, maternal and perinatal mortality. Adverse findings regarding the use of medication during prenatal care were not significant.

CONCLUSION: The use of low-dose aspirin started before the 16th week of gestation presents benefits in maternal and perinatal outcomes.

Keywords: Aspirin; Pre Eclampsia; Pregnancy.

¹ Graduando do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: gabriel.nunes@medicina.uniceplac.edu.br

² Graduanda do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: milenapcarneiro@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma patologia sistêmica caracterizada por uma resposta inflamatória exacerbada associada à lesão do endotélio, alteração do sistema de coagulação e agregação plaquetária, afetando diversos órgãos do organismo (Melillo *et al.*, 2023). Esse distúrbio hipertensivo é confirmado quando há um aumento da pressão arterial (sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg) em no mínimo dois momentos, aferidas com quatro horas de intervalo em gestantes previamente normotensas e vem associada a proteinúria após a 20ª semana de gestação. (Mayrink; Costa; Cecatti, 2018)

Essa patologia continua sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e fetal, afetando entre 1,5% e 16,7% das grávidas no mundo (Ninan *et al.*, 2022). Segundo dados do Sistema Único de Saúde (SUS), cerca de três mulheres morrem por dia no Brasil vítimas de complicações dessa patologia. A prevalência e o impacto dessa doença depende de diversos fatores, dentre eles geográficos, socioeconômicos e raciais, sendo mais altos em países subdesenvolvidos (Melillo *et al.*, 2023). Dessa forma, é de suma importância compreender a utilização de ferramentas que diminuam os desfechos negativos relacionados a PE.

Nesse contexto, o uso da aspirina, um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) que tem a capacidade de inibir a vasoconstrição e o aumento da agregação plaquetária, é um medicamento consagrado na prevenção da PE e se mostra relevante na diminuição do risco de complicações relacionadas à essa patologia, como a mortalidade materna e perinatal (Mather; Dom; Thorburg, 2021; Vasconcelos *et al.*, 2023). O uso da aspirina apresenta benefícios para grávidas de alto risco, entretanto, o início, a dose e a duração do tratamento utilizando esse medicamento diferem em estudos realizados em diversas partes do mundo (Vasconcelos *et al.*, 2023).

2 METODOLOGIA

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão narrativa.

2.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram compostos por: estudos de qualquer desenho metodológico publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol que abordassem o uso da aspirina em gestantes de alto risco.

2.3 Base de Dados

As bases de dados principais deste estudo foram a PubMed/Medline e BVS/Lilacs.

2.4 Estratégia de Busca

1. (“pre eclampsia”) AND (aspirin) AND (pregnancy) AND (mortality OR complications).
2. (pré-eclâmpsia) AND (aspirina) AND (gravidez) AND (mortalidade OR complicações).

2.5 Seleção de estudos

A busca nas bases de dados identificou 640 artigos. Aplicando os filtros descritos anteriormente, encontrou-se 354 artigos, dos quais 36 eram duplicatas, o que resultou em 318 artigos. A remoção das duplicatas deu-se com o auxílio da plataforma Rayyan. Após a leitura do título e resumo dos trabalhos, foram excluídos artigos 278 trabalhos que apresentavam população errada, intervenção errada e/ou desfecho errado, restando 40 artigos para serem analisados na íntegra pelos dois autores. Após essa segunda fase de seleção, restaram-se 22 artigos para serem analisados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Conceitos e Classificação

As condições hipertensivas da gestação podem ser classificadas como hipertensão arterial pré gestacional, que apresentam sintomas antes da 20ª semana, ou hipertensão arterial gestacional, com sintomas após a 20ª semana. A pré-eclâmpsia se enquadra no segundo grupo, sendo caracterizada pelo aumento do nível pressórico (sistólica ≥ 140 mmHG e/ou diastólica ≥ 90 mmHg) associado à proteinúria (relação proteinúria/creatininúria $> 0,3$ mg/mg) ou disfunções de órgãos maternos como insuficiência renal, comprometimento hepático, epigastralgia, complicações neurológicas e hematológicas ou disfunções uterinas como restrição do crescimento fetal (RCF) e disfunções das artérias uterinas (Mayrink; Costa; Cecatti, 2018).

Em relação ao momento de apresentação, a PE é definida como precoce quando ocorre antes da 34ª semana de gestação e tardia após esse período. Essa classificação é necessária devido a análise histológica placentária, que evidenciou lesões vasculares predominantes nas gestantes com PE precoce e volumes placentários aumentados em casos de manifestação após a 34ª, associados à resposta inflamatória crônica. Nesse contexto, os casos de PE precoce estão mais associados à insuficiência placentária e, conseqüentemente, à restrição do crescimento fetal, enquanto a PE tardia apresenta uma clínica mais leve, gerando menos danos ao bebê (Ghazanfarpour *et al.*, 2020; Mayrink; Costa; Cecatti, 2018).

3.2 Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) compreende, em um conceito amplo, uma invasão do trofoblasto e uma remodelação insuficiente das artérias espirais uterinas durante o primeiro trimestre, resultando em uma perfusão útero-placentária reduzida. Essas células culminaram em sinciciotrofoblastos placentários submetidos a estresse por baixa perfusão, os quais liberam mediadores responsáveis por provocar disfunção endotelial e dar origem às manifestações clínicas de PE, como hipertensão e proteinúria (Liu *et al.*, 2016).

Além disso, essa placentação anômala induz a função de proteínas antiangiogênicas e inflamatórias em concentrações anormais na circulação sistêmica materna, prejudicando a função vascular e exacerbando os sintomas da PE. Os sintomas clínicos da EP tendem a desaparecer rapidamente após o parto (com a remoção da placenta) (Henderson *et al.*, 2014; Mayrink; Costa; Cecatti, 2018).

3.3 Mecanismo de ação da aspirina

A aspirina, ou ácido acetilsalicílico, é um ácido fraco de aparência branca e cristalina em estado sólido. Ela é obtida pela ocorrência de esterificação entre o ácido salicílico e o ácido acético, catalisada pelo ácido sulfúrico, gerando também ácido acético como subproduto. Administrada por via oral, a aspirina é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal superior,

com a maioria de seus efeitos plaquetários simultâneos no sistema portal (Navaratnam; Alfievic; Alfievic, 2016).

A aspirina em doses baixas (LDA) é amplamente considerada a terapia profilática mais eficaz para reduzir a incidência de pré-eclâmpsia (PE) em mulheres de alto risco, especialmente para PE de início precoce. O uso de LDA durante a gravidez é geralmente seguro, pois não apresenta efeitos adversos para a mãe ou o feto. O mecanismo de ação da LDA envolve a inibição da produção de tromboxano, o que reduz a agregação plaquetária. Além disso, a LDA apresenta um efeito positivo direto nos trofoblastos vilosos, promovendo sua invasão e migração para as artérias uterinas. Esse efeito contribui para uma melhor remodelação arterial, interferindo na produção de citocinas e estimulando o fator de crescimento placentário (PIGF), pró-angiogênico, o que ajuda a prevenir a apoptose e o desenvolvimento precoce da PE. (Dutta *et al.*, 2019).

O ácido acetilsalicílico (AAS) exerce seu efeito farmacológico primário por meio do inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), a qual desempenha um papel fundamental na síntese de prostaglandinas responsáveis pela homeostase vascular e pela função plaquetária (Lefevre *et al.*, 2014). Esse mecanismo de ação permite ao AAS regular os níveis básicos de prostaglandinas, especificamente o tromboxano A₂ (TXA₂) e a prostaciclina (PGI₂), que possuem efeitos fisiológicos antagônicos no endotélio vascular e na função das plaquetas. O TXA₂ promove vasoconstrição e agregação plaquetária, aumentando o risco de trombose, enquanto o PGI₂ atua como vasodilatador e inibe a agregação plaquetária, contribuindo para a proteção endotelial (Lefevre *et al.*, 2014; Montfort *et al.*, 2020).

A administração de AAS prefere preferencialmente a síntese de TXA₂ nas plaquetas, o que resulta em uma redução da agregação plaquetária e, consequentemente, na diminuição do risco de formação de trombos. Esse efeito ocorre sem alteração significativa na produção endotelial de prostaciclina (PGI₂), favorecendo a vasodilatação sistêmica e mantendo um equilíbrio hemodinâmico benéfico (Montfort *et al.*, 2020).

Embora o uso de AAS na prevenção da pré-eclâmpsia tenha demonstrado benefícios em ensaios clínicos, o mecanismo biológico exato pelo qual o AAS pode prevenir o desenvolvimento dessa condição hipertensiva específica da gravidez ainda não é totalmente compreendido. A pré-eclâmpsia envolve múltiplos processos fisiopatológicos, incluindo disfunção endotelial,

inflamação e alteração da perfusão placentária, evidenciando que os efeitos anti-inflamatórios e anti agregantes do AAS podem ser vantajosos (Montfort *et al.*, 2020).

3.4 Redução da morbimortalidade

Embora a aspirina não reduza o risco de hipertensão gestacional, a administração da medicação está relacionada à diminuição considerável de resultados adversos maternos e perinatais (Choi; Shin, 2021).

Estudos que comparavam aspirina com placebo em gestantes de alto risco demonstraram redução de 19% nas taxas de parto prematuro no grupo que recebeu a medicação em comparação ao grupo controle, sendo a redução ainda mais significativa no parto prematuro precoce (< 34 semanas). O risco de mortalidade materna e perinatal também foi menor nas gestantes que utilizaram a aspirina, sendo reduzidos em aproximadamente 2% e 5% (Hoffman *et al.*, 2020).

A administração da aspirina em doses entre 80 e 150 mg/dia também foi associada a uma redução importante nas taxas de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), principalmente se a administração da medicação for iniciada antes da 16ª de gestação (Christenson *et al.*, 2021; Hoffman *et al.*, 2020). Ademais, mulheres que utilizaram a medicação no pré-natal são significativamente menos propensas a apresentar hipertensão pós-parto e PE precoce. precoce (Christenson *et al.*, 2021; Ghazanfarpour *et al.*, 2020).

Uma meta-análise envolvendo 35 estudos apontou que a administração da aspirina antes das 20 semanas de gestação está associada ao aumento do peso dos bebês ao nascer, independente da dose (Choi; Shin, 2021). Entretanto, a LDA pode aumentar ligeiramente o risco de descolamento prematuro de placenta (DPP), mesmo não estando relacionada ao aumento de outras complicações como aborto espontâneo, hemorragia neonatal e parto cesáreo (Xu *et al.*, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração de aspirina em baixas doses baixas no pré-natal proporciona benefícios maternos e neonatais, especialmente quando administrada antes da 16ª semana de gestação. Dessa forma, a profilaxia com essa medicação evita significativamente complicações como

restrição de crescimento fetal e parto prematuro, evidenciando um efeito positivo da aspirina na implantação e placentação inicial. Ademais, a LDA também é eficaz na redução da mortalidade materna e neonatal associadas à pré-eclâmpsia.

REFERÊNCIAS

ALLSHOUSE, A. A.; JESSEL, R. H.; HEYBORNE, K. D. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: secondary analysis of a randomized controlled trial. **Journal of Perinatology**, v. 36, n. 6, p. 427–431, 18 fev. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jp20163>. Acesso em: 07 out. 2024.

CHOI, Y. J.; SHIN, S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 61, n. 1, p. e31–e45, jul. 2021. Disponível em: [https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(21\)00133-1/abstract](https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(21)00133-1/abstract). Acesso em: 01 out. 2024.

CHRISTENSON, E. et al. Prenatal Low-Dose Aspirin Use Associated with Reduced Incidence of Postpartum Hypertension among Women with Preeclampsia. **American Journal of Perinatology**, v. 40, n. 04, p. 394–399, 3 maio 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1728826>. Acesso em: 20 set. 2024.

DUTTA et al. Molecular Targets of Aspirin and Prevention of Preeclampsia and Their Potential Association with Circulating Extracellular Vesicles during Pregnancy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4370, 5 set. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769718/>. Acesso em: 07 out. 2024.

GHAZANFARPOUR, M. et al. Prophylactic aspirin for preventing pre-eclampsia and its complications: An overview of meta-analyses. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 8, p. 1487–1501, ago. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644620302026?via%3Dihub>. Acesso em: 08 out. 2024.

HENDERSON, J. T. et al. Low-Dose Aspirin for Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 10, p. 695, 20 maio 2014. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M13-2844?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 20 set. 2024.

HOFFMAN, M. K. et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10220, p. 285–293, jan. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7168353/>. Acesso em: 22 set. 2024.

KASRAEIAN, M. et al. The effect of 150 and 80 mg doses of aspirin on preventing preterm birth in high-risk pregnant women. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 50, n. 9, p. 1264–1270, 27 maio 2022. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2021-0668/html>. Acesso em: 08 out. 2024.

LEFEVRE, M. L. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, n. 11, p. 819, 2 dez. 2014. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M14-1884?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 06 out. 2024.

LIU FM et al. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients. **Eur Rev Med Pharmacol Sc**, v. 20, n. 23, p. 5013–5016, 1 dez. 2016. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/11871>. Acesso em 21 set. 2024.

MATHER, A. R.; DOM, A. M.; THORBURG, L. L. Low-dose aspirin in pregnancy. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. Publish Ahead of Print, 28 jan. 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/co-obgyn/abstract/2021/04000/low_dose_aspirin_in_pregnancy__who__when__how.2.aspx. Acesso em: 05 out. 2024.

MAYRINK, J.; COSTA, M. L.; CECATTI, J. G. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. **The Scientific World Journal**, v. 2018, p. 1–9, 6 dez. 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6304478/>. Acesso em: 22 set. 2024.

MELILLO, V. T. et al. Pré-eclâmpsia: fisiopatologia, diagnóstico e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 14337–14348, 6 jul. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61254>. Acesso em: 07 out. 2024.

MONTFORT, P. et al. Low-dose-aspirin usage among women with an increased preeclampsia risk: A prospective cohort study. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 7, p. 875–883, 31 jan. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7317843/>. Acesso em: 23 set. 2024.

MOORE, G. S. et al. Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High-Risk Aspirin Study. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 5, p. 328–331, 4 dez. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4838902/>. Acesso em: 22 set. 2024.

NAVARATNAM, K.; ALFIREVIC, A.; ALFIREVIC, Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 123, n. 9, p. 1481–1487, 1 ago. 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5069612/pdf/BJO-123-1481.pdf>. Acesso em: 08 out. 2024.

NINAN, K. et al. Prevention of pre-eclampsia with aspirin: A systematic review of guidelines and evaluation of the quality of recommendation evidence. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, out. 2022. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14471>. Acesso em: 09 ou. 2024.

ROLNIK, D. L. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 613–622, 17 ago. 2017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704559?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 29 set. 2024.

STANESCU, A.-D. et al. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 46, n. 7, p. 776–779, 30 jan. 2018. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2017-0184/html>. Acesso em: 25 set. 2024.

VASCONCELOS, N. S. et al. Aspirina na prevenção de pré-eclâmpsia: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 2, p. 6496–6516, 3 fev. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/57037>. Acesso em: 29 set. 2024.

XU, T. et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 17, n. 7, p. 567–573, 2 abr. 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8031490/>. Acesso em 07 ou. 2024.