



FACULDADE DE CIÊNCIAS GERENCIAIS DE MANHUAÇU

**USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DA PRÉ-
ECLÂMPSIA**

Júlia Spala Aguiar

Manhuaçu
2018



JÚLIA SPALA AGUIAR

**USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DA PRÉ-
ECLÂMPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no
Curso Superior de Medicina da Faculdade de
Ciências Gerenciais de Manhuaçu, como
requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia
Orientadora: Dra. Eliza Moreira de Mattos Tinoco

Manhuaçu

2018



JÚLIA SPALA AGUIAR

**USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DA PRÉ-
ECLÂMPsia**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no
Curso Superior de Medicina da Faculdade de
Ciências Gerenciais de Manhuaçu, como
requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia
Orientadora: Dra. Eliza Moreira de Mattos Tinoco

Banca Examinadora:

Aprovado em: ____/____/____

Manhuaçu

2018



RESUMO

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica que ocorre em 2 a 8% das gestações e é a principal causa de morbidade e mortalidade materna e neonatal, representando alto índice de mortes por ano a nível global. O reconhecimento precoce de gestantes de alto risco através do rastreamento de fatores preditores, o qual incluem gestantes com história de hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus pré-gestacional, doença renal, doença autoimune, distúrbios hipertensivos em gestação anterior, PE grave em gestação prévia, bem como a avaliação da pressão sanguínea, proteinúria e edema, poderá prevenir ou até mesmo retardar o seu posterior desenvolvimento e desfechos de maior gravidade. Realizou-se uma revisão de literatura embasada em pesquisas efetuadas mediante trabalhos publicados, artigos científicos e demais conteúdos relacionados ao respectivo tema através de evidências disponíveis em SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) com o objetivo de relatar e discutir a peculiaridade do uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico para a prevenção da pré-eclâmpsia e seus respectivos benefícios tanto para a mãe quanto para o feto no transcorrer da gestação.

Palavras chave: pré-eclâmpsia, prevenção, ácido acetilsalicílico.



ABSTRACT

Pre-eclampsia is a multisystemic disease that occurs in 2 to 8% of pregnancies and is the main cause of maternal and neonatal morbidity and mortality, representing a high death rate per year globally. Early recognition of high-risk pregnant women by tracing predictors, which includes pregnant women with a history of chronic hypertension, pre-gestational diabetes mellitus, renal disease, autoimmune disease, hypertensive disorders in previous gestation, severe PE in previous gestation, as well as evaluation of blood pressure, proteinuria and edema, may prevent or even delay its later development and more severe outcomes. A review of the literature based on published research, scientific articles and other contents related to the subject was done through the available evidence in SCIELO (Scientific Electronic Library Online), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line) and LILACS (Latin-American and Caribbean Literature in Health Sciences) with the objective of reporting and discussing the peculiarity of the use of low doses of acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and its respective benefits for both mother and fetus in the course of gestation.

Key words: pre-eclampsia, prevention, acetylsalicylic acid.



SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	07
2.METODOLOGIA.....	09
3. DISCUSSÃO	10
5. CONCLUSÃO.....	16
6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	17

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma afecção obstétrica grave de etiologia ainda não estabelecida, sendo uma das causas predominantes de morbimortalidade materna e fetal (FERREIRA *et al.*, 2017). Trata-se de uma desordem que pode sobrevir após a vigésima semana gestacional, durante o parto e pós-parto, tendo como característica primordial, o aumento tensional da pressão arterial e proteinúria (>300 mg/dia) (FERREIRA *et al.*, 2016).

Em relação a sua incidência, apesar de ainda não esclarecida, alguns estudos demonstram que há uma discrepância entre determinadas populações, variando de 3-5% a 10% das gestações de acordo com determinada região geográfica e etnia da massa estudada, revelando assim, os múltiplos fatores que podem vir a alterar seu risco (ORCY *et al.*, 2007).

No que tange as síndromes hipertensivas que ocorrem durante a gestação, a pré-eclâmpsia, representa um risco real e de grande impacto nos indicadores referentes a saúde infantil e materna, estando relacionadas a sérios problemas decorrentes de prematuridade eletiva e consequentemente a morte materna e perinatal (RAMOS; SASS E COSTA, 2017), sendo a mesma responsável por mais de 100.000 mortes por ano a nível global (FERREIRA *et al.*, 2017).

Há uma gama de evidências relacionadas a pré-eclâmpsia e o risco de efeito adversos, sendo este muito maior quando a doença é grave e de início precoce, podendo a mesma ser agrupada arbitrariamente em início precoce e tardio (O'GORMAN *et al.*, 2016). A pré-eclâmpsia de início precoce, que comumente ocorre antes da 34ª semana de gestação, apesar de menos frequente, associa-se a maior gravidade clínica, repercutindo em lesões isquêmicas placentárias. Em contrapartida, a sua forma tardia, após a 34ª semanas gestacional, geralmente é associada a uma placentação adequada ou com comprometimento leve, tendo maior frequência de aparição (REIS *et al.*, 2010).

Nesse sentido, o diagnóstico antecipado desta comorbidade é de suma importância para que sejam realizadas as intervenções necessárias, fazendo com que

a gestação sobrevenha sem intercorrências para a mãe e para o feto (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Com o intuito de prevenir a pré-eclâmpsia, estão sendo propostas várias apresentações profiláticas em virtude da sua atuação nos parâmetros fisiopatológicos (AMORIM E SOUZA, 2009). Nessa perspectiva, observou-se em estudos recentes que o uso profilático da aspirina, em doses baixas, ingeridas por gestantes nulíparas regularmente durante a gravidez diminui as chances de desenvolvimento de PE em relação aquelas que não o fizeram, retardando assim, a aparição clínica desta afecção e podendo concomitante levar a uma atenuação das suas formas mais graves (O’GORMAN *et al.*, 2016).

Considerando os referenciais acima, o presente estudo tem como objetivo relatar e discutir o uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia pré-termo e seus benefícios, sendo este, o medicamento ao qual se pode dispor e de maior segurança na atualidade com este desígnio, referente a gama de repercussões clínicas maternas e perinatais decorrentes desta patologia e seus desfechos de maior gravidade.

2. METODOLOGIA

O vigente estudo tem como substrato metodológico a pesquisa bibliográfica, ao qual abrange a leitura, análise e interpretação de resultados de materiais já publicados, constituindo-se de artigos científicos, livros e materiais disponíveis nos sites de busca científica.

Para a efetuação deste projeto foram executados levantamentos bibliográficos referentes ao decorrer do período de 12 anos, abordando assuntos pertinentes a pesquisa através de busca eletrônica na base de dados SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Pubmed, Ministério da Saúde (biblioteca virtual em saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Livros, disponíveis no idioma português e inglês e outras fontes impressas de relevância ao tema, incluindo artigos de revisão e trabalhos experimentais.

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e descritivo tendo como pauta a leitura minuciosa de cada livro e artigo selecionado, sua observação e adequação, além de sua profundidade, originalidade e relevância em relação ao tema exposto.

Os dados referentes ao trabalho, foram arbitrariamente agrupados, categorizados, avaliados e comparados com a finalidade de permitir sua análise e posterior aprofundamento para engajar-se a pesquisa com o intuito de conduzir e analisar a uma síntese de resultados de inúmeros estudos no tocante a importância do uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia pré-termo, implicando em uma forte inibição do tromboxano A₂ materno, sem redução da produção de prostaciclina, preponderando portanto a dominância da ação vasodilatadora e de anti-agregação plaquetária, demonstrando assim, seus respectivos benefícios maternos e perinatais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS

A maior parte das gestações se desenvolve na ausência de intercorrências, no entanto, uma pequena parte das gestantes pode vir a expressar complicações que denotam um risco elevado de morbimortalidade da mãe e do conceito, como as Síndromes Hipertensivas da Gestação (SHG) (MOURA *et al.*, 2010).

As SHG são arbitrariamente diferenciadas de acordo com a sua prevalência, gravidade e efeitos sobre o feto, sendo as mesmas classificadas em hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão arterial crônica e pré-eclâmpsia sobreposta (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Diversos fatores de risco estão associados ao progresso das síndromes hipertensivas da gestação, como idade superior a 30 anos, diabetes, hipertensão arterial crônica e/ ou antecedentes pessoais ou familiares de pré-eclâmpsia, doença renal, obesidade, raça negra, primiparidade e gravidez múltipla (ASSIS; VIANA E RASSI, 2008).

No que se refere às divergências e especificidade de cada síndrome observa-se que a hipertensão gestacional decorre de uma PA $>$ ou $= 140 \times 90$ mmHg o qual foi realizado o diagnóstico no período gestacional pela primeira vez, com retorno dos níveis pressóricos normais em até 12ª semana pós-parto concomitante a ausência de proteinúria, estando relacionada a poucas intercorrências clínicas materno-fetais (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Em relação ao diagnóstico de HA crônica observa-se a presença de hipertensão arterial pregressa a gestação e que prossegue mesmo após o fim da gravidez ou que se apresenta anterior a 20ª semana de gestação. Quando ocorre sobreposição da síndrome de pré-eclâmpsia em gestante que apresenta hipertensão crônica diagnostica-se como PE sobreposta (SPINELLI *et al.*, 2009)

A pré-eclâmpsia se caracteriza por níveis tensionais elevados durante o período gestacional, mais especificamente após a 20ª semana, concomitante à proteinúria. Em relação a sua etiologia, não se chegou a um consenso definitivo, no entanto, pressupõe-se de acordo com teoria atual mais aceita, que ocorra uma

placentação inadequada, ou seja, uma deficiência no processo de invasão trofoblástica acarretando em lesão do endotélio com espasticidade difusa, geralmente acompanhada de resistência à insulina, inflamação, hiperlipidemia e hipercoagulabilidade (MELO *et al.*, 2009). Diferencia-se da eclâmpsia devido a particularidade desta última quanto a presença de crises convulsivas generalizadas e/ou coma, presentes em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional e no qual não apresentam nenhum vestígio de doenças do sistema nervoso central (PERAÇOLI E PARPINELLI, 2005).

As manifestações clínicas referentes a PE na maioria das vezes são inespecíficas até mesmo em quadros mais graves. No entanto, determinados sinais podem fornecer indícios desta condição, dentre eles, são observados o surgimento de edema, de preferência na face ao entorno dos olhos e nas mãos, náuseas e/ou vômitos, ganho de peso evidente, alterações visuais e cefaleia, sendo que suas diferentes formas clínicas, início do surgimento da sintomatologia no decorrer da gestação e magnitude materno-fetal são variáveis (FERREIRA *et al.*, 2016). No que se refere ao diagnóstico, este dependerá do grau de proteinúria mensurado pela coleta de urina de 24 horas e da pressão arterial (MACHADO *et al.*, 2013).

Em meados da década de 1980 descobriu-se que o metabolismo do ácido araquidônico desempenhava um papel relevante na patogenia da pré-eclâmpsia, embora sua causa concreta ainda permaneça incógnita, encorajando assim, a utilização de doses baixas de aspirina com o intuito de impedir esse mecanismo e, por conseguinte, prevenir a PE (RUANO; FONTES E ZUGAIB, 2005).

Os principais compostos relacionados a atuação em nível endotelial e procedentes do ácido araquidônico são o tromboxano (TX) e a prostaciclina (Pgl₂), ambos possuem ações antagônicas, estando o primeiro relacionado a uma vasoconstrição vigorosa, promovendo assim, uma agregação plaquetária, em oposição a este último, no qual observa-se uma função primariamente vasodilatadora com respectiva inibição da atividade plaquetária (CAMPOS, 2015)

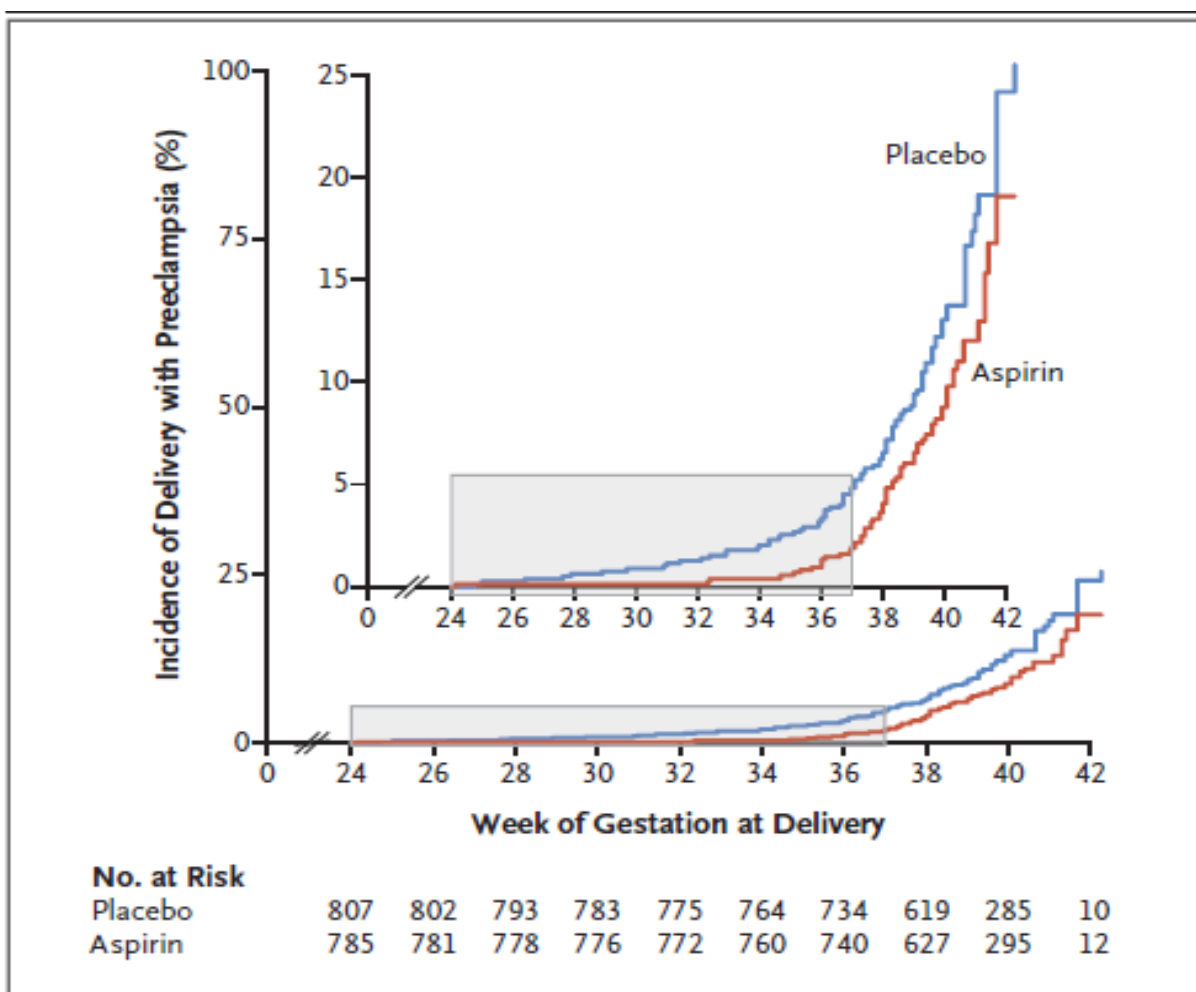
No que se refere ao processo patológico da pré-eclâmpsia, observou-se uma deficiência na remodelação das artérias espiraladas, refletindo assim na diminuição do fluxo vascular e do teor de oxigênio, além de liberação de substâncias pró-

inflamatórias que lesionam de maneira precoce as células endoteliais, provocando agregação plaquetária e mudanças na síntese de prostaglandinas, ao contrário do que sucede numa gestação normal (CAMPOS, 2015)

A utilização de anti-agregantes plaquetários como a aspirina em doses baixas, age inibindo o tromboxano A², reduzindo a vasoconstrição e hipercoagulabilidade da placenta, sem interferir com a produção de prostaciclina. Além de que, este medicamento em mini doses contribui na prevenção ou retardo do desenvolvimento da pré-eclâmpsia, diminuindo sua gravidade e demais complicações (ALMEIDA E NEVES, 2006).

Em estudo randomizado realizado pela *The new england journal of medicine*, publicado em agosto de 2017, constatou-se que gestantes primíparas que foram identificadas no primeiro trimestre da gravidez como de alto risco para pré-eclâmpsia pré-termo e que tiveram a administração de aspirina em dose de 150 mg por dia no período da 11^a a 14^a semana de gestação até 36^a semana, corroboraram para uma incidência relativamente menor de pré-eclâmpsia em relação ao grupo placebo.

GRÁFICO 1 - Estudo randomizado realizado em gestantes de alto risco qualificando a administração de aspirina em relação ao grupo placebo



Fonte: The new england journal of medicine (ROLNIK *et al.*, 2017).

A estruturação e formação natural da placenta compõe-se do processo de invasão ocasionado pelas células do trofoblasto em relação as artérias espiraladas do endométrio, processo este, que decorre a partir da 8ª semana de gestação até as 16ª as 20ª semanas, onde acredita-se já estar completa (FERREIRA *et al.*, 2017). Referente ao exposto, inúmeros estudos relacionados ao AAS em gestantes classificadas como de alto risco para pré-eclâmpsia recomendam que sua eficácia está diretamente relacionada a idade gestacional no princípio da terapêutica, salientando que, quando iniciado o tratamento anteriormente a 16ª semana gestacional, o risco de desenvolvimento de PE reduz em 50 % em contrapartida a abordagem após esse período, que é apenas de 20%, limitando-se assim, a

prevenção das pacientes com pré-eclâmpsia pré-termo em relação a pré-eclâmpsia total (GONZÁLEZ *et al.*, 2017) (ROLNIK *et al.*, 2017).

O uso da aspirina também está relacionado a pequena redução de 8% do risco de nascimento antes da 37ª semana gestacional, diminuição de 14% de mortes neonatais ou fetais e 10% da incidência de recém-nascidos PIG (AMORIM E SOUZA, 2009).

Segundo Amorim e Souza (2009), ao se realizar uma metanálise em relação às gestantes classificadas como de médio e alto risco, verificou-se um considerável acréscimo na diminuição do risco absoluto de PE quando utilizado o AAS em grávidas de alto risco, o qual incluem gestantes com história de hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus pré-gestacional, doença renal, doença autoimune, distúrbios hipertensivos em gestação anterior, PE grave em gestação prévia, sendo recomendado nesse subgrupo a administração profilática de AAS na dose de 60 a 150 mg/dia no período da noite, antes de dormir, com início anterior a 16ª semana de gestação. Já em mulheres classificadas como de baixo risco, foi observado que as mesmas não apresentaram benefícios adicionais referentes a profilaxia com aspirina.

Vale ressaltar, que ainda existem controversas em relação a terapêutica mencionada no que concerne ao risco de complicações hemorrágicas tanto na gestante quanto no recém-nascido, sendo avaliados através de inúmeros trabalhos, a incidência de hemorragia anteparto e pós-parto, além de deslocamento prematuro de placenta (FERREIRA *et al.*, 2017).

Em referência ao tratamento da PE, este relaciona-se diretamente a idade gestacional, bem-estar fetal e gravidade, sendo considerada uma das formas de tratamento o trabalho de parto, no entanto, uma conduta expectante pode ser abordada em determinadas situações em que não haja riscos para a gestante e o concepto. Caso haja piora da condição clínica da gestante, sinais de sofrimento fetal ou eclâmpsia recomenda-se a realização imediata do parto, independentemente da idade gestacional (MACHADO *et al.*, 2013).

Sendo assim, de acordo com a maioria dos indícios apresentados que relacionam a administração de aspirina em baixas doses, fica evidente que este



agente anti-agregante plaquetário deve ser utilizado para profilaxia da pré-eclâmpsia na prática clínica, sendo sua implementação dependente de uma boa capacidade de identificação dentre os subgrupos de gestantes no qual a sua eficácia é maior, influenciando assim, na redução da incidência de PE acompanhado de suas formas mais graves (AMORIM E SOUZA, 2009).

4. CONCLUSÃO

Em relação ao futuro das pesquisas relacionadas ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia, observa-se a forte necessidade de adoção de critérios universais e o emprego de técnicas que possam ser reprodutíveis para que seja detectada precocemente, com a finalidade de delinear suas taxas de incidência e prevalência e do risco materno e perinatal. Nesse sentido, tendo em vista que a PE é uma patologia obstétrica com altos índices de morbimortalidade e segundo os levantamentos deste trabalho, fica evidente que a aspirina demonstra ser até o presente momento o medicamento mais seguro para este fim e no qual se pode dispor para profilaxia de pré-eclâmpsia em situações de alto risco para sua ocorrência e seus desfechos de maior gravidade. E é de extrema relevância que os profissionais da saúde tenham conhecimento da importância do uso da mesma e saibam reconhecer e identificar através do pré-natal, os fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento, promovendo assim, um patrulhamento mais meticuloso em relação ao diagnóstico e primeiros sinais e sintomas clínicos desta afecção, impedindo que ocorra posterior agravamento da doença e contribuindo assim, para uma menor incidência de desfechos negativos durante a gestação e consequentemente redução da morbimortalidade da mãe e do concepto.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ALMEIDA, K. B; NEVES, L. A. PRÉ-ECLÂMPsia: uma revisão de literatura nacional. **Batatais**. Página 1 a 41, 2006.

AMORIM, M. M. R; SOUZA, A. S. R. Prevenção da Pré-eclâmpsia Baseada em Evidências. **Revista Femina**. Janeiro de 2009; volume 37; nº 1.

ASSIS, T. R; VIANA, F. P; RASSI, S. Estudo dos principais fatores de risco maternos nas síndromes hipertensivas da gestação. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 91, n. 1, p. 11-17, July 2008.

CAMPOS, A. O Papel da Aspirina na Prevenção da Pré-Eclâmpsia: Estado da Arte. **Acta Médica Portuguesa** 2015 julho-agosto; 28 (4): 517-524.

FERREIRA, M. B. G. *et al.* Assistência de enfermagem a mulheres com pré-eclâmpsia e/ou eclampsia: revisão integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. 2016; 50(2):320-330.

FERREIRA, S. S. *et al.* Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia: uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 33, n. 2, p. 118-32, março de 2017.

GONZALEZ C. *et al.* Resultados del uso del ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio en la prevención de la preeclampsia. **Revista Cubana de Obstetrícia y Ginecologia** Ciudad de la Habana, v. 43, n. 3, p. 80-95, sept. 2017.

MACHADO, S. *et al.* Diagnosis, pathophysiology and management of pré-eclâmpsia: a review. **Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension**, Lisboa, v. 27, n. 3, p. 153-161, setembro 2013.

MELO, B. C. P. *et al.* Perfil epidemiológico e evolução clínica pós-parto na pré-eclâmpsia grave. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 175-180, 2009.

MOURA, E. R. F. *et al.* Fatores de Risco para Síndrome Hipertensiva Específica da Gestação entre Mulheres Hospitalizadas com Pré-eclâmpsia. **Cogitare Enfermagem** 2010 abril/Junho; 15(2):250-5.

O'GORMAN, N. *et al.* Study Protocol for the Randomised Controlled Trial: Combined Multimarker Screening and Randomised Patient Treatment with ASpirin for Evidence-Based PREeclampsia Prevention (ASPRE). **BMJ Open** (2016): e011801. *PMC*. Web. 16 de março de 2018.

OLIVEIRA, C. *et al.* Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. **Rev. Bras. Saúde Materna Infantil**, Recife, v. 6, n.1, p. 93-98, março 2006.

OLIVEIRA, M. *et al.* Fatores Maternos e Resultados Perinatais Adversos em Portadoras de Pré-eclâmpsia em Maceió, Alagoas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2016; 106(2):113-120.

ORCY, R. B. *et al.* Diagnóstico, Fatores de risco e Patogênese da Pré-eclâmpsia. **Revista HCPA** 2007; 27(3); 43-6.

PERAÇOLI, J. C; PARPINELLI, M. A. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. **Revistas Brasileiras de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 10, p. 627-634, outubro 2005.

RAMOS, J. G. L; SASS, N; COSTA, S. H. M. Pré-eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro. v. 39, n. 9, p. 496-512, setembro de 2017.

REIS, Z. S. N. *et al.* Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.32, n.12, p.584-590, dezembro de 2010.

ROLNIK, D. L. *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Pré-eclâmpsia. **The new england journal of medicine**, v. 377 n. 7, p. 613 – 622, August, 2017.

RUANO, R; FONTES, R. S; ZUGAIB, M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. **Clinics (São Paulo)**. 2005 Oct;60(5):407-14. Epub 2005 Oct 24.



SPINELLI, L. F. *et al.* Doença Hipertensiva Gestacional e o Acompanhamento Ambulatorial no Puerpério. **Faculdade de Medicina/Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas Hospital São Lucas da PUCRS X Salão de Iniciação Científica – PUCRS**, 2009 Pagina, 704-706.