

Ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção da pré-eclâmpsia

Acetylsalicylic acid in the pre-eclampsia prevention

Danielle Ribeiro Vieira Antunes¹

RESUMO

As desordens hipertensivas na gestação, em especial a pré-eclâmpsia (PE), são consideradas, nos países em desenvolvimento, a maior causa de morbimortalidade tanto materna quanto perinatal. Com objetivo de alcançar maior entendimento da fisiopatologia da PE e de evitar as manifestações clínicas desta doença e suas consequências, foram realizadas pesquisas relacionadas à suplementação de substâncias que atuam na fisiopatologia, em especial examinando o uso do ácido acetilsalicílico (AAS). O uso de AAS em baixas doses em gestantes com alto risco de desenvolver PE quando iniciado na 16ª semana de gestação, ou mesmo antes, pode ser considerado importante avanço devido aos resultados observados em estudos relatando boa eficácia e redução do risco de morte perinatal, de restrição de crescimento intrauterino e de nascimento pré-termo.

Palavras-chave:

Pré-eclâmpsia
Placentação
Aspirina
Parto Pré-Termo

ABSTRACT

Hypertensive disorders in pregnancy, particularly preeclampsia (PE), are considered a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality in developing countries. With the objective of improving the knowledge about the pathophysiology of PE, and to avoid the clinical manifestations and consequences of this disease, several studies related with the supplementation of acetylsalicylic acid (AAS) on the PE pathophysiology have been performed. The use of low doses of AAS starting at or before week 16 can be considered an important advance in reducing the risk of perinatal death, intrauterine growth restriction and preterm birth.

Keywords:

Pre-eclampsia
Placentation
Aspirin
Premature Birth

1. Bacharel em Medicina em 2012 pela Faculdade de Medicina de Valença - Valença - RJ/ Médica Residente (R3) de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Geral de Carapicuíba - Carapicuíba - SP. **Endereço para correspondência:** Rua Travessa Iapu, 263 - Jardim Bonfiglioli - São Paulo - CEP 05365240/ **e-mail:** danielle_antunes@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

As desordens hipertensivas na gestação são consideradas a maior causa de morbimortalidade materna e perinatal, particularmente nos países em desenvolvimento, dentre eles o Brasil.^{1,2} A PE é definida por hipertensão e proteinúria detectadas ou agravadas após 20 semanas de gestação, podendo estar associada a manifestações sistêmicas, como edema pulmonar, hemólise, coagulação intravascular disseminada, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e hepática.^{3,4}

Esta condição afeta aproximadamente entre 2% e 8% das gestações, sendo considerada uma consequência da invasão trofoblástica inadequada das artérias espiraladas maternas.^{5,6,7} Essa alteração resulta em insuficiência placentária, um marco da PE, que acarreta alterações fetais, tais como restrição de crescimento intrauterino (CIUR), oligodrânio e alterações na frequência cardíaca fetal.⁸ A maioria das mortes relacionadas à pré-eclâmpsia poderia ser evitada se as gestantes recebessem cuidados eficazes em tempo hábil, prestados de acordo com os padrões baseados em evidências.

Para tentar evitar as manifestações clínicas desta doença e suas consequências, pesquisas relacionadas à suplementação de substâncias que atuam na fisiopatologia da PE, como o AAS, foram realizadas. O uso de baixa dose de AAS para prevenção da PE tem sido uma questão importante já examinada por várias décadas.

Muitos autores recomendam que gestações de alto risco devem ser tratadas com baixa dose de aspirina, iniciando em torno de 12 semanas de gestação.⁹⁻¹² O objetivo desse texto é apresentar uma revisão da literatura e uma análise crítica acerca do uso de aspirina em baixas doses na prevenção da PE.

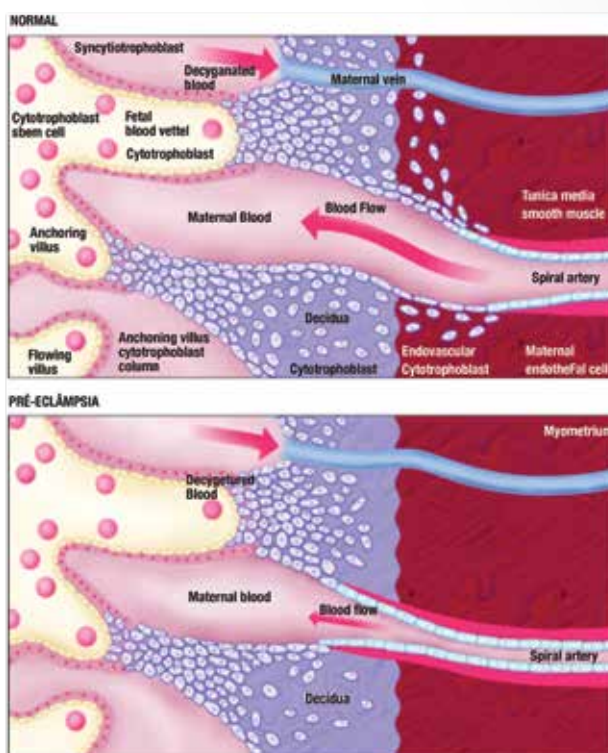
Placentação na pré-eclâmpsia

A etiologia da PE ainda permanece desconhecida. Entretanto, considera-se que a lesão primária seja deficiente e incompleta invasão do trofoblasto nas artérias espiraladas maternas no início da gestação (começando na 8ª semana e completando entre a 16ª e a 20ª semanas de gestação).

Na placentação normal, o citotrofoblasto de origem fetal invade as artérias espiraladas maternas, transformando-as de vasos resistentes de pequeno calibre em vasos com maior calibre e maior complacência, capazes de promover perfusão adequada para manter o crescimento fetal.

Durante o processo de invasão, o citotrofoblasto se diferencia do fenótipo epitelial para o fenótipo endotelial, processo denominado pseudovasculogênese (Figura 1, painel superior). Na pré-eclâmpsia, o citotrofoblasto não adota o fenótipo invasivo endotelial; pelo contrário, a invasão das artérias espiraladas maternas é deficiente, permanecendo então de pequeno calibre e mais resistentes (Figura 1, painel inferior).¹³

Figura 1 - Placentação em gestação normal e em gestação com pré-eclâmpsia.



Fonte: C Lam et al, Hypertension. 2005;46(5):1077-1085.

O resultado é a implantação deficiente da placenta,^{14,15} com déficit na perfusão placentária, induzindo uma resposta inflamatória intravascular sistêmica materna exagerada e disfunção endotelial generalizada, com ativação da cascata de coagulação e das plaquetas.^{14,15} Em síntese, com placentação anormal há um déficit na produção intravascular de prostacilinas (vasodilatadoras) e produção plaquetária excessiva de tromboxano A2 (vasoconstritor e estimulante da agregação plaquetária).¹⁵

O uso da aspirina na pré-eclâmpsia

A aspirina é considerada de baixa dose quando administrada numa dose menor do que 300mg/dia.¹² O estudo que avaliou a eficácia e dose da aspirina em gestantes relatou que a inci-



dência de PE foi de aproximadamente 30%, 10% e 5% quando a dose da aspirina foi de 81, 121 e 162mg, respectivamente.¹⁶

O uso de AAS em doses mínimas vem sendo sugerido na prevenção da PE devido à sua capacidade de inibir seletivamente a via da ciclo-oxigenase nas plaquetas, poupando o endotélio vascular; assim, inibe a síntese de tromboxano sem afetar a produção das prostaciclina, protegendo contra a vasoconstrição e a coagulação anormal na placenta.¹⁷

Estudos incluindo biópsia da placenta relataram que, em mulheres com PE, menos de 40% das artérias uterinas espiraladas são completamente transformadas; em mulheres com gestação normal, esta transformação ocorre em 80 a 100% dos vasos,¹⁸ demonstrando, assim, a importância e a eficácia de se interferir já no início da gestação nas pacientes que possivelmente desenvolverão PE.

A eficácia do uso de aspirina em baixas doses nas mulheres com alto risco para pré-eclâmpsia está fortemente relacionada à idade gestacional na qual se inicia o tratamento.^{12,19} Mostrou-se que a eficácia da aspirina foi substancialmente maior quando o tratamento foi iniciado até a 16ª semana de gestação.¹⁹

A melhor efetividade da aspirina é na prevenção da PE em gestação pré-termo com a forma severa da doença quando comparada com sua eficácia na gestação a termo com a forma leve. Esta diferença nos resultados pode ser explicada pelo fato de que a prevalência de lesão placentária severa é inversamente proporcional à idade gestacional em que se inicia a prevenção.^{12,20,21}

Um estudo randomizado investigou o perfil das gestantes que teriam benefício com o uso de baixa dose de aspirina. As variáveis examinadas foram história prévia de PE, hipertensão crônica, diabetes *mellitus*, insuficiência renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípedes. Apesar destas variáveis estarem associadas com maior risco para o desenvolvimento de PE, a sensibilidade deste estudo foi pobre.²²

Metanálise de estudos randomizados, com o uso de baixa dose de aspirina em mulheres de alto risco para prevenir PE, demonstrou que quando o tratamento foi iniciado até 16 semanas de gestação, o risco de morte perinatal foi reduzido em aproximadamente 60%, enquanto que quando o tratamento foi iniciado depois de 16 semanas de gestação, não houve efeito benéfico significativo.²²

Este dado é compatível com a hipótese de que a aspirina melhora a transformação das artérias uterinas espiraladas e diminui as desordens da invasão placentária, a maior causa de morte perinatal.¹²

Nessa mesma metanálise, constatou-se que, com o início do uso de aspirina até 16 semanas de gestação, houve redução de aproximadamente 50% na restrição de crescimento fetal e de 60% de risco de nascimento antes de 37 semanas.

O uso iniciado após 16 semanas de gestação não demonstrou efeito significativo.²² Ainda é incerto se o início do uso de baixa dose de aspirina antes de 16 semanas de gestação modifica o risco de descolamento prematuro de placenta.^{12,22}

Diabetes e obesidade são dois fatores de risco para resistência à aspirina, e é provavelmente a mulher obesa que pode requerer altas dosagens de aspirina.^{23,24} A maioria dos estudos não avaliou o peso materno e os dados estão muito limitados.

Metanálise recente não demonstrou diferença significativa na eficácia das diferentes doses de aspirina ($\leq 80\text{mg}$ x $\geq 100\text{mg}$) na prevenção de PE.²² Em outro estudo, a redução do risco foi maior usando mais de 75mg de aspirina do que usando dose menor que 75mg, mas a diferença no tamanho do efeito não foi significativa.²⁵

A análise de um subgrupo de participantes recrutado antes de 16 semanas em um grande estudo foi publicado e não se mostrou decréscimo significativo de PE em mulheres de alto risco com dose diária de 60mg de aspirina.²⁶ Atualmente mais estudos estão sendo realizados na avaliação da dose de aspirina na prevenção de PE.

CONCLUSÃO

Estudos atuais demonstram que a profilaxia da PE com o uso de baixa dose de aspirina em gestantes com alto risco, desde que iniciado antes de 16 semanas de gestação, tem grande eficácia na redução do risco de morte perinatal, restrição de crescimento intrauterino e nascimento pré-termo.

A dose de aspirina adequada na prevenção da PE ainda requer mais estudos, porém há boa evidência utilizando uma dosagem diária de 80 a 150mg.



LEITURAS SUPLEMENTARES

1. World Health Organization. The World Health Report 2005 – make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. FEBRASGO. Manual de Orientação Gestação de Alto Risco; 2011.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
4. Papageorgiou AT. Predicting and preventing pre-eclampsia —where to next?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):367-70.
5. Toledo LL, Brandão AHF, Lopes APBM, Cabral ACV, Leite HV. Avaliação dos eventos fisiopatológicos da Pré-eclâmpsia através de testes ultrassonográficos. *FEMINA*. 2013;41(5):269-72.
6. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–137.
7. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-146.
8. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46:1243-9. 3. Rosser ML, Katz NT. Preeclampsia: an obstetrician's perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):287-96.
9. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Can* 2008;30(3 Suppl):S1–48.
10. NICE Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. CG107. <http://guidance.nice.org.uk/CG107>. 2012.
11. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(3):242-6.
12. Bujold E, Roberge S and Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. 2014;34(7):642-648.
13. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46(5):1077-1085.
14. Steegers EA, Dadelszen P, Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741):631-44.
15. Almeida SGP. Uso de ácido acetilsalicílico em mini-dose na prevenção da pre-eclampsia em grávidas diabéticas pre-gestacionais- Estudo retrospectivo. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto. 2011.
16. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, et al. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(11):1022–7.
17. The Perinatal Antiplatelet Review of International Studies (PARIS) Collaboration Steering Group on behalf of the PARIS Collaboration. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia and its consequences: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Preg Childbirth* 2005; 5: 7.
18. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201.
19. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402–14.
20. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1173–7.
21. Sebire NJ, Goldin RD, Regan L. Term preeclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(2):117–8.
22. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491–9.
23. Cohen HW, Crandall JP, Hailpern SM, Billett HH. Aspirin resistance associated with HbA1c and obesity in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2008;22(3):224–8.
24. Fitzgerald R, Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors. *Pharmacol Ther*. 2011;130(2):213–25.
25. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695-703.
26. Cantu J, Biggio J, Jauk V, Edwards R, Owen J, Tita A. Timing of initiation of low-dose aspirin therapy and preeclampsia prevention in high-risk women. 33th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine The Pregnancy Meeting; 2013;208(1):S266.