



FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ÉRICA BEATRIZ PINTO DE SOUZA

**USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM GESTANTES PARA A PREVENÇÃO
DE QUADROS DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

MOSSORÓ-RN
2021

ÉRICA BEATRIZ PINTO DE SOUZA

**USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM GESTANTES PARA A PREVENÇÃO
DE QUADROS DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título/do grau de licenciado/de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Emanuell dos Santos Silva

MOSSORÓ-RN
2021

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

S729u Souza, Érica Beatriz Pinto de.

Uso do ácido acetilsalicílico em gestantes para a prevenção de quadros de pré-eclâmpsia / Érica Beatriz Pinto de Souza. – Mossoró, 2021.

62 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Emanuell dos Santos Silva.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Ácido acetilsalicílico. 2. Pré-eclâmpsia. 3. Gravidez de risco. 4. Prevenção da pré-eclâmpsia. I. Silva, Emanuell dos Santos. II. Título.

CDU 615.03:618.3+616.12-008.331.1

ÉRICA BEATRIZ PINTO DE SOUZA

**USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM GESTANTES PARA A PREVENÇÃO
DE QUADROS DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como
requisito obrigatório para obtenção do título/do
grau de licenciado/de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Emanuell dos Santos Silva
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Profa. Dra. Launne Eugênia Nunes
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Profa. Dra. Elba dos Santos Ferreira
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

A minha mãe Francisca Pinto Gonçalves e ao meu filho José Luís, vocês são minha fonte de amor incondicional e de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu bondoso Deus por ser meu alicerce e não ter me desamparado em nenhum momento da minha vida e dessa jornada.

Agradeço a minha família, meu irmão, minhas irmãs e tias por estarem sempre ao meu lado me apoiando. Em especial quero agradecer a minha mãe por sempre estar presente e não medir esforços para me ajudar a chegar até aqui.

Agradeço também ao meu companheiro de curso e de vida, Mateus Oliveira. Pelas vezes que pensei em desistir e ele segurou minha mão e não deixou que isso acontecesse.

Ao meu querido e amado filho, José Luís. Você é minha força, amor e inspiração para concluir essa jornada.

Quero deixar aqui um agradecimento em especial as amigas em forma de anjos que Deus colocou em minha vida Angélica e Lizandra, que me acolheram e se tornaram e fizeram de suas famílias minha família também sem a ajuda de vocês eu não conseguiria concluir essa jornada tão árdua. A vocês minha eterna gratidão.

Aos amigos que essa graduação me trouxe é que compartilharam comigo desse caminho, que com alguma ação ou palavra de incentivo me ajudaram em momentos que eu precisava. Em especial quero agradecer ao meu eterno grupo Aline, Luana e Nádia. Obrigado por serem paz, calma e segurança quando necessário.

Agradeço aos professores que durante esse caminho transmitiram seus conhecimentos tão sabiamente, com leveza e dedicação, em especial ao meu orientador Me. Emanuell Santos que além de professor se tornou um amigo querido.

A todos vocês que compartilharam dessa árdua jornada comigo minha eterna gratidão!

“Todos os seus sonhos podem se tornar realidade se você tem coragem para persegui-los”

(WALT DISNEY, 1988)

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença hipertensiva específica da gravidez que acomete gestantes a partir da vigésima semana gestacional e é uma das maiores causadoras de mortes materna e neonatal, acredita-se que a PE é originada de uma má placentação, onde a invasão trofoblástica no miométrio ocorre de forma irregular. O reconhecimento prévio de gestantes consideradas de alto risco para desenvolver PE e o seu tratamento farmacológico antes da 16ª semana gestacional poderá prevenir ou retardar o surgimento dessa patologia evitando desfechos insatisfatórios para o quadro clínico da gestante. Assim, foi realizado uma revisão de cunho integrativo na literatura de forma quantitativa e qualitativa de artigos científico, trabalhos publicados e demais conteúdos relacionados ao tema proposto através de evidências científicas disponíveis nos bancos de dados eletrônicos PubMed (biblioteca virtual em saúde) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O presente estudo tem como objetivo encontrar evidências atuais de que a utilização de ácido acetilsalicílico em baixas doses ainda no primeiro trimestre gestacional é uma terapêutica segura para gestantes consideradas de alto risco para desenvolver PE, e que contribui para que não ocorra evolução para o quadro clínico de pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: ácido acetilsalicílico; pré-eclâmpsia; gravidez de risco; prevenção da pré-eclâmpsia

ABSTRACT

Pre-eclampsia (PE) is a specific hypertensive disease of pregnancy that affects pregnant women from the 20th gestational week. That is the one of the biggest causes of maternal and neonatal deaths. PE is believed to originate from a bad placentation, which non-myometrium trophoblastic invasion occurs irregularly. Prior recognition of pregnant women considered to be at high risk for developing PE and their pharmacological treatment before the 16th gestational week can prevent or delay the onset of that pathology, avoiding unsatisfactory outcomes for the pregnant woman's clinical condition. Thus, a quantitative and qualitative review of the integrative nature of the literature of scientific articles, published works and other content related to the proposed theme was carried out through scientific evidence available in the electronic databases PubMed (virtual health library) and the Virtual Library in Health (BVS). This study aims to find current evidence that the use of acetylsalicylic acid in low doses in the first trimester of pregnancy is a safe therapy for pregnant women considered to be at high risk for developing PE, and it can also contributes to avoid the evolution to the clinical picture of pre-eclampsia.

Keywords: acetylsalicylic acid; pre-eclampsia; risk pregnancy; prevention of pre-eclampsia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Representação esquemática dos processos de ovulação, fecundação, formação do zigoto e clivagem dos blastômeros	18
Figura 2 — (A) Placentação em uma gravidez normal. (B) Placentação em uma gravidez evoluindo com pré-eclâmpsia. (C) O mecanismo molecular devido a uma má placentação na pré-eclâmpsia	25
Figura 3 — Síntese de Prostanóides	32
Figura 4 — Fluxograma para elaboração dessa monografia	36
Figura 5 — Resultados do estudo de Rolnik e colaboradores	47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 — Resultados encontrados através das plataformas de dados.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Complicações graves da pré-eclâmpsia.

Quadro 2 — Fatores que são levados em consideração na triagem combinada no pré-natal de acordo com o Projeto de Lei nº 11008/18.

Quadro 3 — Artigos incluídos.

Quadro 4 — Revisões sistemáticas com meta-análise de subgrupo com base na idade gestacional na randomização antes ou depois de 16 semanas para o desfecho pré-eclâmpsia.

Quadro 5 — Razões relatadas pelas gestantes para o não uso do ácido acetilsalicílico em baixa dose durante a gestação.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS Ácido acetilsalicílico

BPAPN Boas práticas de atenção ao parto e nascimento

COX Ciclooxygenases

DM Diabetes mellitus

DMG Diabetes mellitus gestacional

HCG gonadotrofina coriônica humana

OMS Organização Mundial de Saúde

PE Pré-eclâmpsia

PG Prostaglandina

RC Rede Cegonha

RCIU Restrição de crescimento intrauterino

RN Recém-nascido

SfLT-1 Tirosina quinase-1

SUS Sistema Único de Saúde

T4 Tiroxina

TSH Hormônio estimulador da tireoide

TX Tromboxano

USG Ultra-sonografia

UTI Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS	17
3.1 OBJETIVO GERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
4. REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	17
4.1 FISILOGIA DA GESTAÇÃO	17
4.2 COMPLICAÇÕES GERAIS DA GESTAÇÃO	20
4.2.1 A importância do acompanhamento pré-natal.....	20
4.2.2 Programa de prevenção de agravos na gestação	20
4.2.3 Taxas de morbimortalidade na gestação.....	21
4.3 DOENÇAS MAIS COMUNS NO PERÍODO GRAVÍDICO	22
4.4 INCIDÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا	24
4.5 FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا	24
4.6 FATORES QUE INFLUENCIAM NO SURGIMENTO DA PRÉ-ECLÂMPسيا 26	
4.7 CONSEQUÊNCIAS DURANTE O PERÍODO PATOGÊNICO	27
4.8 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO	30
4.9 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DE PRÉ-ECLÂMPسيا	31
4.9.1 Medidas não farmacológicas	31
4.9.2 Medidas farmacológicas	32
4.9.3 Fundamentação farmacológica	32
4.10 CONTRIBUIÇÕES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO MANEJO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS	33
5. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	34
5.1 TIPO DE PESQUISA	34
5.2 LOCAL DE PESQUISA.....	35
5.3 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	35
5.4 ANÁLISE DE DADOS	36
5.5 ASPECTOS ÉTICOS	36
5.6 RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA	37
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	37
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
8. REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A Pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gestação, é a maior responsável por altos índices de morte mobilidade materna, fetal e neonatal. Cerca de 2% a 6% das gestações são afetadas por essa afecção (STEEGERS *et al.*, 2011). Apesar de sua etiologia ser alvo de estudos há décadas, não se sabe ao certo o que acarreta essa patologia, porém, acredita-se que os principais fatores de risco são primipariedade, histórico familiar, doenças crônicas existentes, extremos na idade reprodutiva, más condições socioeconômicas, baixa escolaridade, estado nutricional inadequado e obesidade (FERREIRA *et al.*, 2010).

Nos últimos anos ocorreram significativas descobertas para a detecção dos fatores de risco para o desenvolvimento de PE e doenças hipertensivas específicas da gravidez, sua fisiopatologia ainda é uma incógnita para a sociedade cientista, com tudo, acredita-se que a má placentação e a invasão inadequada do trofoblasto nas artérias espiraladas ocorrendo significativas alterações endoteliais levando ao surgimento de casos de PE (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Entretanto, outras hipóteses para os casos de PE é a ocorrência de uma deficiência na síntese de prostaciclina, fazendo com que ocorra uma produção anormal do tromboxano, que eleva a reatividade vascular, que promove também a diminuição do fluxo plasmático renal e alterações no sistema de coagulação, diminuindo o fluxo uteroplacentário levando ao quadro de insuficiência placentária (FERREIRA *et al.*, 2017).

A pré-eclâmpsia se caracteriza pelo aparecimento de hipertensão com proteinúria e ou edema; ocorre após a 20ª semana de gestação e é predominantemente patologia da primigesta. A pré-eclâmpsia traz graves consequências para a mãe e feto durante o período patogênico, estando relacionada ao parto pré-maturo, onde os recém-nascidos (RN) de mães que foram acometidas por PE na gravidez possuem maiores chances de desenvolver afecções respiratórias e cerebrais (MOL BW *et al.*, 2016).

Assim, muitas vezes mães acometidas por essa patologia desenvolvem a eclâmpsia onde ocorre o aparecimento de convulsões em uma paciente com pré-eclâmpsia sendo uma das principais causas que levam mães a serem internadas em unidades de terapia intensiva, a paciente também pode desenvolver edema agudo pulmonar, síndrome de HELLP entre outras patologias (KEIZER JL *et al.*, 2006) (SANTOS LC *et al.*, 2004).

O rastreamento precoce de gestantes através da ultrassonografia Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação e o uso profilático de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses mínimas entre a 11^a e a 14^a semanas de gestação pode contribuir para uma drástica redução de mortes de mães e fetos (ROLNIK *et al.*, 2017).

2. PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

Uma revisão sistemática que está disponível na biblioteca de Cochrane, onde foram realizados 59 ensaios clínicos com 37.560 grávidas que possuíam risco moderado e grave para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia mostra que medicamentos com função antiplaquetários diminuí em 17% o risco de desenvolver PE (DULEY *et al.*, 2010).

Nesse contexto, estudos recentes sobre o uso profilático de aspirina em doses mínimas para a prevenção de pré-eclâmpsia durante a gravidez têm mostrado eficácia, diminuindo as chances do desenvolvimento dessa afecção em relação as grávidas que não foram submetidas a essa terapia (DULEY *et al.*, 2010) (ROLNIK *et al.*, 2017) (ASKIE *et al.*, 2007).

Em estudo randomizado realizado por Rolnik e colaboradores, publicado em agosto de 2017, observou-se que grávidas primigestas que foram rastreadas ainda no primeiro trimestre como gestantes de alto risco para pré-eclâmpsia e que tomaram doses mínimas de AAS por dia no período da 14^a semana de gestação até 36^a semana, favoreceram para uma menor incidência de casos de pré-eclâmpsia em comparação ao grupo placebo (ROLNIK *et al.*, 2017). Outros estudos relacionados ao uso do AAS em gestantes categorizadas como de alto risco para PE mostram que a eficácia terapêutica está diretamente ligada ao início da terapia de acordo com a idade gestacional, é evidente que quando o tratamento é iniciado antes da 16^a semana gestacional o risco de desenvolver pré-eclâmpsia cai 50% já pacientes que adotam a terapêutica após esse período o sucesso da terapia reduz para 20%, (GONZÁLEZ *et al.*, 2017).

Medidas não farmacológicas também podem ser adotadas para a prevenção da PE, ensaios clínicos randomizados realizados por Duley e seus colaboradores mostraram que uma dieta restritiva de sal durante a gestação também corrobora para uma queda na incidência da aparição da pré-eclâmpsia (DULEY *et al.*, 2010). Outros ensaios mostram que repouso diário de quatro a seis horas/dia para gestantes que possuem risco moderado para o desenvolvimento de PE também reduz os índices nesse grupo (MEHER. 2008).

Diante da temática proposta, evidencia-se uma problemática acerca de como o tratamento preventivo com a aspirina pode combater a pré-eclâmpsia antes da 36^a semana gestacional. Com isso, é preciso pensar em estratégias eficientes que possam contribuir para a

compreensão da terapia, oportunizando o uso de um medicamento de baixo custo que agregará os parâmetros socioeconômico das gestantes. Com tudo, como ocorre o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas manifestações clínicas e como o mecanismo da aspirina irá inibir um desfecho grave no surgimento desse quadro clínico? A adoção do uso profilático de AAS no primeiro trimestre gestacional em mulheres que foram previamente diagnosticadas com alto e médio risco de desenvolver PE é uma estratégia terapêutica eficaz e segura?

Na tentativa de prevenir a PE foram realizados diversos estudos para avaliar possíveis estratégias para reduzir a sua incidência. Atualmente, acredita-se que, doses baixas de ácido acetilsalicílico podem prevenir ou retardar a pré-eclâmpsia. O presente estudo tem como objetivo coletar informações sobre a pré-eclâmpsia e seus possíveis tratamentos voltados para o uso de doses mínimas de AAS sendo esse o medicamento que possui maior segurança na atualidade para uso com essa finalidade, trazendo qualidade de vida para as gestantes e desfechos satisfatórios sobre o quadro de PE.

3. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão de literatura demonstrando o potencial terapêutico do ácido acetilsalicílico para casos de pré-eclâmpsia em gestantes.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comprovar a eficácia do ácido acetilsalicílico
- Evidenciar se o diagnóstico prévio e o início da terapêutica no primeiro trimestre de gestação corrobora para um desfecho satisfatório do quadro clínico;
- Identificar qual o mecanismo de ação do AAS.

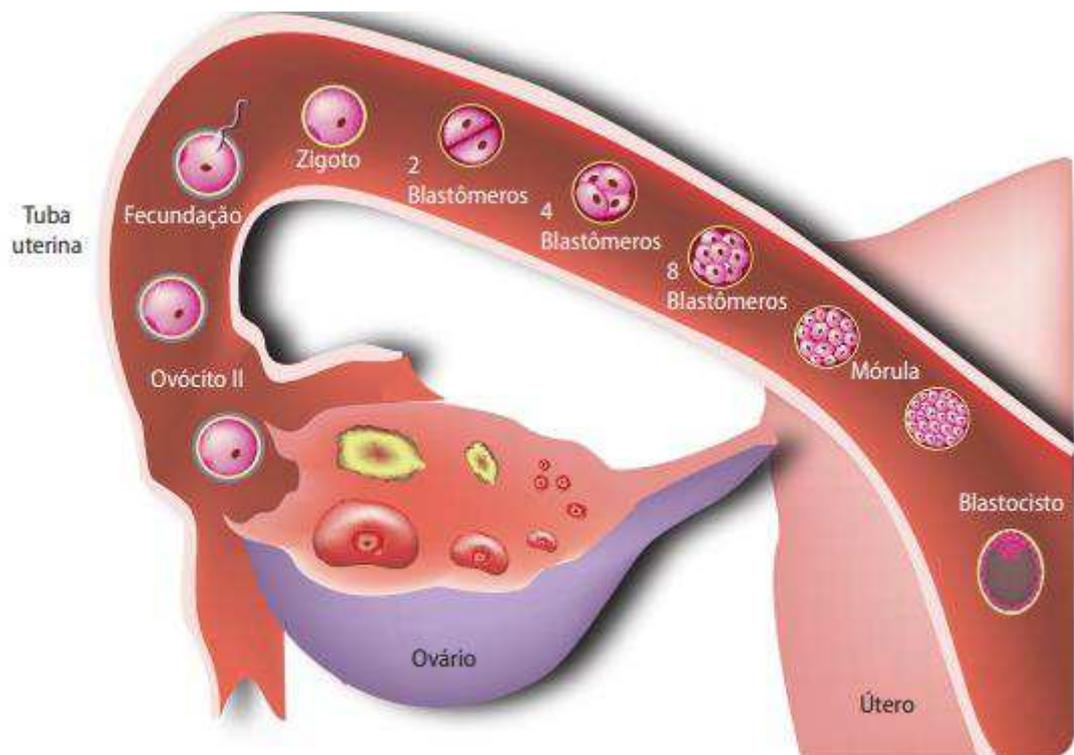
4. REFERÊNCIAL TEÓRICO

4.1 FISILOGIA DA GESTAÇÃO

A gestação é um momento único e de alegria na vida da mulher e de sua família. Na mãe ocorrem mudanças físicas e emocionais, podendo passar por oscilações nas suas emoções. Assim, faz-se necessário que a gestante possua conhecimento das suas mudanças para poder vivê-las de forma saudável, harmoniosa e prazerosa (BRASIL. 2008). Durante o período gravídico ocorrem alterações no organismo da mãe, com o objetivo de prepará-lo para as necessidades materno-fetal e do parto (REIS. 1993).

A gravidez é um episódio fisiológico onde ocorre uma série de transformações no corpo da mulher, quando o ovócito é fecundado pelo espermatozoide formando o zigoto, a introdução do zigoto na parede uterina resulta no processo de fecundação, após esse episódio ocorre a divisão celular onde acontece a diferenciação da mórula e do blastocisto (SILVA J.C. 2007). Essas divisões celulares que ocorrem durante a gestação são chamadas de zigoto e suas células são os blastômeros. Ao final dessas divisões ocorre a fase denominada de mórula do desenvolvimento embrionário, onde no centro da mórula existe um fluido uterino que se chama cavidade blastocística, que é cercada de blastômeros. Ao fim desse processo temos a formação do botão embrionário e do trofoblasto, que é uma camada de células externas (NEME, 2005) (MOREIRA C. 2014).

Figura 1. Representação esquemática dos processos de ovulação, fecundação, formação do zigoto e clivagem dos blastômeros.



Fonte: Adaptado de Red-Horse *et al.*, 2004.

A fase blastocística que acontece dentro da cavidade uterina, o blastocisto leva entre 4 a 5 dias para fixar-se na parede endometrial, dando início ao processo de nidação, onde as células trofoblásticas irão atuar sobre o embrião na fase blastocística, conseqüentemente ocorrerá a implantação do tecido troflobástico no interior do endométrio (SILVA J.C. 2007). Durante a nidação o trofoblasto vai produzir enzimas que irão quebrar e fazer digestão do

epitélio uterino fazendo com que o embrião adentre a parede do útero, formando assim os anexos embrionários: âmnio, córion, saco vitelínico, alantoide e placenta (MOREIRA C. 2014).

Os anexos embrionários são formados durante o processo de nidação que agora fazem parte da placenta, o córion é uma estrutura que auxilia na implantação do embrião no útero, auxiliando na nutrição do embrião, sendo responsável também pelo desempenho de funções hormonais (NUNES *et al.*, 2020).

O saco vitelínico ou vesícula vitelínica e o alantoide dão origem a placenta. O âmnio tem origem do epiblasto, é uma membrana que demarca a cavidade amniótica, onde o embrião está imerso no líquido amniótico, protegendo-o de possíveis choque mecânicos e da desidratação (MOREIRA C. 2014) (NUNES *et al.*, 2020).

Os trofoblastos não irão produzir estruturas embrionárias, eles darão origem a placenta estrutura em forma de disco que está ligada ao embrião através do cordão umbilical, essa estrutura teve origem através do âmnio. O cordão umbilical é composto por duas artérias e uma veia, a conexão desses vasos dar-se por meio de capilares, os quais são responsáveis pelas trocas de substâncias materno-fetal (MOREIRA C. 2014) (NUNES *et al.*, 2020).

As alterações fisiológicas que ocorrem na mulher durante a gestação são provenientes do corpo lúteo e da placentação, no segundo trimestre gestacional essas modificações dar-se pelo crescimento uterino fazendo com que ocorra modificações principalmente nos sistemas: cardiovascular, respiratório e gastrointestinal. Também ocorrem mudanças metabólicas e hematológicas (REIS. 1993).

No sistema cardiovascular ocorrem alterações no tamanho e na posição do coração, durante a gestação o útero vai aumentando seu tamanho principalmente nas semanas que antecedem o parto, o crescimento do útero faz com que ocorra a elevação do diafragma fazendo com que o miocárdio seja movido para cima e seja rodado lateralmente. O aumento do débito cardíaco é uma das principais alterações da gestação em conjunto com o aumento da frequência cardíaca (REIS. 1993).

A ação dos hormônios da gravidez em conjunto com o aumento uterino faz com que ocorra significativas modificações fisiológicas respiratórias, essas modificações têm como objetivo atender as necessidades metabólicas da mãe e do feto (REIS. 1993). No início do período gestacional observa-se um aumento no volume do nível sanguíneo materno, ao final da gestação as perdas sanguíneas advindas do parto vaginal são relativamente menores em

comparação ao parto de gêmeos e ao parto cesariano (REIS. 1993). O crescimento uterino faz com que ocorra um deslocamento do estômago modificando a união gástrica e o seu ângulo, prejudicando a ação do esfíncter esofágico. (REIS. 1993).

4.2 COMPLICAÇÕES GERAIS DA GESTAÇÃO

4.2.1 A importância do acompanhamento pré-natal

Atualmente no Brasil as taxas de morbimortalidade materna e neonatal permanecem altas, assim, o acompanhamento pré-natal se faz importante para reduzir esses índices e promover uma melhora na qualidade de vida da gestante durante o período gestacional e no pós-parto (OLIVEIRA E.C. *et al.*, 2016). Cabral e colaboradores (2005) definem que a assistência pré-natal como o acolher da mulher desde o início da gestação para que seja garantido o nascimento saudável e o bem-estar da mãe e do bebê.

A atenção pré-natal e puerperal humanizada e qualificada se dá pela utilização de condutas acolhedoras e sem intervenções desnecessárias; o fácil acesso a serviços de saúde com qualidade integrando todos os níveis da atenção; promoção prevenção e assistência à saúde da mãe e do recém-nascido (RN), desde o atendimento básico ambulatorial ao atendimento hospitalar de alto risco (BRASIL. 2005).

O Ministério da Saúde preconiza que a grávida tenha pelo menos seis consultas pré-natais ao decorrer da gestação, uma no primeiro trimestre, duas no segundo trimestre e três no terceiro trimestre (BRASIL. 2005). É importante que durante o período gestacional a mulher receba assistência de uma equipe multidisciplinar de saúde, onde o médico obstetra em conjunto com o enfermeiro, nutricionista, psicólogo e farmacêutico possuam papel importante para identificar os sinais e sintomas que surgirem, podendo prestar cuidados imediatos a gestante evitando maiores agravos (LIMA; PAIVA; AMORIM. 2010).

O principal dever dos profissionais envolvidos no atendimento pré-natal é a escuta atenta das gestantes, transmitindo-lhes confiança e apoio, assim demonstrando autonomia para conduzir a gestação e o parto. Pois o principal intuito da assistência pré-natal de qualidade é o acolhimento da mulher desde o início da gestação, identificando também de forma precoce e adequada aquelas pacientes que possuem maiores probabilidades de desenvolver complicações gestacionais (SPINDOLA; PENNA; PROGIANT. 2006).

4.2.2 Programa de prevenção de agravos na gestação

No ano de 2011 o Ministério da Saúde criou a Rede Cegonha (RC), que tem como principal objetivo reduzir as taxas de morbimortalidade materno-infantil e aumentar o acesso das gestantes aos serviços de saúde com acolhimento e resolutividade com objetivo de direito

a reprodução e na atenção integral qualificada e humanizada no período gravídico, parto e puerpério; e garante ao bebê um parto seguro e atenção integral desde o nascimento até os 24 meses (BRASIL. 2013).

Desde o surgimento do Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento, da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher e do Pacto Nacional pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal, ações em saúde vêm sendo direcionadas a esses grupos populacionais de forma mais sistemática no SUS, como parte dos esforços intergovernamentais para redução dos indicadores de morbimortalidade materno e infantil (BRASIL. 2011).

A RC tem como objetivo melhorias no acesso e na qualidade da assistência à mulher e ao neonato, vinculando a gestante à unidade de referência para o parto, o transporte seguro da mesma, a implementação de práticas humanizadas no parto e nascimento, incluindo o direito a um acompanhante de livre escolha da gestante durante o parto. As ações estão inseridas em quatro componentes (BRASIL. 2011).

A incorporação das boas práticas de atenção ao parto e nascimento (BPAPN) pelas equipes de cuidado é, sem dúvida, uma das ações com maior impacto na redução da morbimortalidade materna e neonatal. As BPAPN é uma das mais importantes contribuições da RC, onde viabiliza um parto e nascimento mais humanizado levando em consideração a segurança da mãe e do filho desde o pré-natal, passando pelo parto, nascimento e puerpério, e acima de tudo respeitando as vontades da mulher (BRASIL. 2011).

4.2.3 Taxas de morbimortalidade na gestação

Todos os dias morrem cerca de 830 mulheres por complicações na gravidez ou no parto, no mundo. Quase todas essas mortes poderiam ter sido evitadas no cuidado básico. Essa taxa tem maior incidência em países subdesenvolvidos, em alguns países, as reduções anuais de mortalidade materna entre 2000 e 2010 foram superiores a 5,5% (OPAS. 2018).

As complicações que mais causam mortes maternas ocorrem durante ou depois da gestação, onde essas complicações se desenvolvem durante a gravidez e na sua maioria poderia ter sido evitada ou tratada. As principais complicações, que representam quase 75% de todas as mortes maternas, são: Hipertensão (pré-eclâmpsia e eclâmpsia); Hemorragias graves (principalmente após o parto); Infecções (normalmente depois do parto); Complicações no parto; Abortos inseguros. A saúde da mãe e do recém-nascido estão relacionadas (OPAS. 2018).

A estimativa é que no ano de 2015 morreram aproximadamente 2,7 milhões de recém-nascidos e 2,6 milhões de natimortos. Com isso é notório importância de que as mulheres no período gravídico e todos os partos sejam assistidos por profissionais de saúde qualificados,

uma vez que o diagnóstico precoce e o tratamento apropriado podem fazer a diferença entre a vida e a morte da mãe e do bebê (OPAS. 2018).

4.3 DOENÇAS MAIS COMUNS NO PERÍODO GRAVÍDICO

No período gestacional ocorrem significativas alterações que modificam a função tireoidiana (RIVKEES. 2011). Durante o primeiro trimestre da gravidez, o hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) encontra-se em elevadas concentrações. O pico do aumento do hCG ocorre entre 8^a e a 14^a semana de gestação, isso ocorre devido a inibição do eixo hipotálamo-hipófise que entra em cruzamento com o receptor de TSH e promove o aumento temporário do hormônio T4 livre (ALEXANDER *et al.*, 2017).

Na maioria das gestações esse efeito estimulante do hCG sobre a tireoide não é detectável e possui curta duração (GRUN *et al.*, 1997). Parkers e colaboradores (2012) afirmam em estudo que o hipertireoidismo não controlado ou mal controlado está associado a altas taxas de quadros de pré-eclâmpsia. Por esses motivos a função da tireoide deve ser avaliada com frequência durante a gravidez, a interpretação dos exames laboratoriais de mulheres grávidas diferem de mulheres não grávidas, já que o hCG estimula o hormônio tireoidiano diminuindo as concentrações do hormônio estimulador da tireoide (TSH) da mãe em especial no primeiro trimestre (ALEXANDER *et al.*, 2017).

Durante a gravidez a anemia diminui a resistência da mulher a infecções, aumenta as chances de parto pré-maturo, eleva as taxas de hemorragia e de mortalidade da mãe, a deficiência de ferro e a anemia ferropriva que não são tratadas no terceiro trimestre da gestação corroboram para a repetição do quadro clínico no pós-parto (MILMAN *et al.*, 2011). Na genitora a deficiência férrica e a anemia estão associadas a instabilidade emocional, reduz os níveis cognitivos e as habilidades físicas também são diminuídas (MONTENEGRO *et al.*, 2015). Já no feto e no recém-nascido a deficiência desse elemento que é importante para o desenvolvimento do cérebro pode causar danos severos e permanentes comprometendo as habilidades cognitivas (MONTENEGRO *et al.*, 2015).

Quando está associada a gravidez a diabetes mellitus (DM), pode ser classificada como gestacional (DMG) quando diagnosticada durante a gestação ou pré-gestacional que ocorre quando a mulher já possui diagnóstico prévio (BRASIL. 2012). Durante a gravidez a mulher apresenta um estado de resistência à insulina, condição que aliada as mudanças dos mecanismos de controle glicêmico devido ao consumo de glicose pelo embrião ou feto, pode favorecer para que ocorra alterações glicêmicas corroborando para o desenvolvimento de DMG (ABI-ABIB *et al.*, 2014).

Seguindo as orientações da Associação Americana de Diabetes (ADA), o protocolo utilizado para a confirmação da DMG é o exame laboratorial de Teste Oral de Tolerância à Glicose, realizado entre a 24^a e 28^a semana gestacional onde a mulher recebe uma sobrecarga de 100g de glicose dividido em três doses durante três horas, quando a gestante apresenta valores entre 140mg/dl e 199mg/dl o diagnóstico é de que a mulher está mais propensa a desenvolver DM do tipo já quando o resultado é igual ou superior a 200mg/dl é estabelecido o resultado de diabetes (SULLIVAN *et al.*, 2011).

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria *Treponema pallidum*, pode ser adquirida durante o ato sexual sem preservativo ou congênita onde passa da placenta para o feto ou durante o parto, também pode ser transmitida por via indireta (AVELLEIRA JCR; BOTTINO G. 2006). Na última década, o Brasil, teve um aumento nas notificações de casos de sífilis em gestantes com prevalência de 1,6%. A região Sudeste possui a maior taxa de notificação de sífilis congênita (BRASIL. 2017). Durante a gravidez essa infecção pode apresentar graves consequências para o feto, como aborto, parto pré-termo, manifestações congênitas ou morte do recém-nascido (BRASIL. 2015).

A hipertensão arterial é um problema de saúde pública onde mais de 17 milhões de brasileiros são afetados, é uma doença crônica que possui diversos fatores de riscos e que pode acarretar o surgimento de doenças cardiovasculares (SANTOS MJ; CAPOBIANCO MP. 2019). A hipertensão quando apresentada na gravidez é considerada a principal complicação do período gestacional e também a maior causadora de mortes maternas, sendo considerada um fator de risco que acarreta o nascimento pré-maturo de neonatos (LOPES *et al.*, 2013).

De acordo com o Ministério da Saúde os principais fatores de riscos para o desenvolvimento de hipertensão na gravidez são as características individuais da mulher, más condições socioeconômicas, antecedentes obstétricos e intercorrências clínicas que pode afetar a saúde da mãe e do filho (BRASIL. 2012). A hipertensão crônica precede a gravidez e pode ou não ser descoberta antes da concepção, podendo ser de dois tipos. Hipertensão crônica leve: pressão sistólica em até 179 mm Hg e diastólica em até 109 mm Hg. Hipertensão crônica grave: pressão sistólica maior ou igual a 180 mm Hg ou diastólica a 110 mm Hg. Já a hipertensão gestacional é uma hipertensão transitória onde 12 semanas pós-parto ela tende a se normalizar. Para diagnóstico da mesma é necessário que a paciente apresente pressão sistólica ≥ 140 ou diastólica ≥ 90 mm Hg; não apresente quadro clínico de proteinúria e sejam descartados os quadros de eclampsia e pré-eclâmpsia (SANTOS MJ; CAPOBIANCO MP. 2019).

4.4 INCIDÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Afecções hipertensivas durante o período gestacional reflete uma das principais causas de morbimortalidade materna e de recém-nascidos no mundo e ocorrem em 6 a 8% das gestações (STEEGERS *et al.*, 2010). A pré-eclâmpsia representa cerca de 70 a 80 mil mortes maternas por ano sendo a segunda maior causa de mortalidade materna, com quase 99% dos casos sendo registrados em países subdesenvolvidos (HUTECHEON *et al.*, 2011).

Diversos fatores levam a incidência de PE nas mulheres grávidas, um dos principais são as condições socioeconômicas do país em que a gestante reside, países desenvolvidos como a Suécia e os Estados Unidos da América apresentam taxas de PE de 1,5% e 3,8% respectivamente, já em países africanos essa taxa chega a ser acima de 10% (BODNAR *et al.*, 2007).

Dados registrados no DATASUS em 2008 mostram que no Brasil eram registradas pelo menos três mortes de gestantes por dia vítimas de complicações causadas por PE (BRASIL. 2008). Estudo realizado na cidade de Natal, capital do Rio Grande do Norte, revelou que a doença hipertensiva da gravidez ocorria em 17% das gestações e 13,8% dessas doenças hipertensivas eram PE (DANTAS *et al.*, 2013).

Outro estudo realizado por pesquisadores brasileiros mostrou que, áreas desenvolvidas no país como o Sul e Sudeste a prevalência de PE foi menor, em torno de 0,2% com incidência de morte materna de 0,8%, já em áreas menos favorecidas como Norte e Nordeste os índices de casos de PE chegaram a 8,1% e óbitos maternos chegaram a 22,0% (GIORDANO *et al.*, 2014).

4.5 FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpsia se caracteriza por ser uma doença sistêmica causadora de uma resposta inflamatória intensa, lesão no endotélio, agregação plaquetária, ativa o sistema de coagulação e aumenta a resistência vascular (BORZYCHOWSKI *et al.*, 2006). Durante o processo de placentação no primeiro trimestre da gravidez ocorrem os processos de substituição da camada muscular pelas células do trofoblasto atingindo a porção intra-miometrial do vaso e a quebra da tolerância imunológica onde ocorrendo a remodelação das arteríolas espiraladas, nas mulheres pré-dispostas a ter PE ocorre uma deficiência nessa remodelação fazendo com que ocorra uma falha na invasão troflobástica e uma má adaptação placentária (OLIVEIRA L.G. *et al.*, 2010).

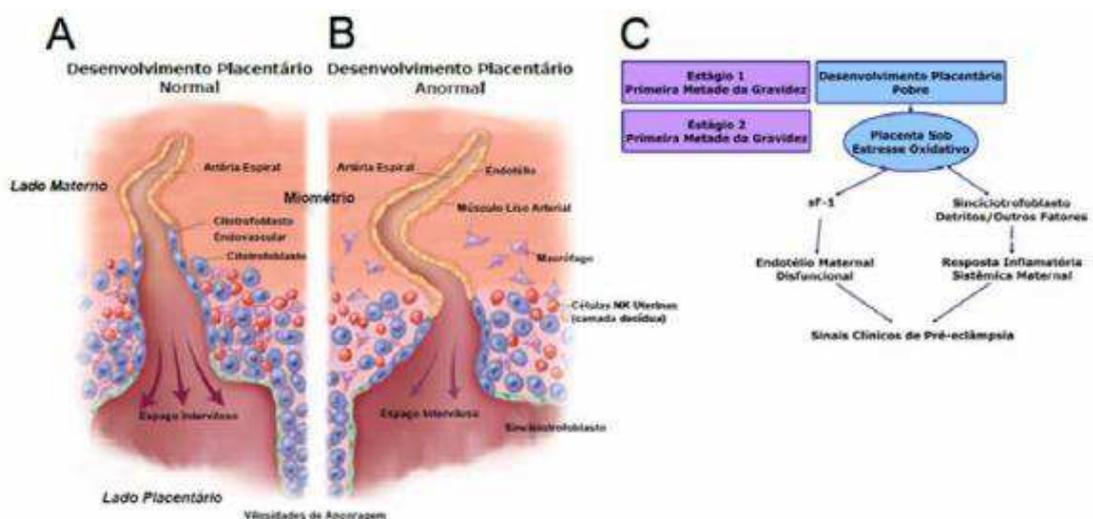
A má adaptação placentária irá fazer com que ocorra lesões no endotélio materno que secretam fatores de ativação do endotélio vascular na corrente sanguínea da mãe, causando a pré-eclâmpsia (SOUZA *et al.*, 2006). Como resultado dessa má placentação, conseqüentemente

ocorre a formação de vasos sanguíneos de alta resistência reduzindo o fluxo vascular e levando a hipóxia, as substâncias pró-inflamatórias que são liberadas causando lesão nas células endoteliais, ocorrendo a agregação plaquetária e alterações na síntese de prostaglandinas (PG) e aumento na ação do tromboxano (TX) (CAMPOS. 2015). Essas manifestações sistêmicas podem acarretar danos graves em vários órgãos, como: rins cérebro e fígado (REZENDE *et al.*, 2016).

A pré-eclâmpsia é uma doença sistêmicas que possui diferentes graus de gravidade, podendo ser precoce onde ocorre antes da 34ª semana gestacional e possui maiores consequências materno e fetal, ou também pode ter seu surgimento tardio onde não ocorre grande comprometimento do feto (STEEGERS EA *et al.*, 2010).

O nível de proteinúria relacionado a hipertensão arterial (HA) está relacionado diretamente ao prognóstico materno de PE e ao maior risco de desenvolver complicações, como eclâmpsia e síndrome HELLP (HOLT JL *et al.*, 2007). Ocorrem algumas manifestações clínicas na PE onde sua maioria são inespecíficas, onde surgem sinais que podem indiciar essa afecção, esses sinais observados são o surgimento de edema, principalmente na face ao redor dos olhos e nas mãos, náuseas e vômitos, ganho de peso em excesso, alterações visuais e cefaleia, sendo que o surgimento da sintomatologia no decorrer da gestação e magnitude do quadro materno-fetal são variáveis (FERREIRA SS *et al.*, 2017).

Figura 2. (A) Placentação em uma gravidez normal. (B) Placentação em uma gravidez evoluindo com pré-eclâmpsia. (C) O mecanismo molecular devido a uma má placentação na pré-eclâmpsia.



Fonte: Redman; Sargent., 2005.

4.6 FATORES QUE INFLUENCIAM NO SURGIMENTO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Apesar de ter sua fisiopatologia desconhecida, existem alguns fatores que incluem as mulheres no grupo de risco para o desenvolvimento de PE, que são: primipariedade, estado nutricional inadequado, extremos de idade reprodutiva, doenças crônicas e histórico familiar, obesidade, baixa escolaridade, etnia e más condições socioeconômicas (FERREIRA M *et al.*, 2010).

No que se diz respeito a influência da Etnia como fator que influencia no surgimento da PE, estudos mostram que mulheres afrodescendentes possuem maior predisposição a desenvolver hipertensão arterial crônica e também restrição no crescimento intrauterino (CHAPPELL LC *et al.*, 2008). A hipertensão arterial crônica e a o fato de a mulher preta está em sua primeira gestação estão associados ao aumento de chances do desenvolvimento de PE nessa população (AMARAL; PERAÇOLI. 2012).

Outro fator que influencia no surgimento de PE é mulheres que possuem na família casos de PE em parentes de primeiro grau tem maior probabilidade de desenvolver essa morbidade (CARR DB *et al.*, 2008). Foram realizados estudos genéticos onde foram identificados locis em cromossomos diferentes que sugerem que a PE é um distúrbio multigênico onde foram identificados genes que estariam diretamente relacionados com o processo de má decidualização e inadequada placentação no primeiro trimestre de gravidez (ZAFARMAND MH *et al.*, 2008).

Também foram identificados genes que estão relacionados a regulação do sistema renina-angiotensina e a produção de óxido nítrico endotelial, que conseqüentemente estão ligados ao desenvolvimento e agravos da pré-eclâmpسيا (ZAFARMAND MH *et al.*, 2008).

Já no que se sabe a respeito do tabagismo existe uma associação inversa, estudos mostram que existem informações que ocorre uma diminuição de casos de PE de até 30% em gestantes fumantes, em contrapartida, tabagistas que desenvolvem essa patologia apresentam complicações perinatais como restrição do crescimento intrauterino, descolamento prematura de placenta, prematuridade e o bebê apresenta baixo peso ao nascer (WIKSTROM AK *et al.*, 2010).

Ainda de acordo com Wikstrom e colaboradores (2010), mães fumantes que deixam o hábito no começo da gravidez não iram reduzir o risco de desenvolver a doença, em contraparte as que permanecem fumando durante a gestação ou deixam o tabagismo nas últimas semanas de gravidez ficam protegidas.

As hipóteses para que ocorra tal evento discordantes entre essas duas morbidades se dá devido a hipotensão causada por toxinas de tiocianato que alteram os níveis vasculares materno, ocorre também a inibição do tromboxano e de fatores antiangiogênese. Contudo, apesar de tal “benefício” não justifica a maior incidência na restrição do crescimento fetal (ENGEL SM et al. 2009) (NESS RB *et al.*, 2008).

4.7 CONSEQUÊNCIAS DURANTE O PERÍODO PATOGÊNICO

A pré-eclâmpsia traz graves consequências para a mãe e para o feto estando associada diretamente ao parto espontâneo, pré-termo ou iatrogênico, relacionando-se também ao nascimento de bebês pequenos para sua idade gestacional. Recém-nascidos de parto prematuro onde as mães foram acometidas com PE possuem maiores chances de desenvolver displasia bronco pulmonar e paralisia cerebral (MOL BW *et al.*, 2016).

Os riscos para a saúde da mãe e do RN acometidos por PE não estão presentes apenas na gestação, pode ocorrer o aparecimento de alterações mais cedo em suas vidas, como síndromes metabólicas, doenças cardiovasculares e hipertensão sistêmica (WU CS *et al.*, 2009). A PE é uma das principais causas que levam mães a serem internadas em unidades de terapia intensiva obstétrica, isso se dá pelo motivo de muitas as pacientes acometidas por essa patologia evoluir a PE para casos graves de eclampsia, desenvolver edema agudo pulmonar, síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes e Low Platelet*), apresentar casos de acidente vascular encefálico e oligúria que pode evoluir para um quadro de insuficiência renal (KEIZER JL *et al.*, 2006) (SANTOS LC *et al.*, 2004)

Quadro 1. Complicações graves da pré-eclâmpsia.

SISTEMA AFETADO	CONDIÇÕES ADVERSAS	CONDIÇÕES QUE AGRAVAM O QUADRO DE PE E INDICAM INTERRUPTÃO DA GESTAÇÃO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	Cefaleia intensa; complicações oculares	Eclâmpsia; Síndrome de encefalopatia posterior reversível; Cegueira cortical; Descolamento de retina; escala de Glasgow < 13; Ataque isquêmico transitório; Acidente vascular encefálico.
CARDIORESPIRATÓRIO	Dor torácica; Dispneia com saturação O ² < 97%	Hipertensão grave não controlada; saturação de oxigênio < 90%, com necessidade de oxigênio P50% por > 1 hora, intubação com suporte de drogas vasoativas; edemas pulmonares; isquemia do miocárdio ou infarto;
HEMATOLÓGICO	Leucocitose; Plaquetopenia; INR e TTPA elevados	Plaquetas < 50.000/dl*; Necessidade de transfusão de hemoderivados.
RENAL	Creatinina e ácido úrico alterados.	IRA (creatinina > 1,5 mg/dl sem doença renal previa; Necessidade de fazer hemodialise (sem IRC previa).
HEPÁTICO	Náuseas e vômitos; Dores epigástricas; Alterações nos níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubina;	Disfunção hepática; Ruptura hepática ou hematoma hepático.

	Albumina plasmática baixa.	
FETO-PLACENTÁRIO	Cardiotocografia não reativa; Diminuição do volume do líquido amniótico; Restrição no crescimento intrauterino; Doppler da artéria umbilical com fluxo diastólico ausente ou reverso	Comprometimento da vida materna ou fetal.

Notas: INR - Tempo de protrombina; TTPA -Tempo de tromboplastina parcial ativada; AST - Transaminase glutâmico-oxalacética; ALT - Alanina Aminotransferase; LDH - Lactato desidrogenase.

Fonte: Adaptado de Magee *et al.*, 2014.

4.8 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A busca por métodos que possam auxiliar no rastreio e diagnóstico da PE e o uso de profilaxia para o tratamento foi o foco de pesquisadores nas últimas 4 décadas (KAHHALE S *et al.*, 2018). A complexidade da fisiopatologia que a pré-eclâmpsia possui faz com que existam dificuldades em determinar modelos que possuam eficácia para o prognóstico dessa patologia, atualmente pesquisadores utilizam a ultrassonografia (USG) Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação para associar as alterações das arteríolas espiraladas como consequência da má disfunção trofoblástica dosando os fatores que são produzidos pela placenta e jogados na circulação da mãe (FEBRASGO, 2016).

Satomura incorporou o efeito Doppler aos equipamentos utilizados para ultrassonografia, permitindo assim que Fitzgerald e Drumm fossem os pioneiros no estudo não invasivo da circulação materno-fetal (COSTA *et al.*, 2006). Com a gestação ocorre várias modificações na circulação sanguínea uteroplacentária, essas modificações morfofisiológicas do sistema vascular uterino podem ser vistas através do Doppler colorido e pulsátil, que auxilia no rastreio da pré-eclâmpsia, parto pré-termo, restrição do crescimento intrauterino e deslocamento prematuro da placenta. A utilização desse método permite a observação de anomalias na onda de velocidade de fluxo das artérias uterinas (COSTA *et al.*, 2006).

Estudos mostram que o uso do Doppler no primeiro trimestre de gestação possui uma sensibilidade entre 50% e 90% em gestantes que podem vir a desenvolver de forma precoce, ou seja, depois da 34ª semana gestacional, esse método não é considerado para diagnóstico da forma tardia (VELAUTHAR L *et al.*, 2014).

Pesquisadores adeptos ao uso da Dopplervelocimetria das artérias uterinas para o rastreio de PE nas primeiras semanas de gestação, procuram melhorar a sensibilidade do método através de biomarcadores: PAPP-A (proteína plasmática A associada a gestação), PLGF (fator de crescimento placentário), PP13 (proteína plasmática 13) s-endoglobina, inibina A, activina A, PTX3 e P-selectina, porém em contrapartida, esse método deixa o rastreamento através do Doppler mais caro, o que culminará em uma redução da rastreabilidade da PE já que quase 99% dos casos de morte da mãe e do feto ocorrem em países subdesenvolvidos (ANDERSON *et al.*, 2012).

A Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) publicou no ano de 2018 um guia médico onde o exame de triagem combinada para PE deverá

ser realizado no primeiro trimestre de gestacional até a 13^a semana e 6 dias de gestação. Com base em estudos esse guia indica que o histórico materno e a associação de marcadores permitem o diagnóstico de pré-eclâmpsia com mais segurança e precisão. Com os resultados do Doppler com o auxílio do software disponíveis no mercado pode-se calcular os riscos para o desenvolvimento de PE (SOTIRIADIS A *et al.*, 2018).

4.9 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DE PRÉ-ECLÂMPسيا

4.9.1 Medidas não farmacológicas

Nas últimas décadas pesquisadores buscam por terapêuticas alternativas para a prevenção da pré-eclâmpsia. Revisões sistemáticas da biblioteca de Cochrane consideraram resultados onde a suplementação de cálcio, magnésio, ingestão de proteínas e sal, precursores de prostaglandinas (óleo de peixe), vitaminas oxidantes C e E, poderiam auxiliar em uma terapêutica não farmacológica, porém, nenhum dos resultados mostraram benefícios reais na intervenção (KAHHALEL S *et al.*, 2018).

A eficácia de medidas profiláticas da PE permanece em conflito. Contudo, evidências atuais mostram que o uso do ácido acetilsalicílico em mini doses apresentam eficácia, sobretudo em gestantes de alto risco, o *National Institute for Health Research* preconiza o a suplementação de cálcio em grávidas que apresentam alto risco para desenvolver PE ou gestantes que possuem deficiência desse elemento junto com o repouso regular (MEADS CA *et al.*, 2008).

Dois grandes ensaios clínicos realizados pela OMS mostram resultados divergentes sobre a suplementação de cálcio em gestantes, o primeiro ensaio realizado com 708 grávidas com idade gestacional igual ou inferior a 20 semanas, onde as gestantes ingeriram 1,5g de cálcio ou placebo, no resultado não foi observado diferenças significativas na suplementação de cálcio para prevenção de PE, em outro ensaio clínico realizado pela OMS que envolveu 8.325 gestantes que possuíam dieta pobre em cálcio e que receberam 1,5g/dia de suplementação do mesmo, ocorreu uma redução significativa nas taxas de hipertensão gestacional grave e eclâmpsia (HOFMEYR GJ *et al.*, 2008) (VILLAR J *et al.*, 2006).

Estudos realizados com gestantes entre 28^a e 32^a semanas gestacionais que possuíam risco moderado para desenvolver PE mostraram que o repouso de 4 a 6 horas/dia reduz significativamente o surgimento de pré-eclâmpsia nessas mulheres. Também foi constatado um ensaio onde repouso de 30 minutos/dia junto com a suplementação nutricional reduz os riscos

de PE, sendo recomendado para gestantes que possuem risco aumentado para PE (MEHER S; DULEY L. 2008).

4.9.2 Medidas farmacológicas

Apesar de nos dias atuais sua fisiopatologia ainda ser um enigma, estudos relacionados ao uso do AAS com baixas doses em gestantes que foram classificadas com alto risco para desenvolver PE mostram eficácia na terapêutica onde o início da terapia nas primeiras semanas gestacionais está diretamente ligado a eficácia terapêutica (GONZÁLEZ *et al.*, 2017) (ROLNIK *et al.*, 2017).

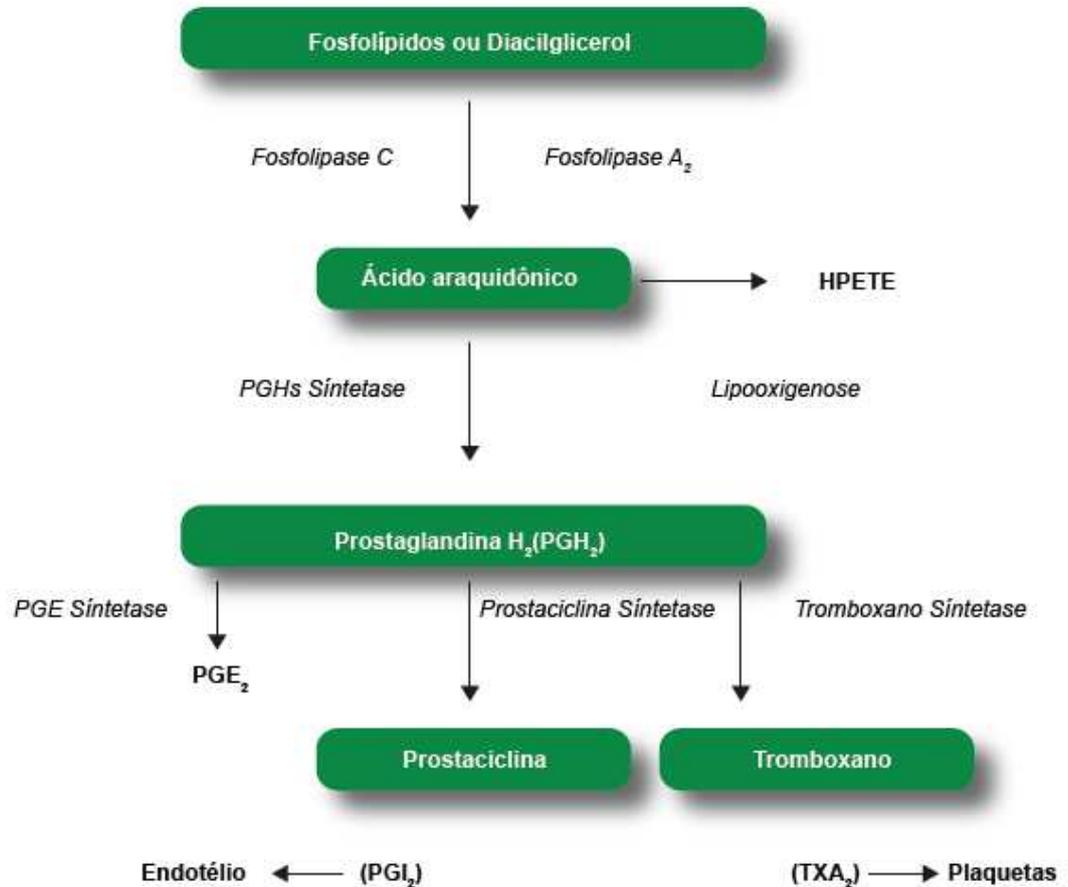
No Brasil, a terapêutica proposta pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) é a administração profilática de baixas doses (50g – 150g/dia) de AAS próximo ao horário de dormir, sendo iniciada antes da 16^a semana de gestação e tendo sua suspensão após a 36^a semana gestacional, apesar de que essa terapêutica pode ser mantida até o parto a suspensão após as 36^a semanas pode evitar potenciais riscos de aumento no sangramento durante o parto (FEBRASGO. 2016).

4.9.3 Fundamentação farmacológica

Na década de 1980 foi descoberto que o metabolismo do ácido araquidônico possuía um importante papel na patogênese da pré-eclâmpsia (RUANO; FONTES; ZUGAIB. 2005). Apesar de existir inúmeras teorias sobre o que causa a PE na mulher, acredita-se que, existe um déficit na produção de prostaciclina que é um importante vasodilatador e ocorre também uma superprodução de tromboxano que possui papel vasoconstritor que é produzida na agregação plaquetária (FERREIRA SS *et al.*, 2017).

Os prostanóides são derivadas do ácido araquidônico, são produzidas em todas as células do corpo humano e possuem várias ações biológicas exercendo papel de hormônios locais. As prostaciclina e o tromboxano atuam no endotélio e são derivados do ácido araquidônico (CAMPOS. 2015). O uso profilático do ácido acetilsalicílico em baixas doses é justificado por causa do seu mecanismo de ação, por ser um anti-agregante plaquetário atua na vasoconstrição inibindo o TX, e por ser administrado em baixas doses não interfere na produção de prostaciclina (CAMPOS. 2015).

Figura 3. Síntese de prostanóides.



Fonte: Campos A. 2015.

4.10 CONTRIBUIÇÕES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO MANEJO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS

Casos de pré-eclâmpsia requer cuidados variáveis dependente do quadro clínico e sua gravidade e da idade gestacional. Mulheres que possuem risco para o desenvolvimento de PE terá que ser acompanhada pelo pré-natal de risco (BRASIL. 2016). Durante o pré-natal o profissional da saúde que faz o acompanhamento gestacional ao notar que a mulher está ganhando peso muito rápido, apresenta edema facial e outros sintomas de PE, o profissional deve solicitar exames para detectar o nível de proteinúria e monitoração constante da pressão arterial (BRASIL. 2012).

No Art.1º do Projeto de Lei número 11008/18 da deputada Mariana Carvalho, prevê que toda gestante que faça pré-natal pelo SUS terá direito a todos os exames pré-natais, inclusive uma triagem combinada com o propósito de detectar a pré-eclâmpsia precocemente, garantindo o monitoramento e tratamento profilático para a gestante. O Art.3º garante que essa triagem seja feita ainda no primeiro trimestre gestacional, preferencialmente até a 14ª semana, onde será levado em consideração os seguintes pontos

Quadro 2. Fatores que são levados em consideração na triagem combinada no pré-natal de acordo com o Projeto de Lei nº 11008/18

Histórico médico da gestante;
Pressão arterial sanguínea média (PAM);
Ultrassom (Doppler): índice placentário da artéria uterina (IPAU);
Exame de sangue para pesquisa de fator de crescimento placentário (PIGF);
Cálculo de risco.

Fonte: Adaptado de Projeto de Lei nº 11008/18. Câmara Dos Deputados, 2018.

Já no Art.4º a mulher grávida que mostrar alto risco para PE terá direito ao monitoramento gestacional e ao tratamento adequado até a 16ª semana gestacional. O diagnóstico precoce de PE reduz internações e UTI neonatal/gestante, proporcionando uma redução de custos ao governo, proporcionando uma qualidade de vida as mães e aos recém-nascidos, diminuindo os óbitos maternos e neonatais (CÂMARA DOS DEPUTADOS. 2018).

O Ministério da Saúde preconiza que mesmo em casos leves de PE a gestantes sejam hospitalizadas para uma melhor avaliação inicial das condições maternas e fetais, as mulheres diagnosticadas com PE devem manter uma dieta restritiva de sal e repouso relativo (BRASIL. 2012).

5. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

5.1 TIPO DE PESQUISA

A presente pesquisa trata-se de uma revisão literária de cunho integrativa, que analisou métodos e dados da literatura empírica e teórica. Logo, a revisão literária teve o objetivo reunir aspectos e fatos que comprovaram a eficácia e os conhecimentos diversos da temática proposta.

De acordo com Mendes e colaboradores, a revisão integrativa segue seis etapas criteriosas para a sua elaboração (MENDES *et al.*, 2008). A primeira etapa teve como objetivo a identificação do tema e a seleção dos objetivos para a elaboração da pesquisa. A princípio foi proposta uma problemática, onde ocorreu a elaboração de duas questões base que norteou a pesquisa mostrando a importância do tema abordado. Na segunda etapa foram estabelecidos critérios para a inclusão e exclusão e teve a internet como meio para selecionar os estudos.

Terceira etapa possuiu o objetivo de definir informações que agregaram ao estudo selecionando e categorizando os artigos. Em seguida, foram colhidos os dados nos estudos selecionados, validando a confiabilidade das revisões. Na quarta ocorreu a análise crítica e

minuciosa dos artigos selecionados, onde foram observados a metodologia, o embase teórico e a homogeneidade dos dados encontrados.

Durante a quinta etapa houve a análise das discussões, dos resultados e a interpretação desses, evidenciando uma possível solução para a problemática abordada. Na sexta e última etapa, foi apresentada a elaboração da síntese e das evidências contidas na literatura. O trabalho foi elaborado por métodos qualitativos onde os conteúdos encontrados nas referências bibliográficas tiveram suma importância para sua elaboração. E também por métodos quantitativos onde as pesquisas encontradas combinadas com os dados colhidos de acordo com o objetivo do presente trabalho validaram a confiabilidade das revisões.

5.2 LOCAL DE PESQUISA

O local de pesquisa foram os bancos de dados eletrônicos onde foram extraídas as referências: o PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

5.3 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

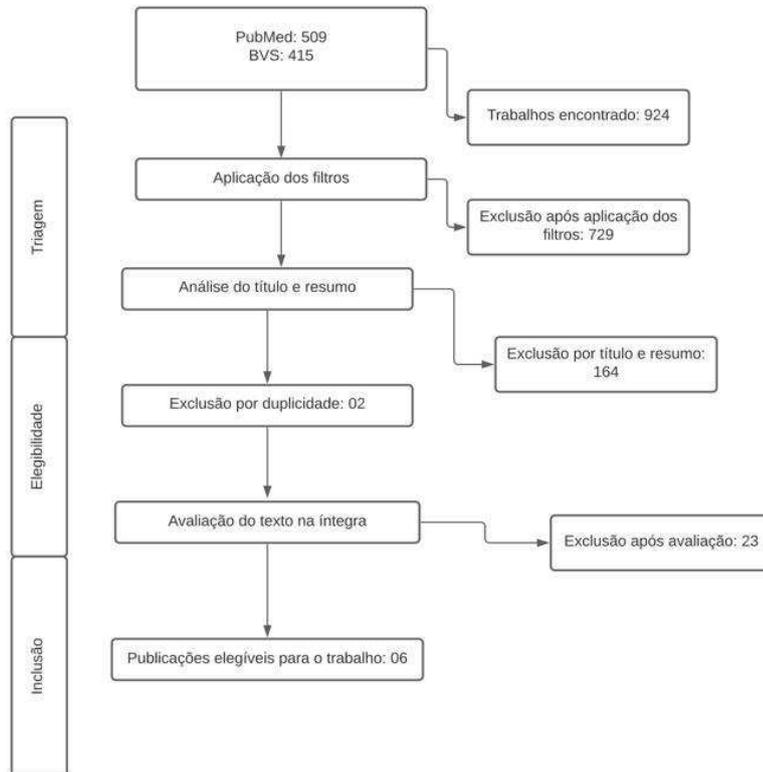
Os dados foram coletados utilizando as palavras-chaves ácido acetilsalicílico e prevenção da pré-eclâmpsia nos idiomas inglês e português, foram pesquisados juntamente com o comando booleano AND, assim foi formada duas combinações para as buscas, sendo elas a combinação acetylsalicylic acid AND prevention of pre-eclampsia e ácido acetilsalicílico AND prevenção da pré-eclâmpsia. Os filtros utilizados para pesquisa foram delimitação temporal entre os anos de 2017 e 2021, os idiomas inglês e português, sendo os tipos de obras selecionados ensaios clínicos podendo ser randomizados ou não, e os protocolos utilizados nos ensaios clínicos, estudos de meta análise e revisões de literatura sistemática, para essa pré-seleção os trabalhos devem estar completos e disponíveis na íntegra.

Na pré-seleção foram escolhidos artigos que possuem em seu título termos associados a pré-eclâmpsia e ácido acetilsalicílico e que em seu resumo ele abordasse a utilização do AAS para tratamento de mulheres que possuem risco de desenvolver quadros de pré-eclâmpsia e sua efetividade terapêutica. Com isso, os trabalhos que atenderam a esses critérios foram pré-selecionados e submetidos a uma minuciosa análise textual e metodológica para então serem selecionados.

Os critérios de exclusão utilizados foram obras que não estejam nas línguas portuguesa ou inglesa. Ano de publicação fora do delimitação temporal, estudos que não estão disponíveis na íntegra e que não tratam dos objetivos específicos do presente trabalho e a duplicidade do trabalho em ambas as plataformas. Assim, os estudos que estão dentro desses

parâmetros foram excluídos da pesquisa. O procedimento para a coleta desses dados está resumido no fluxograma abaixo.

Figura 4. Fluxograma para elaboração dessa monografia.



Fonte: Autoria própria, 2021.

5.4 ANÁLISE DE DADOS

O método de análise utilizado foi o qualitativo quantitativo, onde os artigos passaram por uma meticulosa triagem por meio de uma análise crítica e categórica do referencial obtido.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

A revisão apresentada trata de assuntos das áreas humanas e biológicas, não sendo necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) pois trata-se de uma revisão literária onde não foram realizadas pesquisas envolvendo seres humanos, assim os aspectos éticos e direitos humanos foram resguardados. Respeitando também a lei Nº 9.610/1998 que regula os direitos autorais as referências bibliográficas citadas e ao conteúdo do presente trabalho.

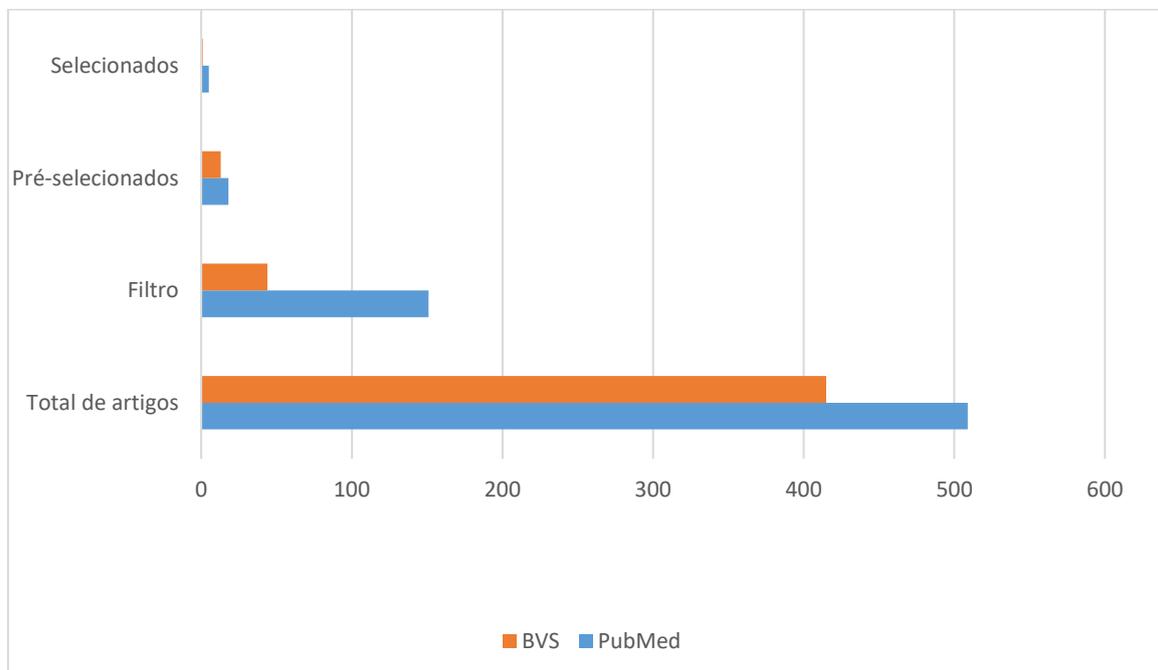
5.6 RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA

A pesquisa em questão não apresentou riscos físicos, psicológicos ou social, pois não submeteu os seres humanos a nenhuma prática laboriosa ou de campo, tratando-se apenas de cunho bibliográfico. O trabalho proporcionou benefícios na construção de conhecimento científico e pode agregar conhecimentos a comunidade científica. O trabalho poderá ajudar futuramente a profissionais da saúde em possíveis elaborações estratégicas e terapêuticas coesas para o tratamento precoce de PE e a população em geral no auxílio a adesão ao tratamento de pré-eclâmpsia.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Da pesquisa efetuada nas duas plataformas e utilizando as duas associações dos termos foram encontrados no total de 1.030 artigos, onde, após a aplicação dos filtros restaram um total de 117 artigos, onde 31 desses trabalhos foram pré-selecionados onde o seu título e resumo continham informações da temática proposta. O gráfico a baixo consta a divisão detalhada de acordo com a base de dados.

Gráfico 1. Resultados encontrados através das plataformas de dados.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Na plataforma PubMed quando utilizados os descritores acetylsalicylic acid AND prevention of preeclampsia foram encontrados 509 artigos, após a aplicação dos filtros já citados restaram 151 artigos, desses 31 foram pré-selecionados. Já na plataforma da Biblioteca Virtual

em Saúde quando foi utilizado a combinação das palavras-chave ácido acetilsalicílico AND prevenção da pré-eclâmpsia foram encontrados 415 trabalhos e após a aplicação dos filtros restaram 44 trabalhos onde 13 foram pré-selecionados. Assim, após a leitura minuciosa dos trabalhos pré-selecionados (n=31), 06 artigos foram elegíveis para compor este trabalho tiveram sua metodologia, resultados e discursões resumidos no quadro 3.

Quadro 3. Artigos incluídos.

AUTORES	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Atallah <i>et al.</i>	2017	Aspirin for Prevention of Preeclampsia	Revisão bibliográfica com meta-análise onde foram analisados 04 estudos distintos.	O ácido acetilsalicílico irá atuar inibindo a produção de tromboxano, reduzindo a agregação plaquetária e aumentando a relação prostaciclina-tromboxano.	A utilização de baixas doses de AAS é eficaz no combate da pré-eclâmpsia principalmente em pacientes que possuem alto risco para desenvolvê-la e também em mulheres que já apresentaram quadros de PE em outras gestações.
Meher <i>et al.</i>	2017	Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: na	Revisão sistemática com meta-análise realizada nas plataformas de dados MEDLINE e Embase.	Não houve diferença significativa nos efeitos da terapia com aspirina para mulheres randomizadas antes da 16ª semana de gestação em comparação com aquelas randomizadas que foram	O efeito da aspirina em baixa dose para prevenir a pré-eclâmpsia e suas complicações são consistente, independentemente se o tratamento irá ser iniciado antes ou depois da 16ª semana de gestação. Mulheres que possuem alto risco de pré-eclâmpsia devem começar a terapia

		individual participant data meta-analysis		submetidas após 16 semanas gestacionais.	com AAS mesmo após as 16 semanas gestacionais.
Yeo Jin Choi.; Sooyoung Shin.	2021	Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão e meta-análise onde foram pesquisados artigos de revisão, editoriais, relatos de caso, resumos e estudos controlados, foram excluídos estudos que não utilizaram o placebo. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Embase, Cochrane Library e Google Acadêmico de acordo com as diretrizes PRISMA.	A profilaxia com aspirina reduziu substancialmente o risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, mortalidade perinatal e retardo de crescimento intrauterino sem elevação riscos de sangramento.	De acordo com essa revisão foi observado que o início da administração de aspirina em baixa dose antes da 20ª semana de gestação diminui consideravelmente a incidência de pré-eclâmpsia e resultados neonatais relacionados sem aumentar risco de sangramento.

					Porém, mais estudos são necessários.
Rolnik <i>et al.</i>	2017	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia	Estudo multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo. A análise desse estudo teve como princípio a intenção de tratar a PE.	Pré-eclâmpsia pré-termo ocorreu em 13 participantes (1,6%) no grupo da aspirina, como em comparação com 35 (4,3%) no grupo de placebo (razão de chances no grupo de aspirina, 0,38; Intervalo de confiança de 95%, 0,20 a 0,74; P = 0,004). Não houve diferenças significativas entre os grupos na incidência de neonatos, resultados adversos ou outros eventos adversos.	Este ensaio randomizado mostrou que mulheres primigestas que foram identificadas por meio de triagem como de alto risco para desenvolver PE e foram tratadas com doses de AAS de 150 mg/dia antes da 20ª semana gestacional até a 36ª semana resultou em uma incidência menor de PE em comparação com o grupo placebo.
Montfort <i>et al.</i>	2019	Low-dose-aspirin usage among women with an increased preeclampsia risk: A	Entre os anos de 2017 á 2018 foram recrutadas 865 mulheres que possuíam alto risco para desenvolver PE e fizeram uso de AAS, os resultados obtidos foram comparados com outros estudos que obtiveram resultados semelhantes.	216 mulheres foram classificadas como de alto risco para desenvolver PE. Mulheres que possuíam risco tiveram uma maior aceitação da terapêutica em relação a aquelas que não possuíam risco para PE (29,4%	O uso de AAS foi maior entre as mulheres grávidas que possuíam alto risco para PE, no entanto, a aceitação da terapêutica preventiva entre as participantes foi relativamente baixa, as participantes alegaram

		prospective cohort study	Esse também é um grande estudo observacional para investigar as taxas de adesão ao uso de AAS por mulheres que possuem alto risco para PE e também sobre os principais motivos da não adesão ao tratamento com aspirina.	vs 1,5% com um intervalo de confiança de 95%).	preocupações com possíveis efeitos adversos e benefícios da terapêutica. Assim, para melhorar as taxas de uso do AAS é necessário destacar a importância da necessidade de mais pesquisas sobre o uso preventivo de aspirina.
Hurrel <i>et al.</i>	2020	Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia	Revisão bibliográfica dos atuais métodos utilizados para diagnosticar a pré-eclâmpsia.	Os modelos tradicionais para rastreio e detecção de pré-eclâmpsia são de grande importância socioeconômica, porém, modelos mais modernos são necessários para casos mais graves, como os biomarcadores.	A PE é uma doença hipertensiva específica da gravidez de difícil previsão, o reconhecimento inadequado do risco corrobora para um atendimento abaixo do padrão associado a morbimortalidade materna e neonatal. Modelos de predição mais específicos para identificar mulheres de alto risco permitiria uma profilaxia com aspirina direcionada e aprimorada.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Os benefícios associados ao uso de AAS é conhecido e possui grande importância para a saúde pública, principalmente porque há garantias quanto à segurança e por ser um medicamento de fácil acesso e baixo custo. As diretrizes internacionais recomendam amplamente que a aspirina deve ser oferecida a mulheres com risco aumentado de pré-eclâmpsia. No entanto, as recomendações sobre quando iniciar o tratamento variam (MEHER *et al.*, 2017)

Segundo Askie e colaboradores (2007) foram avaliadas apenas os subgrupos classificando as gestantes que se encaixavam no grupo com menos de 20 semanas gestacional e mulheres com mais de 20 semanas, onde foram incluídos 31 ensaios com uma população de 32.217. As mulheres foram randomizadas para receber aspirina ou placebo levando em consideração histórico pessoal obstétrico, histórico familiar, condição médica pré-existente classificando assim o risco para desenvolver PE. Dos 31 ensaios presentes na pesquisa a aspirina foi administrada sozinha em 27 ensaios, variando a dose entre 50 a 150 mg por dia, representando 98% das mulheres contidas nesse estudo (n = 31.678) (ASKIE *et al.*, 2007). O AAS foi administrado em combinação com dipiridamol em três ensaios (177 mulheres; dois desses ensaios foram ensaios de três braços: apenas AAS vs AAS e dipiridamol vs placebo). 362 mulheres grávidas em três ensaios receberam outros agentes antiplaquetários (dipiridamol e / ou heparina, ozagrel). Os resultados desse estudo mostraram que nessa população estudada apenas 8% (2599) das gestantes desenvolveram pré-eclâmpsia. (ASKIE *et al.*, 2007).

Houve uma redução significativa em qualquer um dos quatro desfechos secundários estudados, que são: a morte do bebê, o nascimento prematuro, bebê pequeno para a idade gestacional ou qualquer interferência de efeito adverso durante a gestação, no geral ocorreu uma redução em 10% desses casos. Os dados apresentados sugerem que, nessa população estudada, para cada 51 mulheres tratadas com agentes antiplaquetários, um desfecho adverso grave será evitado em uma gravidez e que 114 mulheres precisariam ser tratadas para prevenir um caso de pré-eclâmpsia (ASKIE *et al.*, 2007).

Sob ótica de um resultado principal da pré-eclâmpsia, não se obteve evidências de que as mulheres em qualquer um dos subgrupos descritos se beneficiaram mais ou menos com o uso de apenas AAS do que aquelas em qualquer outro subgrupo. Não houve evidência de que o uso de mais de 75 mg de aspirina teve mais ou menos efeito do que uma dose mais baixa, ou que o início do tratamento antes de 20 semanas de gestação foi mais ou menos benéfico do que começar mais tarde na gravidez. No entanto, foi comprovada o benefício absoluto do uso de

AAS em mulheres com alto risco para PE, é que a dose necessária para tratar varia de acordo com o perfil de risco da grávida (ASKIE *et al.*, 2007).

Meher *et al.*, (2017). Realizou uma revisão sistemática e meta-análise onde foram analisados subgrupos dividindo as mulheres com base na idade gestacional <16 semanas, entre 16 e 19 semanas, 20 e 23 semanas, 24 e 27 semanas e 28 semanas, com o objetivo de avaliar se o efeito da terapia antiplaquetária na pré-eclâmpsia e suas consequências variam com base no fato do tratamento ser iniciado antes ou depois de 16 semanas.

Como mostra a figura, as mulheres randomizadas antes de 16 semanas, o risco relativo de pré-eclâmpsia foi de 0,90% com um IC de 95%, para esse grupo foram analisados 17 ensaios, com 9241 mulheres. Já aquelas mulheres randomizadas com 16 semanas ou mais, o risco relativo também foi de 0,90% com um IC de 95%, 22 ensaios foram analisados com 21.429 mulheres grávidas. Não houve diferença estatisticamente significativa no efeito do tratamento entre esses dois subgrupos (MEHER *et al.*, 2017).

Quadro 4. Revisões sistemáticas com meta-análise de subgrupo com base na idade gestacional na randomização antes ou depois de 16 semanas para o desfecho pré-eclâmpsia.

REVISÃO	TIPO DE ANALISE	SEMANAS GESTACIONAIS	NUMERO DE MULHERES	RESULTADOS DE PE
PARIS data set	meta-análise de dados individuais dos participantes	<16 semanas: 17 ≥16 semanas: 22	<16 semanas: 9.241 ≥16 semanas: 21.429	<16 semanas: RR, 0.90 (0.79e1.03) ≥16 semanas: RR, 0.90 (0.83e0.98)
Xu et al. 2015	Dados agregados a meta-análise	≤16 semanas: 7 >16 semanas: 14	≤16 semanas: 1.165 >16 semanas: 3.241	≤16 semanas: OR, 0.37 (0.27e0.50) >16 semanas: OR, 0.77 (0.62e0.97)
Roberge et al. 2013	Dados agregados a meta-análise	≤16 semanas: 13 >16 semanas: 20	≤16 semanas: 1.479 >16 semanas: 10.673	≤16 semanas: RR, 0.47 (0.36e0.62) >16 semanas: RR, 0.78 (0.61e0.99)

Fonte: Adaptado de Am J Obstet Gynecol (Meher *et al.*, 2017).

A análise de dados sugere que o início da terapêutica antes de 16 semanas está associado a uma maior redução no risco de pré-eclâmpsia em comparação com após 16 semanas, mostrando também reduções significativas nos índices de morte perinatal, pré-eclâmpsia grave e restrição de crescimento fetal. (ROBERGER *et al.*, 2013). Assim, conclui-se que os estudos feitos por Meher e colaboradores (2017) não encontrou diferenças significativas que apontem que o risco de pré-eclâmpsia e suas consequências sejam menores naquelas mulheres que começaram o tratamento com AAS antes ou depois de 16 semanas.

Em estudo recente de Yeo Jin Choi e Sooyoung Shin (2021), foi avaliada a segurança do uso de AAS em mulheres grávidas, avaliando os resultados maternos e perinatais que foram associados a quadros de PE e hipertensão gestacional. Além disso, foi avaliada qual deveria ser a dose utilizada e quando iniciar a terapia.

Nesse estudo, foram analisados 35 ensaios clínicos randomizados, com 46.568 mulheres grávidas, para determinar qual a dose e o ponto de início da terapêutica. Foram utilizadas duas análises de subgrupos diferentes. Os estudos incluídos foram agrupados de acordo com a dose e início da terapia. A análise do primeiro subgrupo ocorreu da seguinte forma: dose de aspirina <100 mg/dia, dose de aspirina ≥ 100 mg/dia, início da terapia com ≤ 20 semanas de gestação e início da terapia >20 semanas. Em seguida, a dose e o ponto de início da administração do AAS foram combinados para as análises do segundo subgrupo, agrupando os estudos da seguinte forma: dose de aspirina <100 mg e início em ≤ 20 semanas; dose de aspirina ≥ 100 mg e início em ≤ 20 semanas; dose de aspirina ≥ 100 mg e início em ≤ 20 semanas, e dose de aspirina ≥ 100 mg e início em >20 semanas (YEO JIN CHOI.; SOOYOUNG SHIN. 2021).

As análises de subgrupo dos efeitos clínicos em relação à dose de AAS e o início da terapia tiveram os seguintes resultados: O AAS reduziu o risco de PE, porém, não o reduziu o risco de hipertensão gestacional; O AAS melhorou os resultados neonatais, diminuindo o índice de parto prematuro, mortalidade perinatal e de restrição de crescimento intrauterino; A aspirina aumentou ligeiramente o peso do bebê no nascimento, embora não significativamente; O risco de eventos hemorrágicos maternos e neonatais induzidos pelo uso de aspirina não foi estatisticamente significativo. Além disso, as análises de subgrupo revelaram que o início do uso de AAS antes 20^a semana reduziu consideravelmente a incidência de PE independentemente da dose de aspirina. Em contrapartida foi observado que o início da terapia

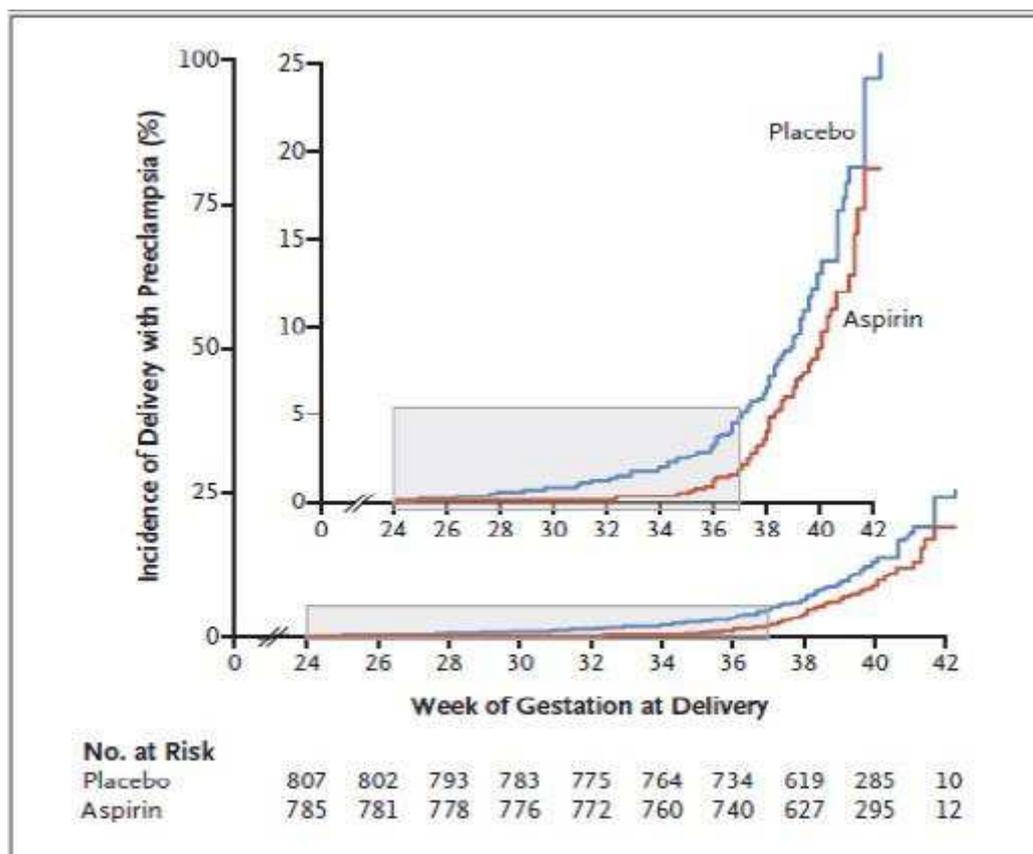
após a 20ª semana de gestação não proporcionou efeitos profiláticos (YEO JIN CHOI.; SOOYOUNG SHIN. 2021).

Com base nesses achados de Yeo Jin Choi e Sooyoung Shin (2021), fica evidente a importância de uma profilaxia apropriada para tratar a PE, pois, o seu desenvolvimento durante o período gestacional não só aumenta a incidência de parto pré-termo como ocorre também o aumento de RCIU. Além de futuramente poder trazer outros agravos para a vida das mulheres grávidas e de seus neonatos, como a predisposição para doenças crônicas ao longo da vida e subsequentemente aumento do índice de morbimortalidade perinatal (YEO JIN CHOI.; SOOYOUNG SHIN. 2021)

Um estudo multicêntrico de Rolnik e colaboradores (2017), serviu para mais uma vez evidenciar a importância da profilaxia da aspirina em mulheres de alto risco para desenvolver PE. Nesse estudo duplo-cego controlado por placebo onde participaram 1776 mulheres que após randomização as mulheres do grupo aspirina receberam uma dose de AAS de 150mg/dia, eram mulheres primíparas e que possuíam alto risco para desenvolver PE, as gestantes começaram a receber a dose de AAS entre a 11ª e 14ª até a 36ª semana de gestação (ROLNIK *et al.*, 2017).

Os resultados primários do estudo mostraram que a pré-eclâmpsia pré-termo ocorreu em 13 de 798 participantes (1,6%) no grupo da aspirina, em comparação com 35 de 822 (4,3%) no grupo de placebo (ROLNIK *et al.*, 2017). O gráfico demonstrado na figura 6 representa os resultados dispostos no estudo, onde a caixa cinza destaca a incidência de pré-eclâmpsia antes de 37 semanas de gestacionais.

Figura 5. Resultados do estudo de Rolnik e colaboradores.



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

Diferente de ensaios que já existiam para o tratamento de PE, o estudo citado utilizou um método de triagem combinada para detectar as mulheres que se encaixavam em alto risco para PE prematura, utilizando fatores maternos, histórico familiar, concentração sérica das proteínas plasmáticas, combinando com exames de biomarcadores e o Doppler das artérias uterinas o que tem se mostrado superior a outros métodos para rastreamento de PE (ROLNIK *et al.*, 2017).

A dose diária de 150mg de aspirina foi selecionada com base em evidências disponíveis, e mostrou maior benefício pois, comumente é utilizada uma dose de 81mg/dia que não possui efeito sobre a função plaquetária em até um terço das mulheres grávidas (ROLNIK *et al.*, 2017). Foi recomendado as participantes que tomassem o AAS durante à noite, pois, evidências mostram uma taxa maior na redução de PE quando o medicamento é utilizado no período noturno (AYALA DE.; UCIEDA R.; HERMIDA RC. 2013). Em consonância com este ensaio a administração de aspirina na dose de 150 mg por dia, no período da noite com o início da terapia entre 11^a e 14^a semanas de gestação até 36^a semanas de gestação resultou em uma incidência significativamente nos casos de pré-eclâmpsia pré-termo (ROLNIK *et al.*, 2017).

No estudo de Montfort *et al.* (2019). Uma população de 714 mulheres grávidas, foram recrutadas entre os anos de 2017 e 2018, as quais tiveram seus dados incorporados no modelo

de predição da Syngelaki, onde esse modelo é baseado utilizando características maternas (idade, IMC, etnia, modo de concepção, histórico médico obstétrico pessoal e familiar), nessa triagem foi detectado que 3% das mulheres possuíam risco aumentado para desenvolver PE (MOTFORT *et al.*, 2019).

O início da terapia foi a partir da 16^a semana de gestação até a 36^a semana, em casos de parto pré-maturo o uso do medicamento foi até uma semana antes do parto, as gestantes receberam uma dose diária de aspirina de 80mg a 100mg (MOTFORT *et al.*, 2019). Nesse estudo também foi identificado algumas razões pelas quais as gestantes não quiseram receber a profilaxia com o AAS, as principais razões listadas foram: das 216 mulheres que foram detectadas como de alto risco para desenvolver PE 92 delas (43%) acreditavam que o uso de aspirina não era aplicável a sua situação, dessas 92 mulheres 39 relataram que não receberam informações sobre a importância do uso da aspirina para a profilaxia de PE (MOTFORT *et al.*, 2019).

Outras razões citadas foram que as mulheres (n = 64; 30%) sentiram que o potencial benefício do uso de AAS era baixo; outras não queriam fazer uso de medicação preventiva durante o período gestacional (n = 27; 13%). Na seção de comentários do questionário eletrônico foram relatadas diversas preocupações em relação ao potencial risco de efeitos adversos nas mulheres grávidas que utilizaram a aspirina (MOTFORT *et al.*, 2019). Isso leva o questionamento se essas mulheres receberam e compreenderam as informações sobre o uso de AAS e sua importância. O quadro 5 relaciona os principais questionamentos das gestantes sobre os benefícios do AAS na gravidez.

Quadro 5. Razões relatadas pelas gestantes para o não uso do ácido acetilsalicílico em baixa dose durante a gestação.

RAZÃO ESPECÍFICA	RISCO DE PE >3%	RISCO DE PE >5%
Não aplicável a minha situação	92 (43.2%)	27 (89.1)
Não foi recomendado pelo médico	14 (6.6%)	6 (8.7%)
Acreditavam ter baixo benefício pela situação que se encontravam	64 (30%)	17 (24.6%)
Por se tratar de um medicamento	27 (12.7%)	8 (11.6%)
Não possuíam motivos claros	8 (3.8%)	5 (7.2%)
Motivos diversos	5 (2.3%)	3 (4.3%)
Motivos desconhecidos	6 (2.8%)	3 (4.3%)
Total	216 (100%)	69 (100)

Fonte: Adaptado de Acta Obstet Gynecol Scand (MOTFORT *et al.* 2019)

No ano de 2018 atualizações sobre o diagnóstico e tratamento de distúrbios hipertensivos da gravidez foram revistos, a PE foi definida como o surgimento de hipertensão após 20 semanas gestacionais com um ou mais desses marcadores, como a presença de proteinúria, disfunção de órgãos (sistema renal, hepático ou neurológico) ou restrição do crescimento fetal. Esses critérios com maior abrangência fazem com que aumente o número de mulheres que possam ser avaliadas com suspeita para o desenvolvimento de PE (MOTFORT *et al.*, 2019).

A revisão sistemática de Al-Rubaie e colaboradores (2016), comparou modelos de predição para PE, um modelo mais “simples” onde eram considerados fatores maternos como histórico médico pessoal e familiar, idade, número de gestações dentre outros. Nesse modelo é possível detectar o início precoce da PE, já o modelo “especializado” é possível detectar biomarcadores como a concentração da proteína plasmática A associada a gravidez, da tirosina quinase-1 (sFlt-1) nível da proteína placentária, inibina A e ativina A dentre outros (AL-RUBAIE *et al.*, 2016).

O estudo direcionado por O’Gorman e colaboradores (2017) estudou os efeitos da triagem sendo feitas em dois momentos, no primeiro seria levado em consideração toda a população de mulheres grávidas que possuem algum fator de risco e no segundo estágio seria um “teste triplo” que considera pressão arterial média, pulsatilidade da artéria uterina e o fator de crescimento placentário (PIGF). Nesse estudo os autores obtiveram os seguintes resultados, o método de teste triplo é superior onde o mesmo consegue rastrear até 90% dos casos de PE precoce e 75% dos casos de PE pré-termo (O’GORMAN *et al.*, 2017).

O estudo de Hurrel e colaboradores (2020), mostra quais métodos de diagnósticos são utilizados de mais modernos na atualidade. A hipertensão, proteinúria e alterações bioquímicas e hematológicas são características da PE. As concentrações anormais dos biomarcadores angiogênicos PIGF e sFlt-1 estão intimamente ligados a patologia da PE, onde é possível ser identificados até 10 semanas antes do surgimento da doença, onde a baixa concentração desses marcadores possuem maior sensibilidade para fechar quadros de PE ou indicar casos de parto pré-maturo (HURREL *et al.*, 2020).

A aspirina é o tratamento que na atualidade é mais prescrito e possui maior segurança e eficácia para mulheres grávidas na prevenção de complicações cardiovasculares, e em baixas doses é utilizado para o tratamento de PE, restrição do crescimento intrauterino e síndromes antifosfolipídicas. O mecanismo de ação do AAS é inibir as ciclooxigenases (COX), consequentemente diminuindo a concentração das prostaglandinas (ATALLAH *et al.*, 2017).

As prostaglandinas são moléculas lipossolúveis derivadas do ácido araquidônico através da ação das ciclooxigenases. A síntese das prostaglandinas ocorre da seguinte forma, a COX irá converter o ácido araquidônico em prostaglandina H₂ (PGH₂) por uma reação de peroxidase. O PGH₂ irá sofrer a ação das enzimas prostaglandinas sintase liberando eicosanoides principalmente nas células endoteliais para a formação das prostaciclina, em contrapartida a tromboxano sintase irá atuar nas plaquetas e nas mulheres grávidas também atuará na placenta para a produção do tromboxano A₂ (MACLOUF J.; BELLUCCI S. 1985).

O TX é responsável pela vasoconstrição, indução, remodelação vascular e aumenta a agregação e adesão plaquetária, já as prostaciclina são vasodilatadores e fazem o papel contrário do tromboxano inibindo a remodelação vascular, agregação e adesão plaquetária. Quando o corpo está em homeostase o ácido araquidônico é convertido em PGH₂ pela COX1 constitutiva, já em casos de reação inflamatória, estresse oxidativo ou hipóxia o mesmo será convertido pela COX2 induzível. Já a síntese de prostaglandinas é dependente da PGH₂ que permite a produção endotelial de prostaglandina I₂ (PGI₂) e a produção de plaquetas de TXA₂ (WRIGHT A *et al.*, 2019) (O’GORMAN *et al.*, 2017).

Segundo Atallah e colaboradores (2017), a farmacodinâmica da aspirina ocorre da seguinte forma: o AAS é transformado em ácido salicílico, que induz a acetilação de uma serina no centro da COX e se liga ao seu sítio catalítico, evitando assim a ligação do ácido araquidônico, este bloqueio de o sítio catalítico de COX é dose-dependente. A duração do seu tempo de ação da depende da capacidade da célula para ressintetizar COX. A meia-vida do ácido acetilsalicílico sendo muito curta e a nova síntese de COX irá permitir a retomada da produção das prostaglandinas. Assim, o endotélio recupera seu estado fisiológico por meio da nova síntese da COX, que garante a secreção basal de PGI₂. A plaqueta, onde TXA₂ é sintetizado, é anuclear e não pode compensar este estado de acetilação. A inibição da COX irá, portanto, durar o tempo de vida da plaqueta, ou seja, 7–10 dias (ATALLAH *et al.*, 2017). Já a farmacocinética do ácido acetil salicílico ocorre da seguinte forma, o AAS é rapidamente absorvido no estômago e no trato digestivo superior. Após a administração oral, o pico plasmático é atingido em 30 minutos, a aspirina é um ácido fraco (pH 3,5), o AAS possui um tempo de meia vida curto em torno de 20 minutos e é excretado na urina (ATALLAH *et al.*, 2017).

Na pré-eclâmpsia, o TXA₂ aumenta significativamente, enquanto a prostaciclina cai drasticamente. Este desequilíbrio é presente a partir da 13^a semana de gestação, nas pacientes com alto risco esse quadro pode ser revertido em até 2 semanas de tratamento com aspirina em baixa dose, onde ocorrerá a inibição do TXA₂ sem alterar a secreção da PGI₂ endotelial,

favorecendo a vasodilatação sistêmica. Estudos recentes mostram que sFlt-1 está presente em níveis elevados na circulação de pacientes com pré-eclâmpsia, fazendo-se necessário uma avaliação do efeito da aspirina na secreção desses fatores na placenta humana. Em condições de hipóxia o AAS inibe a expressão de sFlt-1 nos trofoblastos humanos e, portanto, mostra atividade pró-angiogênica (ATALLAH *et al.*, 2017).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados expostos nesse trabalho mostram que uso off label do AAS em mini doses é realmente eficaz para a profilaxia da PE, já que o seu mecanismo de ação irá inibir a vasoconstrição provocada pelos níveis de tromboxano que estão elevados na sua fisiopatologia. Apesar de não existir consenso de quando iniciar a terapêutica, a maioria dos estudos mostram que quando a profilaxia é iniciada antes da 16ª semana gestacional o medicamento irá atuar com maior eficácia, principalmente quando o fármaco é administrado no período da noite. A pré-eclâmpsia é uma condição obstétrica difícil de prever, são necessários modelos de predição mais precisos que conseguiriam identificar um maior número de mulheres com alto risco para desenvolvê-la, o reconhecimento do risco para a gestante por meio de exames e com a orientação do profissional de saúde responsável por seu acompanhamento pré-natal irá corroborar para uma maior aceitação da profilaxia. O ácido acetilsalicílico é até o momento o fármaco que possui maior segurança e eficácia para prevenir quadros de PE em mulheres que possuem alto risco para desenvolvê-la, contribuindo com a redução da morbimortalidade materna e perinatal.

8. REFERÊNCIAS

ABI-ABIB, R.C. *et al.* **Diabetes na gestação.** Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2014;13(3):40-47. doi: 10.12957/rhupe.2014.12136

ATALLAH, E. *et al.* **Aspirin for Prevention of Preeclampsia.** THERAPY IN PRACTICE. October 2017.

AL-RUBAIE, Z.; ASKIE, LM.; RAY, JG. *et al.* **The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: A systematic review.** BJOG. 2016; 123(9): 1441–52.

ALEXANDER, C.D. *et al.* **Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.** THYROID. 2017;27(3):315-389.

AMARAL, W.T.; PERAÇOLI, J. C. **Fatores de risco relacionados à pré-eclâmpsia.** Comunicação em Ciências Saúde, Brasília, v. 22, Sup 1, p. S161-S168, 2011.

ANDERSON, U.D. *et al.* **Review: Biochemical markers to predict preeclampsia.** Placenta. 2012. Suppl:S42-7

ASKIE, L.M. *et al.* **Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data.** Lancet 2007; 369:1791–8.

AVELLEIRA, J.C.R.; BOTTINO, G. **Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle.** An Bras Dermatol. 2006;81(2):111-26.

AYALA, DE.; UCIEDA, R.; HERMIDA, RC. **Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy.** Chronobiol Int 2013; 30: 260-79.

BODNAR, L.M.; CATOV, J.M.; ROBERTS, J.M. **Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence.** Am J Obstet Gynecol 2007 Apr;196(4):324-5

BORZYCHOWSKI, A.M.; SARGENT, I.L.; REDMAN, C.W. **Inflammation and preeclampsia.** Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(5):309-16.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada** – manual técnico/ Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 163 p. color.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. **Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: óbitos maternos.** 2008. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Conversando com as gestantes**. Brasília, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/conversando_gestante.pdf. Acesso em: 23 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual prático para implementação da Rede Cegonha**. Brasília: 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/rede_cegonha.pdf. Acesso em: 23 de abril de 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico**. 5a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 26 de abril de 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_pre_natal_baixo_risco.pdf. Acesso em: 27 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis**. Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf. Acesso em: 29 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Qual o papel do médico e da equipe de APS no manejo dos casos de pré-eclâmpsia**. Brasília, 2016. Disponível em: <https://aps.bvs.br/aps/qual-o-papel-do-medico-e-da-equipe-de-aps-no-manejo-dos-casos-de-pre-eclampsia/> . Acesso em: 17 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico-Sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>. Acesso em: 25 de abril de 2021.

BUJOLD, E. et al. **Prevention of preeclampsia and Intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis**. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414 (SIBAI BM et al., 1997)

CABRAL, F. B.; RESSEL, L. B.; LANDERDAHL, M. C. **Consulta de Enfermagem: Estratégia de Abordagem à Gestante na Perspectiva de Gênero**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem. V. 9, n. 3. p. 459-465. Dez. 2005

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

CARR, D.B. et al. **A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193:965–72.

CHAPPELL, L.C. et al. **Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension.** A Prospective Study. *Hypertension* 2008; 51:1002-09.

COSTA, F.S. et al. **Qual o melhor o melhor período para a realização do Doppler das artérias uterinas na predição de complicações da gestação?** – São Paulo. *Radiol Bras* 2006;39(2):97-102

DANTAS, E.M. et al. **Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population.** *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 Aug 8;13(1):159.

DULEY, L.; HENDERSON-SMART, DJ.; KNIGHT, M.; KING J. **Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.** *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD004659.

ENGEL, S.M.; JANEVIC, T.M.; STEIN, C.R.; SAVITZ, D.A. **Maternal Smoking, Preeclampsia, and Infant Health Outcomes in New York City,1995–2003.** *Am J Epidemiol* 2009; 169:33–40.

FERREIRA, M. et al. **Fatores De Risco Para Síndrome Hipertensiva Específica Da Gestação Entre Mulheres Hospitalizadas Com Pré-eclâmpsia.** *Cogitare Enfermagem [online]* 2010.

FERREIRA, S.S. et al. **Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia: uma revisão baseada em evidências.** *Rev. Port. Med, Geral Farm.* 2017;33:188-32

GIORDANO, J.C. et al.; **The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil.** *PLoS One.* 2014; 9(5):e97401.

GONZALEZ, J.A.S. *et al.* **Condiciones maternas y resultados perinatales en gestantes con riesgo de preeclampsia – eclampsia.** *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2017.

GRUN, J.P.; MEURIS, S.; DE NAYER, P.; GLIONER, D. **The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies.** *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:719-25.

HOFMEYR, G.J. et al. **Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial.** *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(3):299-304.

HOLT, J.L.; MANGOS, G.J.; BROWN, M.A. **Measuring protein excretion in pregnancy.** *Nephrology (Carlton)* 2007;12:425-30.

HUTECHION, J.A.; LISONKOVA, S.; JOSEPH, K.S. **Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 Aug;25(4):391-403.

- HURRELL, A. *et al.* **Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia.** Faculty Opinions. 2020.
- KAHHALE, S.; FRANCISCO, R.P.V.; ZUGAIB, M. **Pré-eclâmpsia.** – São Paulo Rev Med. 2018 mar.-abr.;97(2):226-34.
- KEIZER, J.L. *et al.* **Obstetric intensive care admissions: a 12-year review in a tertiary care centre.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128:152-6.
- LIMA, E.M.A.; PAIVA, L.F.; AMORIM, R.K.F.C.C. **Conhecimento e atitudes dos enfermeiros diante de gestantes com sintomas da Doença Específica da Gestação (DHEG) atendidas em Unidade Básica de Saúde (UBS).** J Health Sci Inst – São Paulo, v. 28, n. 2, p. 151-153, 2010.
- LOPES, G.T. *et al.* **HIPERTENSÃO GESTACIONAL E A SÍNDROME HELLP: ÊNFASE NOS CUIDADOS DE ENFERMAGEM.** Rev. Augustus. 2013.
- MAGEE, L.A.; PELS, A.; HELEWA, M.; REY, E.; von DADELSZEN, P. **Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy.** Pregnancy Hypertens. 2014; 4(2):105-45. Review
- MACLOUF, J.; BELLUCI, S. **Role of prostaglandins and thromboxanes in cardiovascular physiopathology.** Presse Medicale Paris Fr. 1983;1985(14):1603–6.
- MEADS, C.A. *et al.* **Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling.** Health Technol
- MEHER, S.; DULEY, L. **Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure.** The Cochrane Library, Issue 4, 2008.
- MEHER, S. *et al.* **Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis.** American Journal of Obstetrics & Gynecology. FEBRUARY 2017
- MILMAN, N. **Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes and consequences.** Ann Hematol. 2011;90
- MOL, B.W. *et al.* **Pre-eclampsia.** Lancet. 2016;387(10022):999-1011.
- MONTENEGRO, C.A.B.; SANTOS, F.C.; REZENDE-FILHO, J. **Anemia e gravidez.** Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(2):29-33 doi: 10.12957/rhupe.2015.18350
- MOREIRA, C. **Desenvolvimento embrionário humano.** Rev. Ciência Elem. – Lisboa, 2014; V2(4):248 doi: 10.24927/rce2014.248
- NESS, R.B.; ZHANG, J.; BASS, D.; KLEBANOFF, MA. **Interactions between Smoking and Weight in Pregnancies Complicated by Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Birth.** Am J Epidemiol 2008; 168:427–33
- NEME, B. **Obstetrícia básica.** 3.ed. – São Paulo. Editora Sarvier, 2005.

NUNES, E.T. *et al.* **Biologia Geral**: histologia e embriologia. Murié - Mg: Unifaminas, 2020. p. 32-34.

O'GORMAN, N.; WRIGHT, D.; POON, L.C. *et al.* **Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: Comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations.** *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(6): 756–60.

OLIVEIRA, E.C.; BARBOSA S.M.; MELO S.E.P. **A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL REALIZADO POR ENFERMEIROS.** *Revista Científica FacMais*, Volume. VII, Número 3. Ano 2016/2º Semestre. ISSN 2238-8427

OLIVEIRA, E.G.; CAVALLI, R.C.; **PRÉ-ECLÂMPسيا - PREDIÇÃO, PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO/TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES.** Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Webnário. 2016.

OLIVEIRA, L.G.; KURUMANCHI A.; SASS N. **Pré-eclâmpسيا: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial.** *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(12): 609-16.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE – OPAS. **Folha Informativa – Mortalidade Materna.** Organização Mundial da Saúde – OMS. 2018.

PARKERS, I.L.; SCHENKER, J.G.; SHUFARO, Y. **Thyroid disorders during pregnancy** *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):993–998.

PIM VAN MONTFORT. *et al.* **Low-dose-aspirin usage among women with an increased preeclampsia risk: A prospective cohort study.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2020. DOI: 10.1111/aogs.13808

REZENDE, JORGE; MONTENEGRO, CARLOS ANTONIO B.; FILHO, J REZENDE. **Obstetrícia.** 13ª edição, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2016. P. 277-293

REIS, G.F.F. **Alterações fisiológicas maternas da gravidez.** *Rev. Brasileira de Anestesiologia.* v. 43, n. 1, p. 3-9, jan-fev., 1993.

RIVKEES, A.S.; MANDEL, S.J. **Thyroid Disease in Pregnancy.** *Hormone Reserch.* In *Paediatrics.* 2011;76(suppl 1):91–96.

ROBERGE, S. *et al.* **Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-9.

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

RONDÔNIA. **Câmara dos deputados. Projeto de Lei PL 11008/18. Dispõe da adequação gestacional do pré-natal pelo Sistema Único de Saúde (SUS).** Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=1694095&fileame=PL+11008/2018. Acesso em: 11 maio 2021. Texto Original.

- 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
- SANTOS, L.C.; AMORIM, M.M.R.; KATZ, L.; ALBUQUERQUE, C.J.M. **Terapia intensiva em obstetrícia.** Rio de Janeiro: Medsi; 2004
- SANTOS, M.J.; CAPOBIANCO, M.P. **HIPERTENSÃO GESTACIONAL.** 2019.
- SIBAI, B.M.; EWELL, M.; LEVINE, R.J. **Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women.** Am J Obstet Gynaecol 1997; 172:1003-1010.
- SILVA, J.C. **Manual de obstetrícia: guia prático para enfermagem.** 2.ed. – São Paulo, editora Corpus, 2007.
- SOUZA, A.S.R. et al.; **Pré-eclâmpsia.** Femina. 2006;34(7):499-507.
- SOTIRIADIS, A. et al. **ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;53:7–22.
- SPINDOLA, T.; PENNA, L.H.G.; PROGIANT, J.M. **Perfil epidemiológico de mulheres atendidas na consulta do pré-natal em um hospital universitário.** Rev. esc. enferm. USP – São Paulo, v. 40 n. 3, p. 381-388, set. 2006.
- STEEGERS, EA. et al. **Pre-eclampsia.** Lancet. 2010;376:631–44.
- SULLIVAN, S.D.; UMANS, J.G.; RANTER, R. **Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13:275-84.
- THORP, J.A.; WALSH, S.W.; BRATH, P.C. **Low-dose aspirin inhibits thromboxane, but not prostacyclin, production by human placental arteries.** Am J Obstet Gynecol. 1988;159:1381-4.
- VELAUTHAR, L. et al. **First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2014
- VILLAR, J. et al. **World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women.** Am J Obstet Gynecol. 2006;194(3): 639-49.
- WRIGHT, A.; WRIGHT, D.; SYNGELAKI, A. et al. **Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11–13 weeks' gestation.** Am J Obstet Gynecol. 2019; 220(2): 197.e1–197.e11.
- WIKSTROM, A.K.; STEPHANSSON, O.; CNATTINGIUS, S. **Tobacco Use During Pregnancy and Preeclampsia Risk Effects of Cigarette Smoking and Snuff.** Hypertension 2010;55:1254-59.

WU, CS. et al. **Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study.** Am J Obstet Gynecol, 2009;201(3):269.e1-269.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.060

YEO JIN CHOI.; SOOYOUNG SHIN. **Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis.** American journal of preventive medicine. 2021.

ZAFARMAND, M.H. et al. **The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC Cohort Study.** Hypertens. Res 2008; 31:1299-1305.