



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

JOANA ADALGISA FURTADO MAGALHÃES DE ANDRADE

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA APÓS
DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CORTE UTILIZANDO CRITÉRIOS CLÍNICOS E
BIOFÍSICOS**

FORTALEZA - CEARÁ

2021

JOANA ADALGISA FURTADO MAGALHÃES DE ANDRADE

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPZIA APÓS
DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CORTE UTILIZANDO CRITÉRIOS CLÍNICOS E
BIOFÍSICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Avaliação em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho

FORTALEZA - CEARÁ

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A567Á Andrade, Joana Adalgisa Furtado Magalhães de.

Ácido acetilsalicílico na prevenção de pré-eclâmpsia após determinação do ponto de corte utilizado critérios clínicos e biofísicos / Joana Adalgisa Furtado Magalhães de Andrade. – 2021.

98 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho.

1. Aspirina. 2. Pré-Eclâmpsia. 3. Paridade. I. Título.

JOANA ADALGISA FURTADO MAGALHÃES DE ANDRADE

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA APÓS
DETERMINAÇÃO DO PONTO DE CORTE UTILIZANDO CRITÉRIOS CLÍNICOS E
BIOFÍSICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Avaliação em Saúde.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Edward Araújo Junior
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Prof. Dr. Júlio Augusto Gurgel Alves
Universidade De Fortaleza (UNIFOR)

Profa. Dra. Sammya Bezerra Maia e Holanda Moura
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Herlânio, meu orientador e participe da conclusão deste estudo, pelo incentivo, pela parceria, pelos ensinamentos e, sobretudo, por acreditar e confiar a realização de tão árdua tarefa.

Ao Prof. Júlio Augusto Gurgel, pela disponibilidade e aceitação do convite paramembro da banca examinadora, assim como pelo encorajamento e apoio, sempre me estimulando a seguir em frente.

À Prof.^a Dr.^a Sammya Bezerra Maia e Holanda Moura, por aceitar participar da banca examinadora e pela ajuda essencial no processo de condução da pesquisa.

À Mazé, enfermeira-chefe do Setor de Imagem da MEAC, que possibilitou a realização dos exames de ultrassom nas pacientes do projeto em horário especial.

À Dr.^a Tania Maria Vasconcelos Moraes, enfermeira e grande parceira, que encaminhou a maioria das gestantes do posto de saúde e da emergência para o projeto, demonstrando confiança e acreditando neste trabalho, tornando-se fundamental para o êxito.

Ao Prof. Antônio Brazil Viana Junior, estatístico da Gerência de Ensino e Pesquisa do complexo do HUs-UFC/EBSERH, mestre em Pesquisa Clínica, pelo carinho, pela atenção e, sobretudo, pela paciência e disponibilidade nas orientações e pela competência na análise dos dados.

À Karine, minha atendente no Setor de ultrassom, pela paciência, pelo carinho e pela dedicação no registro dos dados e no atendimento às pacientes. Figura humana sem descrição.

À Senhora Elzenir, que me auxiliou como secretária na confirmação das consultas, entrega das medicações, pela paciência, tolerância e acolhida às pacientes durante a coleta de dados. Peça fundamental na vanguarda do atendimento.

Às enfermeiras do CDFAM, que também participaram no encaminhamento das gestantes.

Às funcionárias do SAME, que gentilmente separaram os prontuários para aquisição dos dados do desfecho da gravidez das pacientes da pesquisa.

Aos secretários do Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública da UFC, Hemisom

e Dominique, pelo carinho e pela amizade cativante, sempre prontos a colaborar.

Ao bibliotecário Raimundo Cesar, pela atenção e gentileza dedicadas a todos os pós-graduandos da Universidade Federal do Ceará.

Ao Senhor Wagner Batista de Oliveira, a quem tenho muita gratidão, por todas as vezes que me atendeu e pela ajuda com a formatação das tabelas e figuras, demonstrando amizade sem igual.

E, sobretudo, às pacientes participantes do projeto, meu eterno agradecimento pelo carinho na aceitação do convite, tornando este trabalho possível.

Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para o proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.

(Albert Einstein)

DEDICATÓRIA

A Deus, pelo dom da vida, pela resiliência, saúde e fé na possibilidade da realização de mais um sonho, conseguindo vencer este grande desafio.

Aos meus pais, Leônidas e Elzenir, meus grandes mestres no aprendizado da vida, pelo amor incondicional, renunciando muitas vezes aos seus próprios sonhos para a realização dos meus, pelos ensinamentos de valores morais e religiosos, e pela coragem de investirem na minha educação como a forma mais completa de conhecimento e engrandecimento. Minha eterna saudade.

Ao Haroldo, companheiro de muitos anos, pelo incentivo profissional constante, permitindo minha realização profissional plena; e aos meus filhos, Guilherme Augusto e Joesle Natasha, por compartilharem medos e ansiedade, estando sempre presentes incentivando e permitindo que este sonho se tornasse realidade.

Aos familiares como um todo, pela admiração.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	antes de Cristo
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ASPRE	<i>Screening</i> combinando multimarcadores em pacientes randomizados com aspirina para prevenção de pré-eclâmpsia pré-termo baseado em evidência
CIUR	Restrição do Crescimento Intrauterino
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CLASP	Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy
CM	Centímetro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DMF	Dilatação mediada por fluxo
EDRF	Fator de relaxamento derivado do endotélio
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
GMPc	Guanosina monofosfato ciclíco
HA	Hipertensão arterial
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de pulsatilidade
ISSHP	Sociedade Internacional de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez
ISUOG	Ultrasonografia em Ginecologia e Obstetrícia
Kg	Quilograma
MEAC	Maternidade-Escola Assis Chateaubriand
mmHG	milímetro de mercúrio

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Óxido nítrico sintase
ON	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAPP-A	proteína plasmática A associada à gravidez
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PLGF	Fator de crescimento placentário
sFlt-1	fms-like tirosina quinase-1 solúvel
UFC	Universidade Federal do Ceará
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustra fatores etiológicos envolvidos na patologia, conforme descrito acima. Adaptada da <i>The Endocrine Society</i> (26)	22
Figura 2 -	Indicadores de risco e indicação de aspirina de acordo com as sociedades	29
Figura 3 -	Exame de ultrassom Doppler transabdominal da artéria uterina no primeiro trimestre. A alça da artéria uterina está localizada em uma seção paracervical, e pelo menos três formas de onda idênticas são registradas, usando um ângulo de insonação o mais próximo possível de 0	30
Figura 4 -	COX-1 - ciclooxigenase-1, HPETE - ácido hidroperoxiéicosatetraenoico; PGD2 - prostaglandina D2, PGE2 - prostaglandina E2, PGF2 - prostaglandina F2, PGI2 - prostaciclina, TXA2 - tromboxano A2. <i>Rolnik. Aspirin for the prevention of preeclampsia Am J Obstet Gynecol 2020</i>	36
Figura 5 -	Técnica de obtenção da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	44
Figura 6 -	Imagem ultrassonográfica da artéria braquial basal e após hiperemia reativa	45
Figura 7 -	Fluxograma de seleção e acompanhamento de nulíparas para avaliar o efeito do AAS em baixas doses na disfunção endotelial	47

RESUMO

Introdução: As doenças hipertensivas na gravidez respondem pela maior parcela da morbimortalidade materna e perinatal no Brasil. A fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) envolve inúmeros mecanismos maternos e placentários. Várias metanálises já demonstraram que baixas doses de aspirina (AAS), em mulheres de alto risco para PE iniciado antes de 16 semanas de gestação, reduzem consideravelmente sua prevalência, especialmente PE pré-termo. Algoritmos para seleção do grupo que se beneficia dessa medida se tornaram promissores, com utilização de dados clínicos, biofísicos e bioquímicos; esses últimos pouco utilizados em nosso país e indisponíveis nos serviços públicos de saúde. Torna-se imperioso que esses algoritmos sejam testados em diferentes populações. **Objetivos:** Determinar o ponto de corte para predição de PE, utilizando o algoritmo da FMF (*Fetal Medicine Foundation*) sem a informação dos marcadores bioquímicos em população brasileira, e verificar se o AAS modifica a função endotelial. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado com inclusão de 277 nulíparas. As participantes foram avaliadas em todos os trimestres gestacionais com Doppler de artérias uterinas e dilatação mediada por fluxo na artéria braquial. Entre 11 e 14 semanas, foram randomizadas para receber AAS na dose de 100 mg/dia ou placebo. Utilizou-se o cálculo de risco sem informações dos dados bioquímicos (PAPP-A e PLGF). Utilizou-se o teste de Mann-Whitney na comparação das variáveis idade, peso, altura, IMC e IP médio das artérias uterinas. O teste exato de Fisher e o teste do Qui-quadrado foram usados para verificar a existência de associação entre risco e PE. Adotou-se um nível de significância de 5%. A curva ROC foi utilizada para determinação do melhor ponto de corte entre as várias sensibilidades e especificidades encontradas para os diferentes riscos. **Resultados:** As variáveis antropométricas foram similares entre os grupos que tomaram AAS e placebo. A dilatação mediada por fluxo não mostrou diferença entre os grupos ao longo da gestação. A avaliação da função endotelial não se apresentou como um bom método de rastreamento para pré-eclâmpsia isoladamente ou em associação com outros critérios maternos. O ponto de corte encontrado foi de 1 em 155 chances. A redução de pré-eclâmpsia total pelo uso de AAS 100 mg/dia de 36,3% (prevalência de PE no grupo acima do ponto de corte foi de 19% sob uso do AAS e de 12,1% sob uso do placebo). **Conclusões:** AAS na dose de 100 mg/dia não modifica a função endotelial avaliada pela dilatação mediada por fluxo na artéria braquial durante a gestação de nulíparas. O ponto de corte definido para pré-eclâmpsia foi de 1:155 com sensibilidade de 80%, especificidade de 57,5%, valor preditivo positivo de 19,1% e valor preditivo negativo de 95%, selecionando pacientes que se beneficiarão com o AAS.

Palavras-chaves: Pré-eclâmpsia. Predição. Prevenção. Ácido acetilsalicílico.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive diseases in pregnancy account for the largest share of maternal and perinatal morbidity and mortality in Brazil. The pathophysiology of preeclampsia (PE) involves numerous maternal and placental mechanisms. Several meta-analyses have already shown that low doses of aspirin (ASA) in women at high risk for PE initiated before 16 weeks of gestation considerably reduce its prevalence, especially preterm PE. Algorithms for selecting the group that benefits from this measure have become promising, using clinical, biophysical and biochemical data; the last one little used in our country and unavailable in public health services. It is imperative that these algorithms be tested in different populations. **Objectives:** To determine the cutoff point for PE prediction, using the FMF (Fetal Medicine Foundation) algorithm without the information of biochemical markers, in a Brazilian population and to verify if the AAS modifies the endothelial function. **Methodology:** Randomized clinical trial with the inclusion of 277 nulliparous women. The participants were evaluated in all gestational trimesters with Doppler US of uterine arteries and flow-mediated dilation in the brachial artery. Between 11 and 14 weeks they were randomized to receive ASA at a dose of 100mg / day or placebo. The risk calculation was used without information from the biochemical data (PAPP-A and PIGF). The Mann-Whitney test was used to compare the variables age, weight, height, BMI and mean IP of the uterine arteries. Fisher's exact test and the chi-square test were used to verify the existence of an association between risk and PE. A significance level of 5% was adopted. The ROC Curve was used to determine the best cutoff point between the various sensitivities and specificities found for the different risks. **Results:** The anthropometric variables were similar between the groups that took AAS and placebo. Flow-mediated dilation showed no difference between groups during pregnancy. The evaluation of endothelial function did not present itself as a good screening method for pre-eclampsia alone or in association with other maternal criteria. The cutoff point found was 1 in 155 chances. The reduction in total pre-eclampsia by using ASA 100mg / day of 36.3% (prevalence of PE in the group above the cutoff point was 19% using ASA and 12.1% using placebo). **Conclusions:** ASA at a dose of 100mg / d does not modify the endothelial function assessed by flow-mediated dilation in the brachial artery during the pregnancy of nulliparous women. The cut-off point defined for Pre-eclampsia was 1: 155 with 80% sensitivity, 57.5% specificity, 19.1% positive predictive value and 95% negative predictive value, selecting patients who will benefit from ASA.

Keywords: Pre-eclampsia. Prediction. Prevention. Acetylsalicylic acid.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	OBJETIVOS	41
2.1	Objetivo Geral	41
2.2	Objetivos Específicos	41
3.	METODOLOGIA	42
3.1	Tipo de estudo	42
3.2	Local do estudo	42
3.3	População e Tamanho amostral	42
3.4	Critérios e procedimentos para a seleção e o acompanhamento dos participantes	42
3.4.1	Critérios de Inclusão e Exclusão	43
3.4.2	Coleta de Dados	43
3.4.3	Randomização e Início do AAS	45
3.4.4	Seguimento das pacientes selecionadas	46
3.5	Aspectos éticos	47
3.6	Análise Estatística	48
4.	RESULTADOS	49
4.1	ARTIGO 1 - Determinação de ponto de corte para predição de pré- eclâmpsia, utilizando-se o algoritmo da <i>Fetal Medicine Foundation</i> , em população brasileira	49
4.2	ARTIGO 2 - Ácido acetilsalicílico em baixa dose não modifica reatividade vascular materna em nulípara	67
5.	CONCLUSÃO	80
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -	93

TCLE	
APÊNDICE B - Instrumento de Coleta de Dados	94
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética	97

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos referentes à eclâmpsia datam de 2200 a.C, observando os papiros do antigo Egito, segundo autores alemães. A palavra eclâmpsia origina-se do grego *eklamptis* e significa luz brilhante (CHESLEY, 2015). Hipócrates, no final do século V a.C e no início do século IV a.C, reconheceu a pré-eclâmpsia nas suas descrições, estabelecendo uma relação entre cefaleia acompanhada de convulsões durante a gestação que eram consideradas de mau prognóstico (CHESLEY, 2015). Falópio (1523/1526) nomeou a placenta referindo que ela só era encontrada durante a gravidez. Vasquez e Nobécourt (1987) estabeleceram, pela primeira vez a relação da hipertensão com a eclâmpsia. Só então o conceito de pré-eclâmpsia foi estabelecido. A presença de edema, proteinúria e cefaleia em gestantes era motivo para vigilância quanto à possibilidade de convulsões, porém somente no século XX pesquisadores estabeleceram a origem placentária da patologia associada a não invasão adequada das artérias espiraladas pelo citotrofoblasto (CHESLEY, 2015).

A pré-eclâmpsia foi previamente definida como o início de hipertensão acompanhado por proteinúria significativa depois de 20 semanas de gestação. Recentemente, a definição de pré-eclâmpsia (PE) tem sido ampliada. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) adota atualmente a definição internacionalmente aceita de PE, que é proposta pela Sociedade Internacional de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (ISSHP), publicada em 2014 e reforçada em 2018 (MAYRINK; COSTA; CECATTI, 2018). De acordo com o ISSHP, ocorre PE quando a pressão sanguínea sistólica é maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica em mmHg é maior ou igual a 90, em pelo menos duas ocasiões com 4 horas de intervalo, medidas em mulheres previamente normotensas, e é acompanhada de uma ou mais das seguintes condições, depois de 20 semanas de gestação:

- 1 - Proteinúria maior ou igual a 300 mg/24 horas, razão entre proteinúria /creatininúria > 0,3 mg, proteinúria significativa (2+ em fita reagente);
- 2 - Disfunções orgânicas maternas: incluindo lesão renal (creatinina maior ou igual 1,02 mg/dl), o envolvimento do fígado (transaminases elevadas, por exemplo: alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase > 40 UI/L ou duas vezes acima dos níveis normais) com ou sem dor abdominal epigástrica ou no hipocôndrio

direito, e complicações neurológicas (por exemplo: eclâmpsia, estado mental alterado, cegueira, acidente vascular cerebral, clônus, fortes dores de cabeça e escotomas visuais persistentes) ou complicações hematológicas (trombocitopenia - contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$, coagulação intravascular disseminada e hemólise);

3 - Disfunções uteroplacentárias (tais como: restrição do crescimento fetal, alterações nos estudos de Dopplervelocimetria da artéria umbilical, especialmente, se combinadas com alterações nas artérias uterinas (TRANQUILLI *et al.*, 2014) e (BOKSLAG *et al.*, 2016).

Apesar da ampliação dos conhecimentos fisiopatológicos envolvidos terem resultados no aumento de possibilidades clínicas para a definição de PE, permanecem as recomendações adotadas pela Sociedade Internacional de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (2000) (TANQUILLI *et al.*, 2014), que definem hipertensão arterial como a presença de pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg, considerando o 5º ruído de Korotkoff (desaparecimento da bulha). A proteinúria deve ser considerada como a perda de 300 mg ou mais, em urina de 24 horas. Em vista da maior agilidade para o diagnóstico, são consideradas adequadas as avaliações em amostra isolada de urina que tenham relação proteína/creatinina (ambas em mg/dl) igual ou superior a 0,3. Na ausência dessas possibilidades diagnósticas, pode ser considerada proteinúria com pelo menos 1+ em fita reagente, desde que considerada a qualidade do método.

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) define PE como hipertensão arterial (HA) identificada pela primeira vez após 20 semanas associada à proteinúria, podendo estar sobreposta a outro estado hipertensivo. Levando em conta o conceito atual da síndrome PE, conceitos rígidos têm sido abandonados (ACOG, 2013).

Assim, na ausência de proteinúria, o diagnóstico de pré-eclâmpsia pode ser baseado na presença de cefaleia, turvação visual, dor abdominal ou exames laboratoriais alterados, como plaquetopenia (menos que $100.000/\text{mm}^3$), elevação das enzimas hepáticas (o dobro do basal), comprometimento renal (creatinina acima de 1,1 mg/dl ou o dobro da basal) ou ainda edema pulmonar e distúrbios visuais ou cerebrais, como cefaleia, escotomas ou convulsão.

Esses critérios devem ser adotados para pacientes com hipertensão arterial pré-existente (HA precedendo a gestação ou identificada antes de 20 semanas), sendo que o agravamento do nível basal da pressão arterial e o surgimento de proteinúria sugerem a sobreposição de PE.

Considera-se, então, para o diagnóstico de PE, a hipertensão após a 20ª semana, e um dos critérios a seguir:

1 - Proteinúria significativa (relação P/C > 0,3, e > 1,0 g/l em fita reagente);

2 - Disfunções orgânicas maternas:

- Perda de função renal (creatinina maior de 1,1 mg/dl);
- Disfunção hepática (aumento de transaminases, pelo menos, duas vezes maior que o limite superior normal, epigastria);
- Complicações neurológicas (estado mental alterado, cegueira, hiperreflexia - com clônus, escotomas, turvamento visual, diplopia, Doppler da artéria oftálmica materna com *peak/ratio* > 0,78);
- Complicações hematológicas (plaquetopenia, CIVD < hemólise);
- Estado de antiangiogênese (PLGF < 36 pg/ml ou relação sFlt-1/PLGF > 85);

3 - Disfunção uteroplacentária (CIUR assimétrico, Doppler umbilical alterado, principalmente se presente também Doppler alterado nas duas artérias uterinas maternas).

Como pode ser notado, proteinúria não é uma condição *sine qua non* para caracterizar a pré-eclâmpsia, como anteriormente sugerido (SMITH, 1993).

De acordo com o conceito proposto pela Sociedade Internacional de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez, publicado em 2014 e reforçado em 2018, todas as mulheres hipertensas grávidas devem ser investigadas por envolvimento de múltiplos órgãos, mesmo se apresentarem proteinúria negativa, a fim de descartar a hipótese de pré-eclâmpsia. Essa abordagem é inovadora e tende, de forma mais ampla, a abranger casos que são um pouco negligenciados pela ausência de proteinúria (BROWN *et al.*, 2018).

No passado, a PE foi dividida em duas entidades diferentes: pré-eclâmpsia angiogênica ou placentária (anteriormente chamada de início precoce, antes de 34 semanas) e PE não angiogênica ou materna (anteriormente chamada de início tardio, após 34 semanas) (REDMAN; SARGENT, 2005). Placentação comprometida

e disfunção endotelial foram descritos na PE placentária, ao passo que fatores maternos preexistentes normalmente precedem a pré-eclâmpsia materna. Essa descrição, no entanto, simplifica e exagera as recentes descobertas existentes. Fatores de risco materno podem preceder PE de início precoce, bem como as concentrações anormais de fatores angiogênicos da placenta são encontradas no início da PE. A disfunção endotelial causada por inflamação sistêmica é encontrada em ambas: precoce e tardia. Por isso, é mais preciso afirmar que ambos os fatores maternos e placentários contribuem para PE, e a pesquisa deve se concentrar em classificações com base em processos fisiológicos, como a disfunção endotelial vascular, inflamação sistêmica e estresse oxidativo (MYALT; ROBERTS, 2015; MYAKT *et al.*, 2014).

Quanto ao momento de manifestação, a pré-eclâmpsia é denominada precoce quando ocorre antes de completar 34 semanas de gestação e tardia após essa idade gestacional. (TRANQUILLI *et al.*, 2014). Nesse sentido, os casos de pré-eclâmpsia de início precoce são mais associados com insuficiência placentária e, por conseguinte, com a restrição de crescimento fetal. Por outro lado, os casos tardios apresentam condições clínicas mais suaves (MELCHIORRE *et al.*, 2008).

A pré-eclâmpsia é responsável por um grande número de mortes maternas e morbidade perinatal nos países desenvolvidos e, principalmente, nos países em desenvolvimento em todo o mundo (PENNINGTON *et al.*, 2012; BARTON, 2008).

A pré-eclâmpsia afeta 10% das mulheres grávidas e a incidência mundial é de 3% em países desenvolvidos. Significativas variações entre países desenvolvidos e em desenvolvimento podem ser atribuídas a verdadeiras diferenças de correntes da aquisição de dados (ISUOG, 2018).

Quase um décimo de mortes maternas na Ásia e África, e um quarto das mortes maternas na América Latina estão associadas a distúrbios hipertensivos da gravidez.

Recentemente, Abalos *et al.* (2013), em uma revisão sistemática envolvendo 40 países com 39 milhões de mulheres, apresentaram uma taxa estimada de pré-eclâmpsia e eclâmpsia de 4,6% a 1,4%, respectivamente. Segundo a FEBRASGO (2017), não existem informações precisas sobre incidência de pré-eclâmpsia em todo o mundo, porém estima-se que ocorra entre 3% e 5% das gestações. Especificamente para o Brasil, uma revisão sistemática identificou a incidência de

1,5% para a PE e 0,6% para eclâmpsia (ABALOS *et al.*, 2013). Seria razoável afirmar que as informações relativas ao Brasil são ainda subestimadas, certamente, variando segundo suas regiões. porque há inquestionáveis diferenças regionais pela sua dimensão continental.

Um estudo brasileiro (GIORDANO *et al.*, 2014) registra que nas áreas mais desenvolvidas a prevalência da eclâmpsia foi estimada em 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto que em regiões menos favorecidas essa prevalência se eleva para 8,1%, com razão e morte materna correspondente a 22,0%.

Nos últimos 50 anos, tem havido uma tendência decrescente na incidência desses agravos em países de alta renda, ao lado de um movimento contrário em países de média e baixa renda, que é basicamente devido ao acesso ao pré-natal de qualidade, bem como o manejo adequado dos casos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, com resultados maternos e perinatais melhores (ABALOS *et al.*, 2013).

Devido à alta incidência e à gravidade da PE, têm sido feitas várias tentativas de se identificar pacientes com maior risco de desenvolvê-la. Para tal, vários estudos foram realizados utilizando critérios de risco.

Poon *et al.* (2018), em artigo publicado, compararam a incidência de PE pré-termo em pacientes que preenchiam os critérios de risco para *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), com o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation* (FMF), e concluiu que:

Segundo o relatório NICE, que analisou 34.573 mulheres com gravidez única e que pariram maior ou igual a 24 semanas de gestação, submetidas a um estudo prospectivo para pré-eclâmpsia pré-termo, 239 mulheres desenvolveram pré-eclâmpsia, o que equivale a 0,7% (POON *et al.*, 2018).

Conforme critérios do ACOG, em 22.287 mulheres grávidas, que preencheram critérios de inclusão para pré-eclâmpsia pré-termo, a incidência foi de 0,97% (95 CI 0,85 - 1,11%).

De acordo com o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation*, no subgrupo com *screen* positivo a incidência de PE pré-termo foi de 4,8% (95 CI, 4,14 - 5,55%) e no subgrupo com *screen* negativo a incidência de PE pré-termo foi de 0,25% (95 CI, 0,18 - 0,133) (POON *et al.*, 2018). Do exposto, conclui-se que os resultados acima mostram evidências de que a combinação de fatores maternos e biomarcadores em

mulheres com *screen* positivo para PE pré-termo possibilitam melhores resultados na predição de PE (POON *et al.*, 2018).

A PE continua com sua etiologia desconhecida. Deve ser reconhecida como desordem multissistêmica de origem multifatorial, envolvendo placentação defeituosa, estresse oxidativo, autoimunidade, ativação de trombina e plaquetas, inflamação intravascular, disfunção endotelial e desequilíbrio na angiogênese, (CHAIWORAPONGSA *et al.*, 2014; MELCHIORRE *et al.*, 2014). Pode afetar rins, fígado e ser complicada com edema pulmonar e coagulopatia, agravando a hipertensão (CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

O modo como a gravidez incita ou agrava a hipertensão ainda não tem resposta, apesar de décadas de intensa pesquisa. Os distúrbios hipertensivos permanecem entre os problemas sem solução mais significativos e intrigantes em obstetrícia (CUNNINGHAM *et al.*, 2016).

Embora sua etiologia ainda não esteja clara, vários eventos na sua fisiopatologia são bem estudados e podem ser avaliados por meio de métodos biofísicos e bioquímicos. Teorias recentes indicam que um problema no início culmina em diferenciação trofoblástica na liberação de detritos da placenta na circulação materna, causando inflamação e estresse oxidativo, que conduz finalmente à disfunção endotelial (MAGEE *et al.*, 2008; NICOLAIDES, 2011).

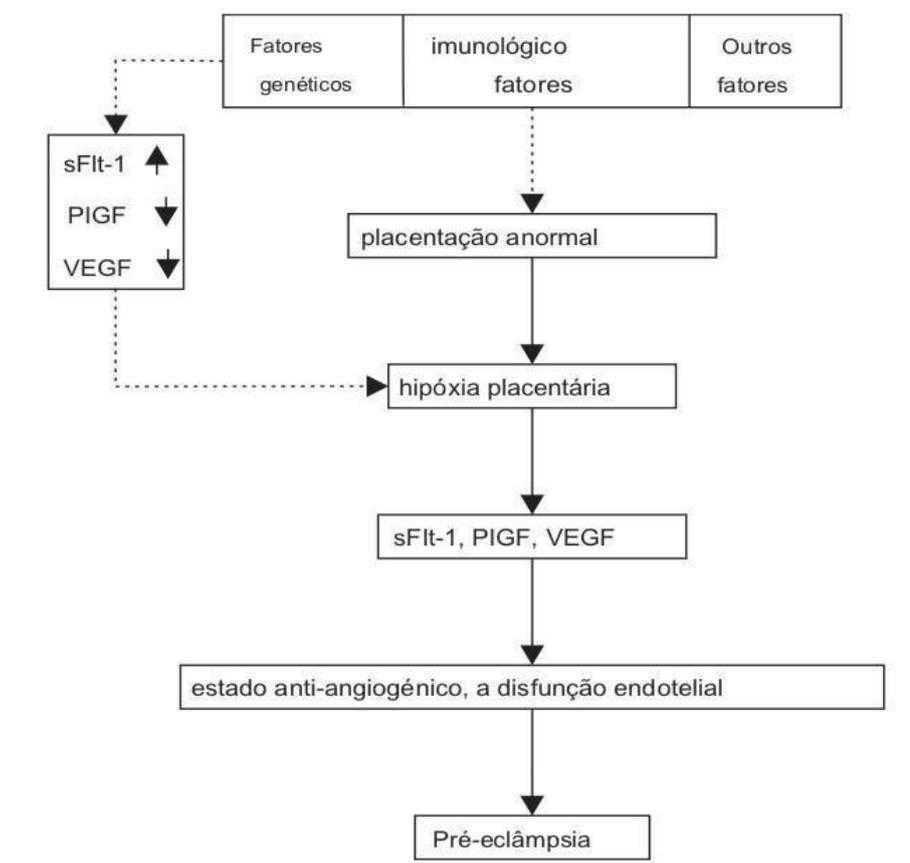
Apesar dos fatores etiológicos que causam a doença não estarem claros, existem evidências de que os fatores genéticos, imunológicos e angiogênicos estejam envolvidos. Dois estudos holandeses identificaram em *locus* genético, significativamente ligado à PE - o (10q22), mas nenhum deles conseguiu explicar a patogênese complexa da doença (FERRIS, 1991; ROBERTS, *et al.*, 1989).

Uma proteína implicada sendo capaz de reproduzir sinais de PE em roedores é *fms*-like tirosina quinase-1 solúvel (sFlt-1), que é uma variante do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF - receptor 1), é produzida em quantidade excessiva nas placentas com pré-eclâmpsia. Quando injetada em ratas grávidas, causa proteinúria e endoteliose glomerular semelhante à PE (TAYLOR *et al.*, 2003).

Roberts *et al.* (1989) foram os primeiros a sugerir a hipótese de que na PE se elaboram fatores solúveis que induzem a disfunção celular endotelial, que seriam responsáveis pelo aparecimento dos sintomas clínicos como: hipertensão, proteinúria, edema *etc.* Recentes estudos sugerem que o excesso de secreção de

uma molécula antiangiogênica, originada na placenta e chamada de fms-like tirosina quinase-1 solúvel, pode contribuir para a patogênese da pré-eclâmpsia. A sFlt-1 age antagonizando duas moléculas pró-angiogênicas, que são o fator de crescimento vascular endotelial e o fator de crescimento placentário (BDOLAH *et al.*, 2005). As concentrações dos biomarcadores maternos no plasma são medidos por métodos enzimáticos, e existe uma forte associação entre o aumento de níveis de VEGF - R1 e a ocorrência de pré-eclâmpsia (MUYRIVERA *et al.*, 2015).

Figura 1 - Ilustra fatores etiológicos envolvidos na patologia, conforme descrito acima. Adaptada da *The Endocrine Society* (26)



Hipótese do papel da sFlt-1 e hipóxia placentária na patogênese da pré-eclâmpsia. Abreviaturas: sFlt-1 - fms solúveis tirosina quinase-1; PIGF - fator de crescimento placentário; VEGF - factor de crescimento endotelial vascular; linhas completas - relações comprovadas; linhas tracejadas - relação não comprovada. Copyright 2004, The Endocrine Society (26).

Roberts *et al.* (1989), há cerca de 30 anos, propuseram que na disfunção das células endoteliais maternas estava a chave dos eventos que resultavam nas

manifestações clínicas da PE. A função endotelial é afetada em condições crônicas como obesidade, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial, assim como, agudamente, por privação de sono, estresse mental, modificações hormonais, exercício físico, ciclo menstrual e alimentação.

Esse achado levou muitos pesquisadores a focarem no perfil angiogênico da placenta de pacientes com PE. Múltiplos e extensivos estudos demonstram que a pré-eclâmpsia está associada à deficiente invasão trofoblástica das artérias espiraladas maternas, levando a um aumento da impedância do fluxo nas artérias uterinas (PAPAGEORGHIU *et al.*, 2005). Alguns descrevem a pré-eclâmpsia em dois estágios. O primeiro é assintomático e marcado pela placentação anormal, seguido da produção de fatores solúveis que passam para a circulação materna e causam subsequente disfunção endotelial generalizada. O segundo é caracterizado primariamente por hipertensão e proteinúria, quadro clínico conhecido como síndrome materna (LAM; LIM; KARUMANCHI, 2005). Atualmente, a PE é descrita como o estágio de desequilíbrio entre a pró-angiogênese e os fatores antiangiogênicos.

A placentação adequada, que hoje se acredita ocorrer em um único estágio, é tradicionalmente descrita envolvendo dois estágios: inicialmente, a invasão trofoblástica requer um processo de vascularização para estabelecer a rede vascular fetoplacentária e finalmente completar a remodelação das artérias espiraladas, resultando na circulação uteroplacentária. Esse processo de invasão trofoblástica e remodelação das arteríolas espiraladas já foi extensivamente estudado e parece ter um maior significado no sucesso da gravidez. Quando defeituoso, parece induzir a pré-eclâmpsia. Durante seu curso, as células do trofoblasto transformam as células fenotípicas endoteliais que, desse modo, expressam marcadores endoteliais típicos, como a V-caderina (*V-cadherin*) e a integrina alfa-beta 3 (ZHOU *et al.*, 1997).

A falha nessa transformação pode resultar num inadequado suprimento sanguíneo para crescimento placentário, levando à hipóxia e mudança na secreção de fatores angiogênicos.

Talvez a molécula mais importante e com papel fundamental na patogênese da pré-eclâmpsia seja a sFlt-1. Depois que ela foi sugerida como a molécula que induz a pré-eclâmpsia, muitos estudos confirmam altos níveis circulantes de sFlt-1 no soro materno, assim como foram encontrados esses altos níveis 48 horas após o

parto (MAYNARD *et al.*, 2003; SUGIMOTO *et al.*, 2003; CHAIWORAPONGSA *et al.*, 2004; LEVINE *et al.*, 2004).

Algumas evidências apoiam a hipótese do envolvimento do sistema imunológico materno na doença. A partir de problemas de adaptação imunológica ao trofoblasto, ocorreriam problemas na perfusão do trofoblasto, com hipóxia consequente. Essas alterações primárias seriam o gatilho de uma série de fenômenos locais de hipóxia e reoxigenação, e poderia amplificar os efeitos locais, tais como: formação de espécies reativas de oxigênio, ativação do sistema inflamatório materno, aceleração do processo de apoptose celular, que limitariam o estabelecimento da placentação normal e o desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos, como o VEGF e PLGF, e fatores solúveis antiangiogênicos, como a sFlt-1, com predomínio desses últimos, resultando no conjunto em ativação generalizada do sistema inflamatório materno, disfunção endotelial universal e limitação na vascularização placentária (OLIVEIRA *et al.*, 2010; SMETS *et al.*, 2006).

Em mulheres com PE de desenvolvimento tardio, LEVINE *et al.* (2004) confirmaram que os níveis de sFlt-1 livre e VEGF livre, assim como PLGF livre estão alterados. Essas mulheres tinham altos níveis de sFlt-1 e baixos níveis de PLGF e VEGF, quando comparadas a mulheres com gravidez normal na mesma idade gestacional. Essas concentrações começavam a se elevar entre 21 e 24 semanas, chegando a excessivos aumentos em torno de 29 a 32 semanas de gestação. Portanto, anormalidades nesse balanço angiogênico têm grande papel na cascata molecular, levando à proteinúria, hipertensão e disfunção endotelial. Novas evidências sugerem a hipótese de que o balanço angiogênico é crucial para diferenciação e invasão do citotrofoblasto.

As mudanças hemodinâmicas características da gravidez, como a vasodilatação periférica, redução da resistência vascular total e decréscimo da pressão arterial na primeira metade da gravidez não foram devidamente esclarecidos. Evidências atuais apontam para mudanças na função endotelial e atividade do óxido nítrico como fatores contribuintes. Na pré-eclâmpsia, existem evidências acumulativas para o modelo patogênico por meio da invasão deficiente do trofoblasto nas artérias espiraladas, levando à pobre perfusão da unidade fetoplacentária (VILLAR *et al.*, 2006). Assim, a placenta mal perfundida passa a sintetizar e liberar quantidades aumentadas, como fatores vasoativos, tais como: a sFlt -1 e as citocinas, levando à disfunção endotelial.

Segundo BRANDÃO *et al.* (2014), as teorias fisiopatológicas mais recentes indicam que uma reação inflamatória associada a um estresse oxidativo placentário adquire proporções sistêmicas, gerando disfunção endotelial no organismo materno. A disfunção endotelial é apontada como o evento fisiológico que consegue explicar as manifestações clínicas e as complicações da PE (BRANDÃO *et al.*, 2014).

O endotélio é uma fina camada monocelular que cobre a superfície interna dos vasos sanguíneos, é metabolicamente ativo e separa o sangue circulante dos tecidos (ESPER *et al.*, 2006).

Está continuamente exposto a fatores humorais, mediadores inflamatórios e mudanças sob estresse, sendo o óxido nítrico a principal substância responsável pela dilatação vascular (MELO *et al.*, 2014). O endotélio tem a habilidade de modular tanto o lúmen vascular, pelo controle da dilatação e contração locais em resposta a alterações do fluxo sanguíneo ou a agentes vasoativos, como o compartimento adjacente da musculatura lisa vascular, pela produção de substâncias antiproliferativas, sendo o óxido nítrico (ON) a principal substância responsável pela dilatação vascular dependente do endotélio (MELO *et al.*, 2014).

Quando ele perde a capacidade de manter esse delicado balanço, passa a ser invadido por lipídios e leucócitos, e começa a ser disfuncional.

A inibição do crescimento celular endotelial no sinciotrofoblasto da pré-eclâmpsia, a secreção de substâncias deciduais, a disfunção endotelial e placentária devido ao estresse oxidativo são, sem dúvida, o conceito atual.

A pré-eclâmpsia se inicia com a perda de refratariedade a agentes vasoativos. O óxido nítrico, anteriormente denominado fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), é sintetizado pelas células endoteliais a partir da L- arginina. É um vasodilatador potente cuja ausência ou concentração diminuída poderia participar na etiologia da pré-eclâmpsia (KUSCU *et al.*, 2003). Na gravidez normal, o óxido nítrico produz acúmulo de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que promove a vasodilatação e melhora a perfusão sanguínea. O óxido nítrico também interage com o fator de crescimento endotelial vascular, além de regular a expressão e a atividade de proteases matrizes-dependentes, assumindo importante função no processo de invasão do trofoblasto. É proposta a ideia de que a melhora na síntese endotelial de óxido nítrico é responsável por essa vasodilatação (SAVVIDOU *et al.*, 2001). O radical livre do óxido nítrico é um mediador importante do processo de placentação. Esse radical livre é derivado do endotélio endógeno e

influencia a função endotelial. Sob condições fisiológicas, a liberação do óxido nítrico (na forma de radical livre), na circulação placentária, dilata o leito vascular da placenta fetal, assegurando as trocas materno-fetais (HADZIC *et al.*, 2017).

Essa reação é regulada pelo VEGF, um mitógeno endotelial que tem a função importante na proliferação de células endoteliais e na angiogênese. Ele estimula a eNOS (NOS endotelial) e, portanto, induz a produção de eNOS (BHAVINA; RADHIKA; PANDIAN, 2014). Em um ambiente oxidativo, a falha produção do NOS leva à produção de superóxido (O₂⁻), mantendo o ambiente mais oxidativo (MANNAERTS *et al.*, 2018). A presença de superóxido na árvore vascular determina uma reação rápida com o NO local, formando uma espécie reativa de nitrogênio denominada peroxinitrito. As moléculas de peroxinitrito causam danos diretos ao DNA celular, além de induzir o desacoplamento da eNOS. Essa última ação determina uma produção adicional de superóxido e perpetuação do dano endotelial (BAHIA *et al.*, 2006).

Na pré-eclâmpsia, ocorre menos biodisponibilidade placentária de L- arginina, precursora do óxido nítrico, acarretando o redirecionamento para a formação de peroxinitritos, causando o estresse oxidativo, que é um dos mais importantes estímulos para a síntese e liberação do óxido nítrico (ESPER *et al.*, 2006). Durante o estresse oxidativo, um desequilíbrio de fatores pró e antioxidantes resulta em disfunção endotelial, quer por ação direta sobre a vasculatura ou por meio de redução na biodisponibilidade de mediadores vasoativos. O estresse oxidativo pode mediar a disfunção de células endoteliais e contribui para a fisiopatologia da pré-eclâmpsia com base em provas de um aumento da atividade pró-oxidante, juntamente com a diminuição da proteção antioxidante.

Segundo Mayring, Costa e Secatti (2018), pela magnitude do impacto social e econômico da pré-eclâmpsia, além das evidentes repercussões clínicas, é necessário antever essa condição. Em relação ao momento em que é possível prever a PE, embora a tendência seja em torno do primeiro trimestre, alguns modelos foram propostos em idades gestacionais posteriores, com base no fato de que uma grande proporção de gestantes precisa ser avaliada tardiamente, no final do segundo trimestre ou início do terceiro trimestre. Essa proporção de mulheres grávidas pode desenvolver PE depois de 32 semanas de gestação (ANDRIETTI *et al.*, 2016; LITWINSKA *et al.*, 2018; TAYYAR *et al.*, 2016). Embora haja uma inegável

concentração de esforços no primeiro trimestre. Ao longo dos anos, marcadores biofísicos e bioquímicos foram identificados como possíveis indicadores precoces de falhas no processo de placentação complexa, o que levaria à PE. O primeiro passo seria identificar os fatores de risco da pré-eclâmpsia (MAYRINK; COSTA; SECATTI, 2018).

Existem extensivas evidências de que os riscos dos resultados adversos em relação à PE são maiores quando a doença é severa e de início precoce, requerendo o parto antes de 37 semanas de gestação (PE pré-termo) do que a termo (WITLIN *et al.*, 2000; Yu *et al.*, 2008).

A monitorização da pressão arterial faz parte da rotina de pré-natal e pode ser o primeiro indicador da ocorrência clínica da condição hipertensiva. Considerando que os níveis médios de PA são elevados em gestantes que desenvolverão PE no primeiro ou segundo trimestre, esse marcador deixa de representar uma ferramenta para o diagnóstico das condições hipertensivas e começa a agir como um importante preditor de PE. Em uma revisão sistemática publicada em 2008, mostrou-se uma maior precisão da pressão arterial média (PAM) na predição de PE entre gestantes de baixo risco no segundo trimestre, foi demonstrado, quando comparada à medida isolada de PA sistólica e diastólica. Entre as mulheres com alto risco de PE, é a PA diastólica acima de 75 mmHg que apresenta a maior capacidade preditiva da doença em questão (CNOSSEN *et al.*, 2008). Avaliada em uma população heterogênea composta por nulíparas e múltiparas, a taxa de predição da PAM nos casos de PE precoce e tardia é de 58% e 44%, respectivamente, com 5% de falso positivo (GHULMIYYAH; SIBAI, 2012).

A abordagem atual para o rastreio de PE se baseia na identificação de fatores de risco, nas características demográficas e histórias clínicas maternas (fatores de risco materno).

Na atualidade, para pré-eclâmpsia foram listados os seguintes fatores de risco: pré-eclâmpsia em gestação anterior, nulíparas, algum extremo de idade (abaixo de 20 anos de idade ou acima de 40), ascendência afro-americana, condições patológicas preexistentes como a hipertensão crônica, *diabetes mellitus*, nefropatia e síndrome do anticorpo antifosfolípido, IMC acima de 35 (PARÉ *et al.*, 2014) e o uso de tecnologias de produção assistida (MOUSSA *et al.*, 2016). Esse último associado com uma maior incidência de gravidezes múltiplas e com o

aumento da idade média das mulheres na sua primeira gravidez, que em conjunto, atuam para aumentar a ocorrência de PE (BARNHART, 2013).

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda a identificação do grupo de alto risco com base em 10 fatores, incluindo características maternas, tais como história clínica e obstétrica. Porém, a performance desse *screen* é pobre, com detecção de apenas 40% dos casos de PE pré-termo e 33% dos casos a termo, com taxa de falso positivo de 11%. O NICE propôs, em um documento publicado em 2010, uma classificação dos fatores de risco para pré-eclâmpsia como “risco moderado” e “alto risco”, de modo que os tornam ferramentas capazes de definir o grupo para o qual seria indicada a aplicação imediata de medidas profiláticas (VISINTIN *et al.*, 2010).

Os fatores seguintes foram classificados como alto risco: intervalo interpartal superior a 10 anos, idade materna avançada (mulheres com mais de 40 anos), história familiar de pré-eclâmpsia, histórico prévio de PE, índice de massa corpórea (IMC) maior que 35 kg/m², doença cardiovascular preexistente como hipertensão arterial e doença renal crônica, além de múltiplas gestações (VERGHESE, 2012).

De acordo com o NICE, a presença de dois fatores de risco moderado ou um único fator de alto risco iria admitir mulheres grávidas para medidas profiláticas (uso de aspirina antes da 16^a semana de gestação e pré-natal em um serviço especializado) (ROLNIK *et al.*, 2017).

Segundo o ACOG, os fatores de risco são os mesmos que os relatados pelo NICE, com a exceção da idade que é acima de 35 anos, valor acima do qual uma mulher seria considerada de alto risco para pré-eclâmpsia. Além disso, essa instituição não reconhece diferentes escalas de fatores de risco. Assim, eles categorizam todos sob a mesma denominação de alto risco (ACOG, 2013).

Figura 2 - Indicadores de risco e indicação de aspirina de acordo com as sociedades

SOMANZ-RANZOG	NICE 2010	USPSTF 2014	ACOG 2018
Risk factors	High-risk factors	High-risk factors	High-risk factors
Previous pregnancy with PE	Previous pregnancy with PE	Previous pregnancy with PE	Previous pregnancy with PE
Chronic hypertension	Chronic hypertension	Chronic hypertension	Chronic hypertension
Autoimmune disease	Autoimmune disease	Systemic lupus erythematosus	Systemic lupus erythematosus
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Chronic kidney disease	Chronic kidney disease	Chronic kidney disease	Chronic kidney disease
Multifetal gestation		Multifetal gestation	Multifetal gestation
Nulliparity		Thrombophilia	Thrombophilia
Age >40 years	Moderate-risk factors	Moderate-risk factors	Moderate-risk factors
Interpregnancy interval >10 years	Nulliparity	Nulliparity	Nulliparity
BMI at first visit >35 kg/m ²	Age >40 years	Age >35 years	Age >35 years
Family history of PE	Interpregnancy interval >10 years	Interpregnancy interval >10 years	Inter-pregnancy interval >10 years
Conception by IVF	BMI at first visit >35 kg/m ²	BMI >30 kg/m ²	BMI >30 kg/m ²
	Family history of PE	Family history of PE	Family history of PE
		History of SGA or adverse outcome	History of SGA or adverse outcome
		Sociodemographic characteristics (African American race or low socioeconomic status)	Sociodemographic characteristics (African American race or low socioeconomic status)
Indication for aspirin:	Indication for aspirin:	Indication for aspirin:	Indication for aspirin:
Moderate- to high-risk for PE (no clear distinction of moderate and high risk)	2 moderate or 1 high-risk factor	1 high-risk factor	1 high-risk factor
Dose: unclear	Dose: 75 mg/day from 12 weeks	Dose: 81 mg/day optimally before 16 weeks	Dose: 81 mg/day optimally before 16 weeks
Until 37 weeks or until delivery	Continue daily until delivery	Continue daily until delivery	Continue daily until delivery
		Consider aspirin:	Consider aspirin:
		If more than one moderate risk factors	Other established medical indications

ACOG, American College of Obstetricians and Gynaecologists; BMI, body mass index; IVF, *in vitro* fertilisation; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PE, pre-eclampsia; SGA, small-for-gestational age; RANZCOG, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; SOMANZ, Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

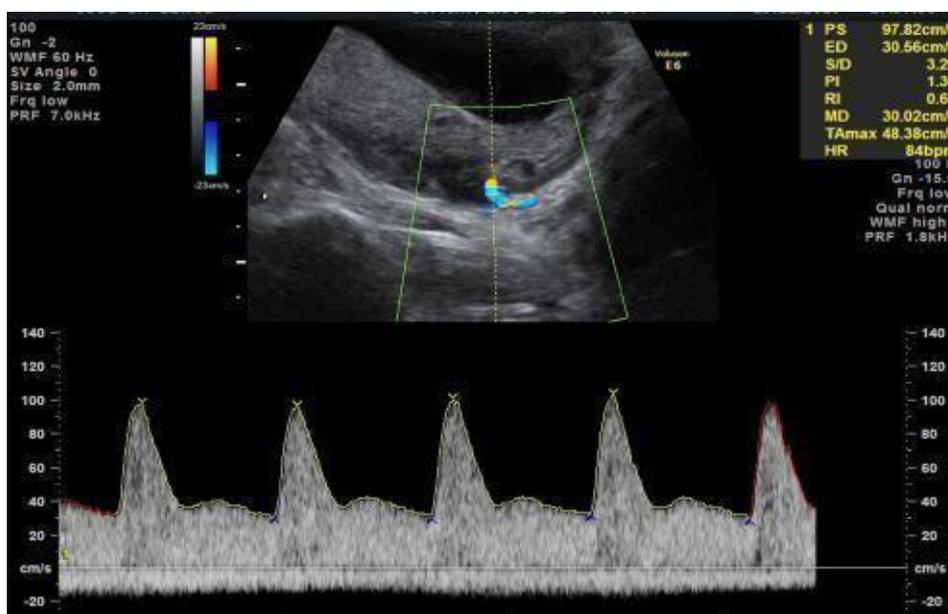
Um estudo prospectivo, aplicando conceito proposto pelo NICE, obteve uma taxa de detecção de 37% e 28,9% dos casos em pré-eclâmpsia precoce e tardia, respectivamente, com taxa de 5% de falsos positivos, estudando uma população heterogênea composta de nulíparas e múltiparas (POON *et al.*, 2010). Nesse mesmo estudo, demonstrou-se que o fator clínico de maior capacidade preditiva foi a história anterior de pré-eclâmpsia. Evidentemente, esse cenário não favorece a identificação de mulheres nulíparas em risco de pré-eclâmpsia, o que constitui uma importante limitação, uma vez que a incidência dessa complicação é mais alta nesse grupo de mulheres grávidas.

No estudo de Poon *et al.* (2018), conclui-se que ACOG e NICE guideline foram o ponto de partida para reflexões científicas sobre evidências de que o objetivo deveria realmente ser a identificação de mulheres de alto risco para PE pré- termo.

Outro exame utilizado na predição de PE é o estudo da Dopplervelocimetria das artérias uterinas, que fornece uma avaliação não invasiva da circulação uteroplacentária (POON; NICOLAIDES, 2014). Para a medição do índice de pulsatilidade da artéria uterina, uma secção sagital do útero é obtida e o canal e o orifício cervicais internos são identificados. Subsequentemente, mantendo-se o transdutor na linha média, suavemente, ele é inclinado para o lado do mapeamento de fluxo de cor para identificar cada artéria uterina ao longo do lado do colo do útero e do útero a nível do orifício interno. Deve-se ter o cuidado de assegurar que o ângulo de insonação seja menos que 30% (SOTIRIADIS *et al.*, 2019).

Fitzgerald e Drumman (1977) foram os primeiros a analisar o fluxo fetal humano. Como indicado por estudos, esse recurso seria muito útil para prever casos de pré-eclâmpsia precoce, quando aplicado em mulheres grávidas que são consideradas de alto risco, para avaliar o desenvolvimento da doença (RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

Figura 3 - Exame de ultrassom Doppler transabdominal da artéria uterina no primeiro trimestre. A alça da artéria uterina está localizada em uma seção paracervical, e pelo menos três formas de onda idênticas são registradas, usando um ângulo de insonação o mais próximo possível de 0



Adaptada de Ultrasound Obstet Gynecol, 2013.

Quando se detecta um aumento da resistência nas artérias uterinas na 23ª

semana de gestação, em uma população aleatória e heterogênea de gestantes, a sensibilidade obtida foi de 77,8% e a especificidade foi de 95% para predição de PE precoce. Por outro lado, os números não são encorajadores quando os casos de PE, em geral, são avaliados (incluindo os de manifestação tardia, que são a maioria). Nesses casos, a sensibilidade encontrada foi de 42,8%, que não tem aplicabilidade clínica no caso de um teste de rastreio (YU *et al.*, 2005).

Quando o estudo Doppler foi realizado precocemente nas artérias uterinas, entre 11 e 13 semanas e analisado de forma isolada, a taxa de detecção de PE precoce e tardia foi de 59% e 40%, respectivamente, com 5% de falso positivo. Considerando a escassez de evidências científicas existentes, que mostraram a melhora nos resultados maternos e perinatais, o estudo Doppler das artérias uterinas não é recomendado como teste de triagem para PE entre mulheres consideradas de baixo risco devido à sua história pessoal e clínica (PEDROSO *et al.*, 2018; STAMPALIJA; GYTE; ALFIREVIC, 2010).

Inúmeros biomarcadores têm sido estudados, como indicado em uma revisão sistemática recente, que avalia evidências inflamatórias e sua capacidade de prever pré-eclâmpsia. No entanto, ainda não é possível eleger um fator isolado que seja suficiente para uma predição dessa condição (BLACK, HOROWITZ, 2018).

Dentre os biomarcadores mais importantes estão proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) e o fator de crescimento placentário (PLGF). Esses biomarcadores foram avaliados antes da 16ª semana de gestação. Quando analisados especificamente para os casos de manifestação precoce (antes das 34 semanas), eles demonstraram melhores resultados (O'GORMAN *et al.*, 2017).

Além disso, a definição de parâmetros de normalidade para esses marcadores é influenciada pela presença ou ausência de *diabetes mellitus*, de paridade (pacientes múltiparas têm valores de PAPP-A mais baixos do que as pacientes nulíparas), gemelaridade (que têm níveis mais elevados de PAPP-A e PLGF do que aquelas observadas em gravidezes individuais), e a idade materna avançada (mulheres com mais de 35 anos de idade apresentaram valores mais baixos dos marcadores em questão) (SUNG *et al.*, 2017).

Outra técnica utilizada na tentativa de prever PE é a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, uma técnica ultrassonográfica simples, que pode aferir a resposta vascular pela variação do diâmetro da artéria braquial, promovida pela hiperemia reativa, à oclusão vascular, a qual é provocada pelo restabelecimento do fluxo, após um período de

oclusão, por meio da insuflação de um manguito de esfigmomanômetro. Esse estímulo provoca a liberação do óxido nítrico com vasodilatação subsequente, que pode ser visualizada e quantificada como índice de função vasomotora. Essa técnica é atraente, porque não é invasiva e permite repetidas aferições (CORRETTI *et al.*, 2002). Essa medida é uma avaliação da função vascular dependente do endotélio, sendo realizada pela primeira vez por Celermajer *et al.* (1992) e recomendada pela *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (CORRETTI *et al.*, 2002).

A disfunção endotelial pode ser definida como uma alteração do relaxamento vascular por diminuição da biodisponibilidade de fatores derivados do endotélio (BAHIA, 2006).

Além do óxido nítrico sintetizado no endotélio, outras vias podem explicar a dilatação mediada por fluxo após hiperemia reativa. Prostaciclina e tromboxano A2 medeiam reatividade vascular, segundo (HUSAIN *et al.*, 1998; TAUBERT *et al.*, 2004). A aspirina inibe a síntese do tromboxano A2 em plaquetas e da prostaciclina E2 em células endoteliais. Em doses baixas, a aspirina inibe apenas o tromboxano A2 (FURUNO *et al.*, 2011).

A dilatação mediada por fluxo baseia-se na modificação percentual do diâmetro da artéria braquial mediante hiperemia reativa, observada por meio de transdutores de alta frequência, geralmente a partir de 7 MHz. Celermajer *et al.* (1992) pesquisaram crianças e adultos com fatores de risco para aterosclerose, tais como: o uso do cigarro e o aumento dos níveis sanguíneos de colesterol, e demonstraram que nos vasos sanguíneos de indivíduos saudáveis a dilatação era significativamente maior que em indivíduos que fumavam, com problemas cardíacos e com histórico familiar de hipercolesterolemia. Os autores concluíram que o endotélio saudável e intacto, com função normal, pode aumentar o diâmetro em mais de 10%, enquanto no endotélio com perda de função, o aumento foi menor que 10%. Esse valor percentual menor de dilatação foi posteriormente verificado em pacientes com pré-eclâmpsia, sugerindo a ligação da disfunção endotelial com a patologia. A avaliação da dilatação mediada por fluxo poderia então ser útil na predição da doença, pois é um método barato, não invasivo e de fácil manuseio e reprodutibilidade (YOSHIDA *et al.*, 1998; KUSCU *et al.*, 2003).

Portanto, a DMF para avaliar função endotelial, cujo estímulo provoca a liberação de fatores de relaxamento derivados do endotélio com subsequente

vasodilatação, pode ser vista e quantificada como um índice de função vasomotora. Sob condições fisiológicas, o aumento do fluxo sanguíneo subsequente à liberação da oclusão temporária de uma artéria periférica causa vasodilatação, chamada de hiperemia reativa ou *shear stress*, que é a força de fricção da superfície endotelial resultante de um fluxo intraluminal, e é considerada como um estímulo fisiológico mediado pelo óxido nítrico (TAKATA; NAKATSUKA; KUDO, 2002).

Takata, Nakatsuka e Kudo (2002) também estudaram disfunção endotelial em vários graus de PE, combinando medida da dilatação mediada por fluxo com o Doppler nas artérias uterinas, oftálmicas e braquiais de 99 mulheres grávidas: 32 sem complicações, consideradas grupo-controle; 15 apresentavam restrição do crescimento fetal; 25 tinham PE leve e 27 com PE grave. A idade gestacional média dos grupos variou de $32,2 \pm 3,9$ semanas a $32,6 \pm 4,1$ semanas. A dilatação mediada por fluxo foi significativamente menor na artéria braquial de mulheres grávidas com PE do que nas não grávidas. Também, nas artérias uterinas e oftálmicas das mesmas pacientes, houve alteração circulatória detectada com a Dopplervelocimetria, assim como houve diferença na DMF entre os dois grupos de PE (leve e grave) e naquelas com restrição do crescimento fetal. Os dados obtidos por esses autores sugerem que a avaliação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial ajuda a diferenciar o grau e a severidade da PE, sendo útil para entender o estado circulatório de mulheres com PE.

Apesar do seu uso difundido, pela fácil aplicabilidade, a dilatação mediada por fluxo, como método de avaliação da função endotelial, ainda necessita ser determinada para avaliação segura. Considerando-se que os níveis médios de pressão arterial são elevados em mulheres grávidas que irão desenvolver pré-eclâmpsia no primeiro ou segundo trimestre, ou mesmo que já estivessem elevados antes da gravidez, esse marcador deixa de representar uma ferramenta para o diagnóstico de condições hipertensivas e começa a agir como um importante preditor de pré-eclâmpsia (EASTERLING *et al.*, 1990).

Os estudos acima são uniformes em comprovar que a dilatação mediada por fluxo aumenta gradativamente durante a gravidez, tendo níveis crescentes desde o primeiro trimestre até o fim da gravidez, porém os valores da DMF se encontram diminuídos nas grávidas com pré-eclâmpsia.

A partir dessa descoberta, muitos estudos foram realizados em pacientes

grávidas, a fim de analisar a função endotelial, e demonstraram que os valores da dilatação mediada por fluxo também aumentam durante a gravidez normal desde o primeiro trimestre e alcançam valores mais altos no último trimestre. O aumento do diâmetro da luz da artéria braquial é maior em grávidas que em não grávidas (SIERRA-LAGUADO; GARCIA; LOPEZ-JARAMILLO, 2006).

A dilatação mediada por fluxo da artéria braquial é um exame de grande valor para a propedêutica e o acompanhamento da função endotelial. Apesar das dificuldades técnicas e da falta de padronização ainda existentes, não há motivo para que esse método não seja bem aceito na prática clínica (BRANDÃO *et al.*, 2010).

Numerosos estudos utilizaram a DMF durante a gravidez e comprovaram que essa é significativamente menor nas grávidas com pré-eclâmpsia, enquanto outros estudos demonstram que o decréscimo da DMF está associado com uma gama de fatores de risco para aterosclerose, e constitui fator de risco futuro para doença cardiovascular. No entanto, até a presente data não existe um único teste disponível oferecendo boa precisão diagnóstica (ALVES *et al.*, 2015).

Considerando a complexidade da etiologia pré-eclâmpsia, é improvável que um fator materno isolado seja capaz de prever essa doença.

Assim, a tendência mundial é a construção de algoritmos, combinando vários fatores. Os resultados são, por vezes, muito bons na pré-eclâmpsia, quando o desfecho analisado é de início precoce. Nos casos de início tardio, que são a maioria, esses números permanecem modestos (TAN *et al.*, 2018). Um recente estudo envolvendo 58.800 mulheres com gravidez única, examinadas entre 11 e 14 semanas de gestação, favoreceu o aperfeiçoamento do algoritmo de predição de PE. Usando esse algoritmo, a taxa de detecção estimada para PE pré-termo foi de 76% e a taxa de falso positivo foi de 10% (AKOLEKAR; SYNGELAKY; POON L. *et al.*, 2013).

O maior desafio na obstetrícia moderna é a identificação precoce de gravidez de alto risco para PE, para que se possa tomar medidas preventivas no sentido de melhorar a placentação e reduzir a prevalência da doença (O'Gorman *et al.*, 2016).

Em 1978, Goodlin relatou casos de mulheres com hipertensão gestacional

prévia, trombocitopenia e partos prematuros que se beneficiaram com o uso de aspirina e heparina iniciado com 15 semanas na gestação seguinte.

Crandon e Isherwood (1979) observaram que mulheres que tomaram aspirina durante a gravidez, por outras razões, foram menos acometidas de PE do que as mulheres que não tomaram (MASSOTTI; GALANTI; POGGESI, 1979).

A PE está associada à deficiente produção intravascular de prostaciclina e excessiva produção de tromboxano. Esses achados e a evidência da ativação do sistema de coagulação têm levado ao uso de agentes antiplaquetários na tentativa de prevenir essa condição e na restrição do crescimento fetal intraútero (CLASP, 1994).

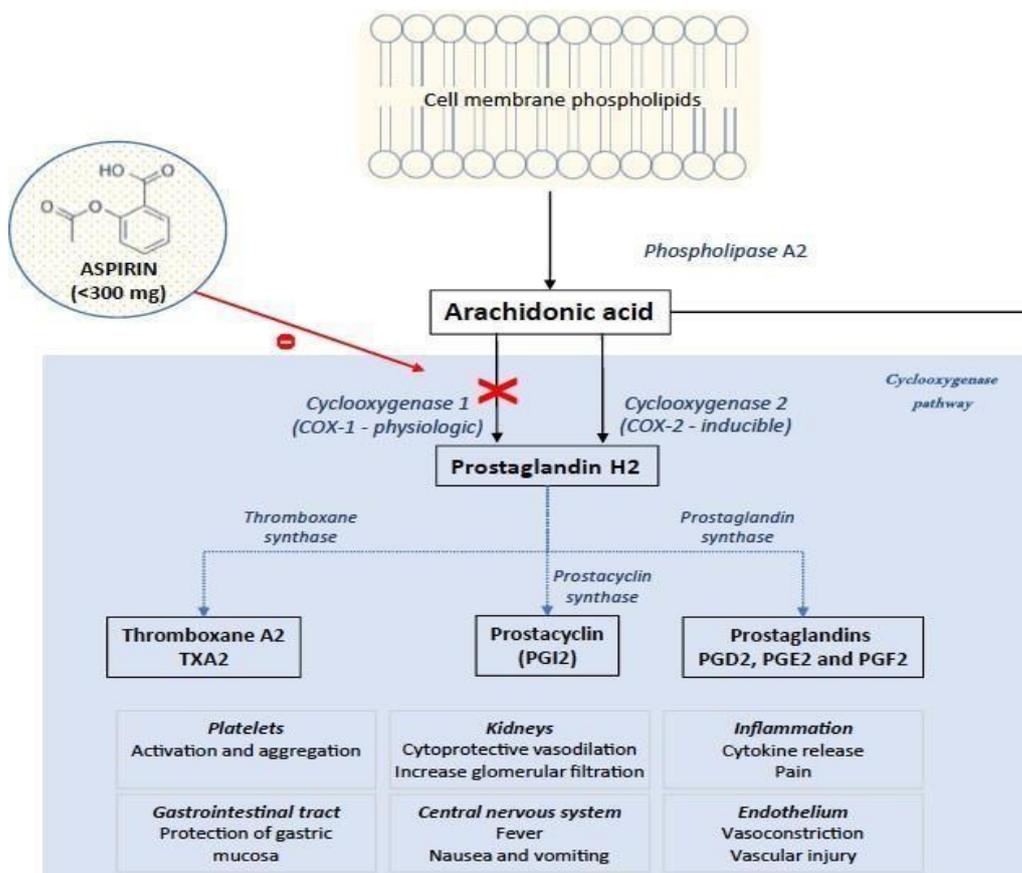
Masotti *et al.* (1979) demonstraram diferente inibição da ciclooxigenase nas plaquetas com baixas doses de aspirina (BUJOLD *et al.*, 2014).

Baixas doses de AAS têm ocasionado decréscimo da ocorrência de pré-eclâmpsia e morbimortalidade perinatal, embora a redução do risco varie entre os estudos de acordo com o início da administração do ácido acetilsalicílico, a idade gestacional, a dose e o grau de risco para pré-eclâmpsia (população de baixo ou alto risco, pré-eclâmpsia precoce ou tardia). A resposta individual ao tratamento também pode contribuir para a efetividade da terapia com AAS (ACOG, 2018).

Em 1982, Vane, Samuelson e Bergstrom receberam o Prêmio Nobel ao elucidarem o mecanismo de ação do medicamento (VANE, 1971): a aspirina pertence à família dos anti-inflamatórios não esteroides e seus efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios se devem à inativação das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), suprimindo a produção de prostaglandinas e tromboxano. A redução do tromboxano inibe a agregação plaquetária, produzindo um efeito antitrombótico (VANE, 2003).

Em doses baixas (abaixo de 300 mg), o fármaco inibe a enzima COX-1, principalmente nas plaquetas, levando a uma redução na produção de tromboxano A₂, e em menor grau, de prostaglandinas e prostaciclina, inibindo agregação plaquetária. O mecanismo pelo qual o AAS impede a PE é desconhecido e os mecanismos propostos são amplamente especulativos e baseados em pesquisas *in vitro*, o que é consistente com a falta de compreensão da fisiopatologia da doença (ROLNIK; NICOLAIDES; POON, 2020).

Figura 4 - COX-1 - ciclooxigenase-1, HPETE - ácido hidroperoxiéicosatetraenoico; PGD2 - prostaglandina D2, PGE2 - prostaglandina E2, PGF2 - prostaglandina F2, PGI2 - prostaciclina, TXA2 - tromboxano A2. Rolnik. *Aspirin for the prevention of preeclampsia Am J Obstet Gynecol 2020*



Os seguintes possíveis mecanismos foram propostos: (1) Melhora no processo da placentação, que é apoiada pelo fato de que o início precoce da terapia indica uma redução mais proeminente no risco de PE. (2) Inibição da agregação plaquetária e seu efeito antitrombótico, levando a níveis mais baixos de infarto placentário; e (3) Efeito anti-inflamatório na estabilização endotelial (PANAGODAGE *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2015).

Beaufils *et al.* (1985) publicaram o primeiro estudo controlado e randomizado, com baixa dose de aspirina 150 mg e dipiridamol 300 mg, iniciando entre 12 e 14 semanas de gestação, demonstrando o efeito benéfico na prevenção da pré-eclâmpsia e restrição do crescimento.

O papel de agentes antiplaquetários na prevenção da pré-eclâmpsia segundo última revisão COCHRANE em maio de 2010, concluiu que os agentes antiplaquetários tiveram mais benefício nas pacientes de alto risco para o desenvolvimento de PE, com redução de 25% (HENDEERSON *et al.*, 2014), embora não esteja ainda bem definida a dose e em qual fase da gravidez deverá ser iniciada.

O *Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) Collaborative Group* realizou estudo multicêntrico com 9.364 mulheres de risco para PE. As pacientes iniciaram a aspirina com 12 semanas de gestação. Nesse estudo, foi observado que o AAS não aumentou hemorragia placentária, nem sangramento durante a anestesia peridural, mas aumentou o número de transfusões pós-parto (LANCET, 1994).

Metanálise de Roberge *et al.* (2013) identificou 8.377 citações das quais 1.104 foram elegíveis, mas somente 42 estudos foram analisados, porque preenchiavam os critérios de inclusão. Um total de 22.722 mulheres foram randomizadas por fatores de risco para pré-eclâmpsia, estudando a prevenção dos efeitos adversos e mortes perinatais, usando baixas doses de aspirina, e concluiu que a baixa dose de AAS iniciada antes de 16 semanas de gestação está associada a maior redução de mortes perinatais e outros efeitos adversos do que quando iniciada depois de 16 semanas.

Significante redução no risco de pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia severa, restrição do crescimento, nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer e idade gestacional também foram observados nessa metanálise. Desde então, mais estudos randomizados foram realizados em mulheres com idade gestacional menor que 16 semanas e os achados foram consistentes com esses resultados prévios.

Estudos de metanálise com randomização, usando baixas doses de aspirina em mulheres de alto risco para pré-eclâmpsia, demonstraram que, quando o tratamento for iniciado antes de 16 semanas de gestação, o risco de pré-eclâmpsia foi reduzido em 50% (risco relativo) e com o tratamento depois de 16 semanas, essa redução foi de apenas 20% (BUJOLD *et al.*, 2014).

Em metanálise individual, Askey *et al.* (2007) não encontraram redução significativa de mortes perinatais com o uso de baixas doses do ácido acetilsalicílico. Porém, eles não estratificaram os dados de sua metanálise com a idade gestacional

do início do uso de aspirina e não incluíram muitos estudos que recrutavam pacientes grávidas abaixo de 16 semanas de gestação. Isso é importante, tendo em vista que estudos histológicos sugerem que a invasão trofoblástica das artérias espiraladas se inicia por volta de 8 a 10 semanas e continua até 22 semanas de gestação. Daí a importância do início mais precoce da administração de aspirina, porque a maioria dos estudos tem revelado a grande redução da pré-eclâmpsia e das formas severas de pré-eclâmpsia, a qual é tipicamente associada com placentação pobre. O fluxo sanguíneo anormal nas artérias uterinas se inicia precocemente em 12 semanas de gravidez, em mulheres com subsequente desenvolvimento de pré-eclâmpsia e baixa dose de aspirina, aumenta o fluxo sanguíneo entre o primeiro e segundo trimestre (ROBERGE *et al.*, 2013).

Com a publicação do estudo ASPRE (Protocolo do estudo para ensaio clínico randomizado): tratamento combinado e randomizado de paciente com aspirina para prevenção de pré-eclâmpsia baseado em evidências (ASPRE, 2016), novos rumos na prevenção da pré-eclâmpsia estão sendo obtidos pela combinação do uso de fatores maternos e biomarcadores, como é feito pelo algoritmo da FMF. Os resultados são mais promissores no sentido de identificar e tratar mulheres de alto risco para pré-eclâmpsia (O’Gorman *et al.*, 2016). A combinação de características demográficas maternas, incluindo história clínica e obstétrica, índice de pulsabilidade da artéria uterina, pressão arterial média, proteína plasmática A associada à gravidez e o fator de crescimento placentário entre 11 e 13 semanas da gravidez pode identificar uma alta proporção de mulheres grávidas com alto risco para PE.

O estudo ASPRE (2016) recrutou 26.941 mulheres com gravidez única em 13 maternidades de seis países, no período de abril de 2014 a abril de 2016. Participaram do estudo 29.333 mulheres com os seguintes critérios de inclusão: idade maior de 18 anos, sem problemas mentais e sem dificuldade de leitura, e com fetos vivos sem anormalidades entre 11 e 14 semanas de gestação. Dessas pacientes, apenas 1.760 foram randomizadas para o uso de AAS ou placebo. Na randomização, todas realizaram a medida da PA média e os testes bioquímicos (PAPP-A e PLGF), além de realizar a medida do índice de pulsabilidade das artérias uterinas pela ultrassonografia Doppler. A dose de aspirina usada foi de 150 mg por dia. O relatório da incidência de pré-eclâmpsia pré-termo com *screen* positivo de

acordo com o NICE, ACOG em comparação com mulheres com *screen* positivo e *screen* negativo pelo algoritmo da *Medicine Fetal Foundation* foram comparados e analisados. Como resultado, foi encontrado um *screen* positivo pra PE pré-termo de 76%, com taxa de falso positivo de 10%.

Rolnik *et al.* (2017) analisaram o desempenho do ASPRE (*Screening* combinando multimarcadores em pacientes randomizados com aspirina para prevenção de PE pré-termo baseado em evidências) e desenvolvido a partir de um estudo com aproximadamente 60.000 mulheres com gravidez única. Foi um estudo prospectivo e multicêntrico realizado no primeiro trimestre com *screen* para pré-eclâmpsia pré-termo, com um algoritmo combinando fatores como: a medida da pressão arterial média, o índice de pulsatilidade da artéria uterina, a medida da proteína plasmática A associada à gravidez e o fator de crescimento placentário, medidas entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gravidez, que pode identificar gravidez de alto risco para pré-eclâmpsia, de início precoce e severa, restrição do crescimento e natimorto. Mulheres elegíveis com risco estimado para pré-eclâmpsia pré-termo de > 1 em 100 foram convidadas a participar de um estudo duplo-cego com aspirina, com 150 mg/dia. De 11-14 semanas até 36 semanas de gestação, mostrou-se que no grupo que tomou aspirina houve redução de pré-eclâmpsia pré-termo de 62%. Usando esse algoritmo, a taxa estimada de detecção de PE pré-termo foi de 76,6 % e na pré-eclâmpsia a termo foi de 38,3%, com taxa de falso positivo de 10%.

Cui *et al.* (2018), na China, realizaram metanálise com estudos publicados entre janeiro de 1997 e outubro de 2017, restritos a estudar os resultados da baixa dose de AAS, iniciado antes de 16 semanas de gestação na prevenção de PE em pacientes de risco, também associado a efeitos adversos maternos e neonatais em mulheres de risco com PE pré-termo antes de 37 semanas e a termo. Dez estudos randomizados com 3.168 pacientes foram incluídos e seis deles indicaram que a baixa dose de aspirina administrada antes de 16 semanas de gestação está associada com 65% de redução do risco de pré-eclâmpsia pré-termo. Em contraste, nenhuma redução do risco de pré-eclâmpsia a termo foi obtida. Também foi benéfica a diminuição dos efeitos adversos incluindo hipertensão gestacional, hemorragia pós-parto, nascimentos pré-termo, restrição do crescimento intrauterino, pequenopara a idade gestacional e baixo peso ao nascer.

Do exposto acima, acredita-se que a aspirina tem maior eficácia quando as candidatas são melhor selecionadas previamente, em reduzir o risco de PE pré- termo, embora a dose ideal de AAS ainda não tenha sido determinada por consenso.

Conclui-se que é necessário estabelecer a dose ideal da aspirina, para que milhões de mulheres grávidas e seus bebês possam ser beneficiados com baixo risco e baixo custo. A dose ideal de ácido acetilsalicílico na ativação plaquetária e função endotelial humanas permanece desconhecida (FURUNO *et al.*, 2009).

O estudo ASPRE (2016) concluiu que a aspirina é altamente eficaz na prevenção da PE pré-termo, quando administrada antes de 16 semanas de idade gestacional, em mulheres de alto risco para PE, reduzindo sua incidência em mais de 60%, em dose maior de 100 mg/dia. Tal estratégia irá reduzir a incidência da doença e seus efeitos adversos (ROLNIK *et al.*, 2017).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Determinar o ponto de corte para predição de PE, utilizando o algoritmo da FMF sem a informação dos marcadores bioquímicos, em população brasileira.

2. 2 Específico

- Verificar se o ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose é capaz de modificar a reatividade vascular ao longo da gravidez em pacientes nulíparas,

3 METODOLOGIA

Tipo de estudo

Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, realizado em pacientes primíparas que foram encaminhadas para receber AAS 100 mg ou placebo após avaliação clínica e ultrassonografia entre 11 e 14 semanas.

Local do estudo

Esse ensaio clínico randomizado triplo-cego foi desenvolvido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, uma instituição de ensino voltada para assistência integral à saúde da mulher, englobando serviços de nível secundário e terciário, e funcionando como hospital-escola. Por se tratar de hospital de referência, recebe pacientes oriundas da Região Metropolitana de Fortaleza e de todas as cidades do interior do estado do Ceará, resultando daí, não só um elevado número de partos por mês (média de 734), como também assistência a pacientes com maior complexidade - maior morbidade obstétrica.

População e Tamanho amostral

O tamanho da amostra foi calculado em 307 pacientes pelo programa EPI INFO, considerando-se uma frequência de 5% a 8% de pré-eclâmpsia estimada na população, erro alfa de 5% e erro beta de 80%.

Critérios e procedimentos para a seleção e o acompanhamento dos participantes

Participaram da pesquisa 307 pacientes nulíparas que iniciaram o pré-natal antes da 14ª semana gestacional, incluindo adolescentes (considerando adolescência o período dos 12 aos 19 anos), de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Desse total, 277 pacientes foram randomizadas e permaneceram até o final desse ensaio clínico. E 30 pacientes perderam seguimento, das quais 26 por

mudança de endereço ou telefone e 4 tinham mães que tiveram PE.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: gestação única, nuliparidade, idade gestacional entre 11 e 13 semanas e 6 dias de evolução. Foram excluídas as pacientes com: óbitos inexplicados durante o pré-natal, tabagistas, alérgicas ao AAS e as que não aceitaram participar do estudo.

Coleta de Dados

Depois da avaliação clínica, as pacientes eram convidadas a participar da pesquisa e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) eram randomizadas para receber ácido acetilalícílico (AAS) ou placebo. Essa pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética da MEAC/UFC sob o nº 3.231.917 e registro de Ensaio Clínico nº 2602.

O período da coleta de dados estendeu-se de outubro de 2014 a janeiro de 2017, que compreende o tempo da seleção até o momento da resolução da gravidez da última participante incluída nessa análise.

A idade gestacional foi confirmada por ultrassonografia realizada no primeiro trimestre. Para a realização dos exames, utilizou-se aparelho de ultrassonografia de marca GE, Voluson 6S com Doppler colorido, com sonda convexa de 3-5 MHz para avaliação obstétrica e com sonda linear de alta frequência (12 MHz) para dilatação mediada por fluxo na artéria braquial ao longo da gravidez, após a administração do ácido acetilsalicílico em baixa dose em pacientes nulíparas.

Nesse ensaio clínico, utilizou-se a técnica de DMF, que se baseia na modificação percentual do diâmetro da artéria braquial mediante hiperemia reativa, observada por meio de transdutores de alta frequência, geralmente a partir de 7 MHz.\

Figura 5 - Técnica de obtenção da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial



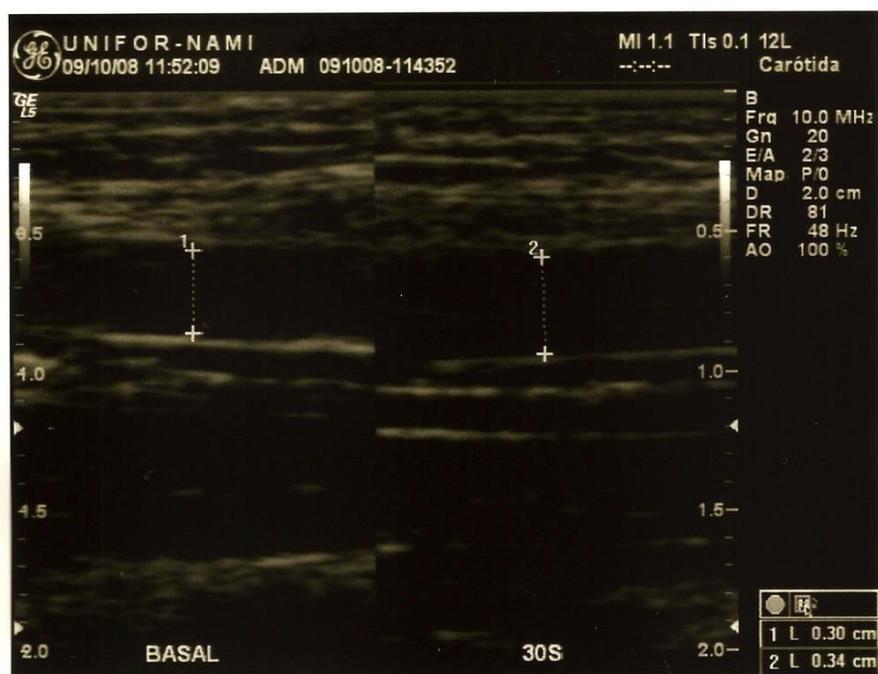
Fonte: Adaptada de Bahia *et al.* (2016)

Utilizou-se sonda linear de alta frequência (12 MHz) para dilatação mediada por fluxo, conforme descrição a seguir:

Após 10 minutos de repouso em decúbito dorsal, foi identificada a artéria braquial, medialmente, na fossa antecubital do braço direito, aproximadamente 5 cm acima da dobra do cotovelo, em corte longitudinal, sem exercer pressão com o transdutor. Durante o momento de menor distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, a imagem foi congelada e realizada a medida da distância entre as camadas íntimas do vaso. Esse valor foi considerado como o diâmetro basal em repouso (D1).

O local de amostragem era marcado para futura localização. O manguito do esfigmomanômetro colocado no antebraço era inflado até uma pressão de aproximadamente 250 mmHg, permanecendo durante 5 minutos, quando era desinsuflado. Sessenta segundos após, no mesmo local da aferição anterior, foi realizada nova medida considerada diâmetro pós-oclusão (D2).

Figura 6 - Imagem ultrassonográfica da artéria braquial basal e após hiperemia reativa



O cálculo do valor da dilatação mediada por fluxo foi realizado segundo a fórmula abaixo: $DMF (\%) = \{(D2-D1)/D1\} \times 100$.

Os dados foram registrados no cartão de pré-natal e formulário padronizado, com as seguintes variáveis: idade, paridade, antecedente familiar de hipertensão e pré-eclâmpsia, uso de álcool e/ou fumo, peso antes da gravidez, pressão arterial e altura, além de dados da avaliação da dilatação mediada por fluxo realizada pela técnica de Celemajer *et al.* (1992). As pacientes foram submetidas a uma ultrassonografia para confirmação da idade gestacional, verificação de vitalidade fetal e medida da dilatação mediada por fluxo. A seguir, foi realizada a medida do índice de pulsatilidade das artérias uterinas.

Randomização e Início do AAS

As pacientes, após incluídas no estudo, receberam um vidro da medicação contendo 30 comprimidos, que era diferenciado pela cor: azul escuro ou azul claro, para tomarem um comprimido por dia, à noite. Somente o professor do Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAN), que realizou a produção dos

comprimidos, sabia qual a cor do vidro que continha aspirina ou placebo. A randomização foi do tipo simples e realizada de acordo com o seguinte protocolo: as pacientes, após incluídas no estudo, receberam um vidro da medicação contendo cada um, 30 comprimidos, com o vidro azul escuro, e a seguinte recebeu um vidro azul claro, para tomarem um comprimido por dia, à noite. Essa sequência foi mantida até o fim do estudo. A medicação foi tomada na hora de dormir com base em um ensaio de cromoterapia anterior, incluindo 350 mulheres de alto risco e comparando os diferentes tempos de administração, que sugerem que os efeitos benéficos dependem do momento da administração, com melhor regulação no sangue (AYALA; UCIEDA; HERMIDA, 2013). Somente no final do estudo, foi aberta a randomização para o conhecimento de qual vidro continha a aspirina ou o placebo, de acordo com a cor. Nessa ocasião, foi descoberto que o vidro com a cor azul escuro era o que continha o ácido acetilsalicílico na dose de 100 mg.

A opção de utilizar a randomização simples se deveu ao fato de ser a mais empregada, sendo as pacientes colocadas diretamente nos grupos de estudo e controladas sem etapas intermediárias (SOUZA, 2009).

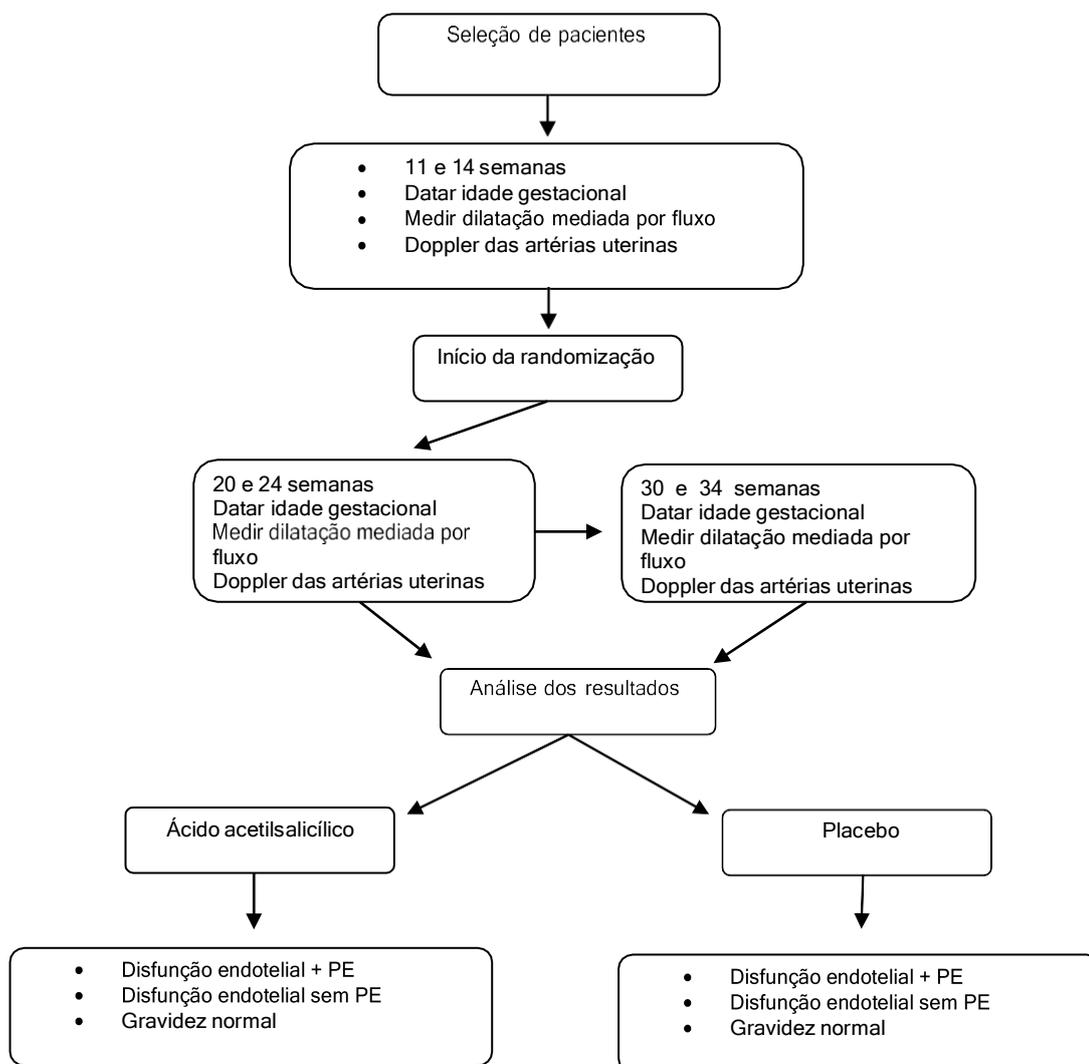
Seguimento das pacientes selecionadas

Entre a 20ª e 24ª semana de gestação, assim como entre a 30ª e 34ª semana, os dois exames foram repetidos, a fim de análise das mudanças que deverão ocorrer.

Os comprimidos foram produzidos no NUPLAM (Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, no Brasil. Somente o farmacêutico que realizou a produção dos comprimidos era conhecedor dos frascos que continham o AAS e o placebo, identificados pela cor azul escuro ou azul claro.

A rotina de pré-natal, realização de consultas e exames laboratoriais foi mantida conforme padrão. No dia anterior à consulta, as pacientes eram confirmadas por telefone a comparecerem na hora agendada. Se por qualquer motivo não fosse possível o comparecimento da paciente, a consulta era remarcada para outra ocasião, desde que o exame fosse realizado dentro do prazo proposto. Nessa circunstância, era enviada a ela a medicação, a fim de que o tratamento não fosse interrompido. O desfecho de cada gravidez foi obtido por pesquisa nos prontuários.

Figura 7 - Fluxograma de seleção e acompanhamento de nulíparas para avaliar o efeito do AAS em baixas doses na disfunção endotelial



Aspectos éticos

Foram respeitados todos os aspectos éticos e legais que regem pesquisas com seres humanos presentes na Resolução nº 466 de 12/12/2012, do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa obteve parecer do Comitê de Ética da MEAC/UFC nº 3.231.917 e registro de Ensaio Clínico nº 2602.

A partir da divulgação do estudo ASPRE, que comprovou o benefício da associação de dados da história clínica, exame físico, PAM e dados biofísicos e

bioquímicos, entendeu-se ser antiético prosseguir com o ensaio clínico que negava a informação do resultado do Doppler, por isso, abriu-se a randomização. Conforme os resultados do estudo ASPRE, as pacientes que receberam aspirina no início da gravidez se beneficiaram em 62% dos casos. Nessa ocasião, haviam sido selecionadas 277 participantes.

Análise Estatística

Após todos os nascimentos ocorridos e a digitação dos dados e a análise estatística realizada, abriu-se a randomização para conhecimento de qual grupo era placebo ou AAS. Os dados das variáveis foram apresentados em mediana, percentil 25 e percentil 75. O teste de Mann-Whitney foi utilizado na comparação das variáveis idade, peso, altura e IMC entre os grupos placebo e AAS. A comparação da dilatação mediada por fluxo ao longo da gestação foi realizada por meio do teste de Friedman. Adotou-se um nível de significância de 5%. Utilizou-se o programa JAMOVI 1.0 para análise estatística.

4. RESULTADOS

ARTIGO 1 - Determinação de ponto de corte para predição de pré- eclâmpsia, utilizando-se o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation*, em população brasileira

RESUMO

Objetivo: Determinar o ponto de corte para predição de pré-eclâmpsia, utilizando-se o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation*, em população brasileira. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado com 277 pacientes nulíparas, selecionadas entre 11 e 13 semanas e 6 dias de evolução. Os critérios de inclusão foram: não tabagistas, gestação única, fetos sem marcadores de anomalias cromossômicas ou malformações maiores. Para o cálculo do risco de pré-eclâmpsia, adotou-se o site da FMF

(<http://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>),

excluindo-se os dados dos marcadores bioquímicos PLGF e PAPP-A. Utilizou-se 138 participantes que não usaram medidas preventivas para cálculo do ponto de corte, pelos critérios de Youden. Posteriormente, houve divisão em dois grupos com risco acima e abaixo do ponto de corte, para testar a eficácia do AAS na dose de 100 mg, na prevenção de pré-eclâmpsia. **Resultado:** Das 135 que não tomaram o AAS, a mediana de idade foi de 22 anos, do IMC de 59,3, da PAM de 73,3 e do índice de pulsatilidade de 1,71. A idade gestacional mediana na resolução dos partos foi de 39,3 (38,1-40,3) semanas. A prevalência de pré-eclâmpsia foi de 11,1%. Na amostragem, a redução de pré-eclâmpsia total pelo uso de AAS 100 mg/dia foi de 36,3% (prevalência de PE no grupo acima do ponto de corte foi de 19% sob uso do AAS e de 12,1% sob uso do placebo). **Conclusão:** O ponto de corte definido para predição de pré-eclâmpsia foi de 1:155 com sensibilidade de 80%, especificidade 57,5%, valor preditivo positivo de 19,1% e valor preditivo negativo de 95%; selecionando pacientes que se beneficiarão do AAS profilático.

Palavras-chaves: Pré-eclâmpsia. Predição. Prevenção.

ABSTRACT

Objective: To use the algorithm of the Fetal Medicine Foundation (FMF) to determine the cutoff point for prediction of pre-eclampsia (PE) in a Brazilian population. **Method:** Randomized clinical trial with 277 nulliparous patients at gestational age between 11 and 13 weeks and 6 days. The inclusion criteria were non-smokers, single pregnancy, and fetuses without markers of chromosomal abnormalities or major malformations. To calculate the risk of PE, the algorithm available at the website of the FMF (<http://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>) was used. This algorithm does not require data regarding the biochemical markers PLGF and PAPP-A. Among the patients, 138 did not use preventive measures (100 mg/day aspirin (ASA)). Youden's criteria were used to calculate the cutoff point. To test the effectiveness of 100 mg/day ASA in preventing PE, the patients were divided into two groups—at risk above and below the cutoff point. **Result:** In the group comprising the 135 patients that did not take ASA, the median age was 22 years, the BMI was 29.3, the MAP was 73.3, and the pulsatility index was 1.71. The median gestational age at childbirth was 39.3 (38.1-40.3) weeks. The prevalence of PE was 11.1%. In our sample, the use of 100 mg/day ASA reduced total PE by 36.3% (prevalence of PE in the group above the cutoff point was 19% and 12.1% when ASA and placebo were used, respectively). **Conclusion:** The cutoff point defined for prediction of PE was 1:155 with sensitivity of 80%, specificity of 57.5%, positive predictive value of 19.1%, and negative predictive value of 95%, which should help to select patients that will benefit from prophylactic ASA.

Keywords: PE prediction and prevention.

INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios na obstetrícia permanece a identificação precoce de gravidez de alto risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia (PE), possibilitando reduzir a prevalência da doença e a obtenção de melhores resultados maternos e perinatais⁽¹⁾. As doenças hipertensivas na gravidez respondem pela maior parcela da morbimortalidade materna e perinatal no Brasil e em países de médio desenvolvimento econômico⁽²⁾.

Em 1979, Crandon e Isherwood⁽³⁾ observaram que mulheres nulíparas que tomaram aspirina regularmente durante a gravidez, por outras razões, foram menos acometidas de PE que as mulheres que não tomaram. Massotti, Galanti, Poggesi⁽⁴⁾ demonstraram diferente inibição da ciclooxigenase nas plaquetas sob baixas doses de AAS. Metanálises têm demonstrado que baixas doses de aspirina, iniciadas precocemente na gravidez, estão associadas com significativa redução de pré-eclâmpsia em mulheres consideradas de moderado e alto risco para pré-eclâmpsia⁽⁵⁾.

O estudo ASPRE, 2016, propôs para predição da pré-eclâmpsia uma combinação de fatores maternos e biomarcadores, utilizando um algoritmo disponível no site da *Fetal Medicine Foundation* (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>). Os resultados são mais promissores no sentido de identificar mulheres de alto risco para pré-eclâmpsia⁽¹⁾. Mulheres com risco estimado para PE pré-termo de > 1 em 100 foram elegíveis para participar de um estudo duplo-cego com aspirina 150 mg/dia, entre 11-14 semanas e 36 semanas de gestação, mostrando que no grupo que tomou ASS houve redução de pré-eclâmpsia pré-termo de 62%. Usando esse algoritmo, a detecção de PE pré-termo foi de 76,6 % e de pré-eclâmpsia a termo de 38,3%, com taxa de falso positivo de 10%.

O fluxograma disponibilizado possibilita que o cálculo de risco seja realizado na ausência dos indicadores bioquímicos (proteína plasmática A associada à gravidez, PAPP-A, e o fator de crescimento placentário, PLGF), o que permite sua utilização por países de baixo nível socioeconômico que não o disponibilizam. No entanto, os resultados originais foram todos calculados com os dados completos. Portanto, deve ser testada a capacidade de predição dessa abordagem sem utilização desses dados em diferentes populações. Deve-se salientar também a heterogeneidade da população em estudo, advinda da miscigenação racial, necessitando que a metodologia seja testada para verificar a capacidade de predição, definindo o melhor ponto de corte e, a seguir, comprovar a capacidade de prevenção com o AAS por ensaios clínicos randomizados.

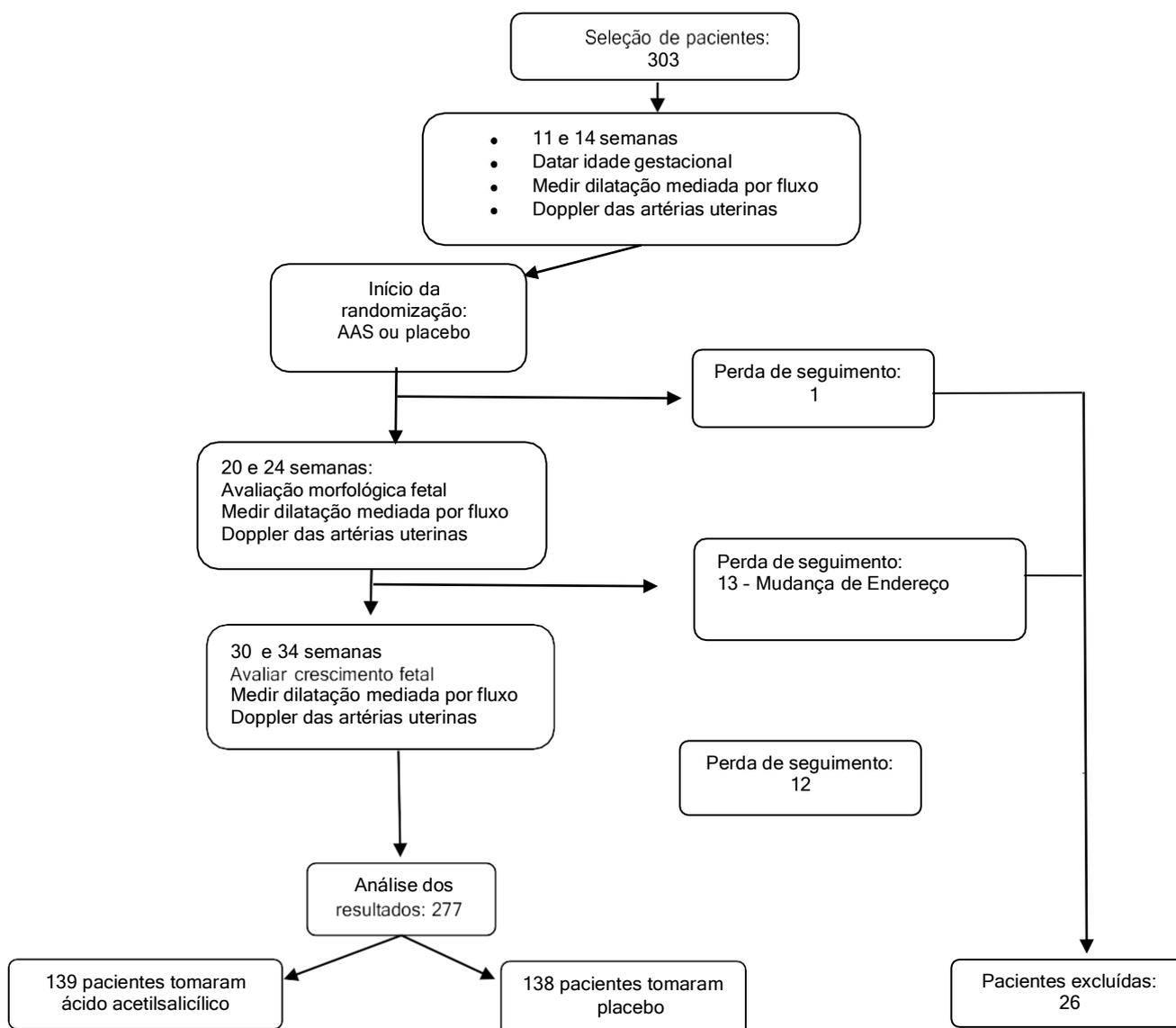
Esse estudo objetivou definir um ponto de corte para predição de pré-eclâmpsia em população brasileira, utilizando-se o algoritmo da FMF sem a informação dos marcadores bioquímicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo longitudinal prospectivo desenvolvido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Universidade Federal do Ceará, incluindo 138 pacientes nulíparas que foram encaminhadas para a realização do exame de ultrassom morfológico do primeiro trimestre. Inicialmente, desenhou-se um ensaio clínico randomizado triplo-cego para testar a inclusão da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, na predição da pré-eclâmpsia e possíveis diferenças na resposta ao AAS (aprovação pelo Comitê de Ética sob nº 3.231.917 e registro de Ensaio Clínico nº 2602). A hipótese era que pacientes com disfunção endotelial responderiam melhor à profilaxia com a medicação. A Figura 1 mostra como foi realizado o recrutamento e o acompanhamento do estudo original.

As pacientes foram avaliadas durante o ultrassom de 11-14 semanas para critérios de inclusão e randomizadas para receber AAS (100 mg/dia) ou placebo. Os dados da avaliação Dopplervelocimétrica da artéria uterina e da avaliação da braquial não eram informados aos médicos assistentes. O protocolo para utilização de AAS profilático na instituição envolvia somente dados da história pessoal ou familiar. A amostra calculada foi de 307 pacientes e o estudo iniciado em 13/10/2014. No entanto, após a publicação do estudo ASPRE, que comprovou o benefício da associação de dados da história clínica, exame físico (PAM) e dados biofísicos e bioquímicos, entendeu-se ser antiético prosseguir com o ensaio clínico que negava a informação do resultado do Doppler. Por isso, abriu-se a informação de qual grupo estava recebendo AAS ou placebo. Naquele momento, haviam sido selecionadas 277 participantes.

Figura 1 - Fluxograma do ensaio clínico para inclusão da dilatação mediada por fluxo na artéria braquial como critério de seleção para predição-prevenção pré- eclâmpsia



Análise preliminar concluiu que a DMF não se apresentou como um bom método de rastreio para pré-eclâmpsia isoladamente ou em associação com outros critérios maternos (dados não publicados). Decidiu-se, então, utilizar essa amostragem seguida criteriosamente para avaliar a utilidade do site da FMF para predição da população em estudo. O grupo que não usou o AAS (n=135) foi utilizado inicialmente para testar o valor definido pela FMF (1/100) na predição da população

do estudo e para calcular o ponto de corte, levando em consideração o risco individual de cada paciente calculado retrospectivamente pelo site da FMF, e verificando o desfecho de pré-eclâmpsia.

Após essa análise, a população total selecionada previamente (139 que utilizaram AAS e 135 que utilizaram placebo) foi dividida em dois grupos: (1) risco abaixo do ponto de corte (n=153) e (2) risco igual ou acima do ponto de corte (n=121) para avaliar o efeito do AAS na prevenção da pré-eclâmpsia.

A Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Universidade Federal do Ceará, é uma instituição de ensino voltada para assistência integral à saúde da mulher, englobando serviços de nível secundário e terciário, e funcionando como hospital-escola. O período da coleta de dados estendeu-se de outubro de 2014 a janeiro de 2017, que compreende o tempo da seleção até o momento da resolução da gravidez da última participante incluída nessa análise.

Depois da avaliação clínica, as pacientes eram convidadas a participar da pesquisa e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de inclusão foram: gestação única, nuliparidade e idade gestacional entre 11 e 13 semanas e 6 dias de evolução, e foram excluídas pacientes tabagistas, com gravidez múltipla e fetos com malformações maiores ou marcadores de anomalias cromossômicas, mesmo que detectadas durante o seguimento.

Os dados foram registrados no cartão de pré-natal e formulário padronizado, com as seguintes variáveis: idade, paridade, antecedente familiar de hipertensão e pré-eclâmpsia, uso de álcool e peso, pressão arterial e altura, além de dados da avaliação do índice de pulsatilidade das artérias uterinas bilateralmente. Para o cálculo do risco de pré-eclâmpsia, adotou-se o programa da *Fetal Medicine Foundation* (<http://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>), excluindo-se os dados dos marcadores bioquímicos PLGF e PAPP-A, que não são disponíveis na instituição.

A idade gestacional foi confirmada por ultrassonografia realizada no primeiro trimestre. O pesquisador JAFMA realizou os exames de ultrassom em todas as participantes. Utilizou-se aparelho de ultrassonografia de marca GE, Voluson 6S com Doppler colorido, com sonda convexa de 3-5 MHz para avaliação obstétrica e

cálculo do índice de pulsatilidade das artérias uterinas bilateralmente por via abdominal.

Para a medição do índice de pulsatilidade da artéria uterina, uma secção sagital do útero foi obtida e o canal e o orifício cervicais internos foram identificados. Subsequentemente, mantendo-se o transdutor na linha média, suavemente, ele é inclinado para o lado com mapeamento de fluxo de cor para identificar cada artéria uterina ao longo da lateral do útero a nível do orifício interno. O ângulo de insonação utilizado foi < 30 graus^(6,7).

A pressão arterial foi medida como parte da avaliação do risco, com a paciente na posição sentada, com o braço esquerdo bem apoiado a nível do coração, com manguito do esfigmomanômetro adequado à circunferência do braço, após cinco minutos de repouso. O cálculo da PAM foi realizado segundo a fórmula: $PAM = PAS + 2PAD / 3$ (PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica).

As pacientes realizaram consultas do calendário habitual do pré-natal e se apresentassem níveis pressóricos elevados, eram encaminhadas à emergência do hospital para se submeterem a exames laboratoriais específicos e decisão por internamento ou resolução da gestação, seguindo protocolos específicos da instituição. As participantes foram seguidas até o parto e os dados foram conferidos nos prontuários.

Os critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia foram seguidos de acordo com critérios da FIGO, 2018: hipertensão arterial após 20 semanas de gestação ($PA \geq 140 \times 90$ mmHg) associada à proteinúria (em 24 horas > 300 mg ou relação proteína/creatinina $> 0,3$) e/ou sintomas clínicos como cefaleia, turvação ou escotomas visuais e dor abdominal ou exames laboratoriais como plaquetopenia ($< 100.000/mm^3$), elevação das enzimas hepáticas (TGO > 60 ou dobro da basal), comprometimento renal (creatinina $> 1,1$ mg/dl ou o dobro da basal) ou ainda edema pulmonar ou convulsão.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado na comparação das variáveis idade, peso, altura, IMC e IP médio das artérias uterinas. O teste exato de Fisher e o teste do Qui-quadrado foram usado para verificar a existência de associação entre risco e PE. Adotou-se um nível de significância de 5%. Utilizou-se o programa JAMOVI 1.0 para análise estatística. Usou-se curva ROC para determinação do melhor ponto de

corde entre as várias sensibilidades e especificidades encontradas para os diferentes riscos. Considerou-se critérios de Youden para decisão do melhor ponto de corte.

RESULTADOS

Utilizando o ponto de corte de 1:100 (denominadas de alto risco, o cálculo resultando em valor maior ou igual a esse), conforme o algoritmo da FMF, conclui-se ser esse ponto de corte insatisfatório para predição da população em estudo (n=277). Não foi possível diferenciar estatisticamente as pacientes que evoluíram ou não para pré-eclâmpsia, considerando todas as pré-eclâmpsias ou somente as precoces (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Desenvolvimento de pré-eclâmpsia entre os grupos considerados de alto e baixo risco pelo ponto de corte 1:100 (*Fetal Medicine Foundation*)

INTERVENÇÃO	Total	Pré-eclâmpsia		p*
		Sim	Não	
PLACEBO				0.690
Alto risco	121 (89.6 %)	13 (86.7 %)	108 (90.0 %)	
Baixo Risco	14 (10.4 %)	2 (13.3 %)	12 (10.0 %)	
Total	135 (100 %)	15 (100.0 %)	120 (100.0 %)	
AAS				0.330
Alto risco	125 (89.9 %)	8 (100.0 %)	117 (89.3 %)	
Baixo Risco	14 (10.1 %)	0 (0.0 %)	14 (10.7 %)	
Tota	139 (100 %)	8 (100 %)	131 (100 %)	
Total				0.801
Alto risco	246 (89.8 %)	21 (91.3 %)	225 (89.6 %)	
Baixo Risco	28 (10.2 %)	2 (8.7 %)	26 (10.4 %)	
Total	274 (100.0 %)	23 (100.0 %)	251 (100.0 %)	

Dados expressos em n (%). *Teste Qui-quadrado.

Tabela 2 - Desenvolvimento de pré-eclâmpsia precoce entre os grupos considerados de alto e baixo risco pelo ponto de corte 1:100 (*Fetal Medicine Foundation*).

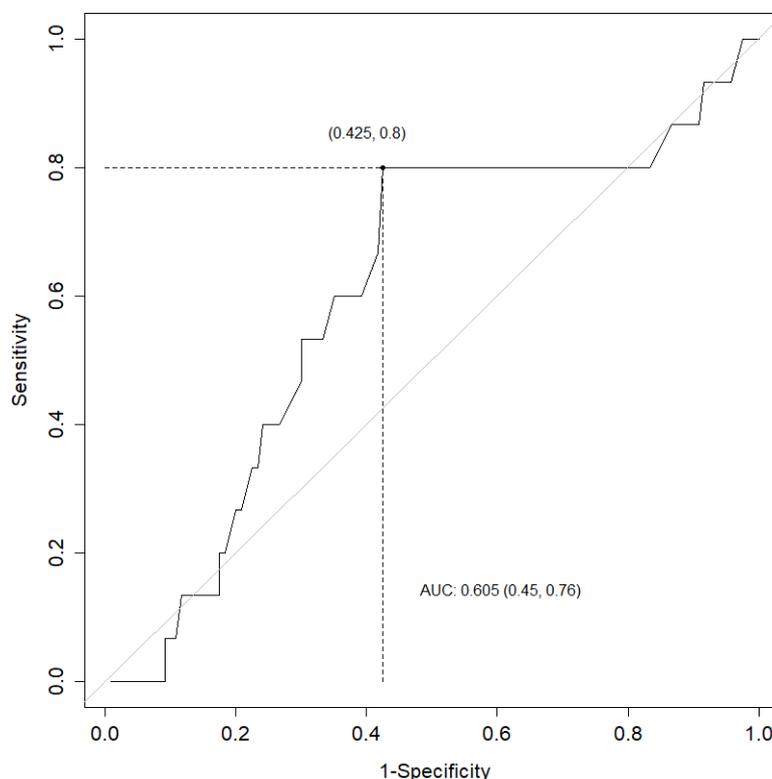
COMPRIMIDO	Total	Precoce		p*
		Sim	Não	
PLACEBO				>0.999
Alto risco	121 (89.6 %)	1 (100.0 %)	120 (89.6 %)	
Baixo Risco	14 (10.4 %)	0 (0.0 %)	14 (10.4 %)	
Total	135 (100.0 %)	1 (100.0 %)	134 (100.0 %)	
AAS				>0.999
Alto risco	125 (89.9 %)	2 (100.0 %)	123 (89.8 %)	
Baixo Risco	14 (10.1 %)	0 (0.0 %)	14 (10.2 %)	
Total	139 (100.0 %)	2 (100.0 %)	137 (100.0 %)	
Total				>0.999
Alto risco	246 (89.8 %)	3 (100.0 %)	243 (89.7 %)	
Baixo Risco	28 (10.2 %)	0 (0.0 %)	28 (10.3 %)	
Total	274 (100.0 %)	3 (100.0 %)	271 (100.0 %)	

Dados expressos em n (%). *Teste exato de Fisher.

Das 135 que não tomaram o AAS (grupo selecionado para definir ponto de corte na predição de pré-eclâmpsia), a mediana das variáveis foram: idade - 22 anos, IMC - 23,9 kg/cm², pressão arterial média (PAM) - 73,3 mmHg e média do índice de pulsatilidade das artérias uterinas de 1,71. Quinze pacientes desenvolveram PE e 120 não desenvolveram (prevalência de 11,1%); dessas, três foram PE precoce (abaixo de 34 semanas).

O Gráfico 1 mostra a curva ROC na predição de pré-eclâmpsia para os vários valores de risco calculados pelo site da FMF. A área sob a curva (AUC) foi de 0,61 e o intervalo de confiança de 0,45-0,76. Foi calculado um ponto de corte para o risco pelo critério Youden, obtendo-se o valor de 1:155. Com esse ponto de corte, obteve-se uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 57,5% para detecção de PE, com valores positivo e negativo de 19% e 95,8%, respectivamente, e acurácia de 68%.

Gráfico 1 - Curva ROC na predição de pré-eclâmpsia pelo cálculo de risco avaliado pelo site da FMF



As características das pacientes inseridas na avaliação da prevenção de pré-eclâmpsia pelo uso de AAS na dose 100 mg/dia (n=277) comparadas ao uso de placebo foram idade: 22 (19-27) anos, peso: 59 (51-66) kg, altura: 157 (153-162) cm, IMC: 23,6 (21,2-26,8) kg/cm², PAM: 73,3 (73,3-83,3) mmHg, média dos IPs das artérias uterinas: 1,69 (1,32-2,12) e idade gestacional no parto: 39,1 (38,1-40,1) semanas.

Na análise da existência de associação entre o risco de PE, o teste de Fisher detectou uma associação significativa entre o ponto de corte (risco \geq a 155) e o desenvolvimento de PE. Após essa análise, os dois grupos foram reconstituídos: (1) risco abaixo do ponto de corte (n=153) e (2) risco igual ou acima do ponto de corte (n=121) para avaliar o efeito do AAS na prevenção da pré-eclâmpsia (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Desenvolvimento de pré-eclâmpsia entre os grupos considerados de alto e baixo risco pelo ponto de corte calculado 1:155 (*Fetal Medicine Foundation*)

Intervenção	Total	Pré-eclâmpsia		P
		Sim	Não	
Placebo				0,011
Alto risco	63 (46.7%)	12 (80.0%)	51 (42.5%)	
Baixo Risco	72 (53.3%)	3 (20.0%)	69 (57.5%)	
AAS				0,009
Alto risco	58 (41.7%)	7 (87.5%)	51 (38.9%)	
Baixo Risco	81 (58.3%)	1 (12.5%)	80 (61.1%)	

Dados expressos em n (%). *Teste exato de Fisher.

Tabela 4 - Desenvolvimento de pré-eclâmpsia precoce entre os grupos considerados de alto e baixo risco pelo ponto de corte 1:155 (*Fetal Medicine Foundation*)

Intervenção	Total	Precoce		P
		Sim	Não	
Placebo				0,467
Alto risco	63 (46.7%)	1 (100.0%)	62 (46.3%)	
Baixo Risco	72 (53.3%)	0 (0.0%)	72 (53.7%)	
AAS				0,172
Alto risco	58 (41.7%)	2 (100.0%)	56 (40.9%)	
Baixo Risco	81 (58.3%)	0 (0.0%)	81 (59.1%)	

Dados expressos em n (%). *Teste exato de Fisher

Na amostragem do estudo, o ponto de corte calculado foi de 1:155; com redução de pré-eclâmpsia total pelo uso de AAS 100 mg/dia de 36,3% (prevalência de PE no grupo acima do ponto de corte foi de 19% sob uso do AAS e de 12,1% sob uso do placebo).

DISCUSSÃO

Em 1985, Beaufils *et al*⁽⁸⁾ realizaram estudo em pacientes que tomaram AAS 150 mg/dia e dipiridamol 300 mg por três meses na gravidez, na tentativa de determinar se agentes antiplaquetários melhorariam a lesão placentária e as complicações fetais. Eles concluíram que agentes antiplaquetários protegiam

pacientes de risco contra PE e restrição de crescimento fetal. Baixas doses de aspirina têm sido recomendadas para preservar o efeito benéfico das prostaciclinas.

Com a publicação do estudo ASPRE (Protocolo do estudo para ensaio clínico randomizado: tratamento combinado e randomizado de paciente com aspirina para prevenção de pré-eclâmpsia baseado em evidências (ASPRE, 2016), novos rumos na prevenção da pré-eclâmpsia estão sendo obtidos pela combinação do uso de fatores maternos, incluindo biomarcadores. Os resultados são mais promissores no sentido de identificar mulheres de alto risco para pré-eclâmpsia que irão se beneficiar da profilaxia com AAS⁽¹⁾. Usando esse algoritmo, a taxa estimada de detecção de PE pré-termo foi de 76,6 % e pré-eclâmpsia a termo foi de 38,3%, com taxa de falso positivo de 10%.

Rolnik *et al*⁽⁹⁾ analisaram aproximadamente 60.000 mulheres com gravidez única, em estudo prospectivo e multicêntrico realizado no primeiro trimestre, com algoritmo combinando fatores como a medida da pressão arterial média, o índice de pulsatilidade das artérias uterinas, a medida da proteína plasmática A associada à gravidez e o fator de crescimento placentário, medidas entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gravidez. Mulheres elegíveis com risco estimado para pré-eclâmpsia pré-termo > 1 em 100 foram incluídas em estudo duplo-cego com aspirina 150 mg/dia de 11-14 semanas até 36 semanas de gestação, que mostrou redução de pré-eclâmpsia pré-termo de 62% no grupo que recebeu AAS.

Quando o estudo Doppler foi realizado precocemente nas artérias uterinas, entre 11 e 13 semanas e analisado de forma isolada, a taxa de detecção de PE precoce e tardia foi de 59% e 40%, respectivamente, com 5% de falso positivo. Considerando a escassez de evidências científicas existentes, que mostraram a melhora nos resultados maternos e perinatais, o estudo Doppler das artérias

uterinas não é recomendado isoladamente como teste de triagem para PE entre mulheres consideradas de baixo risco devido à sua história pessoal e clínica^(10,11).

Acredita-se que fatores isolados na predição de PE foram superados pela associação de múltiplos fatores de risco, que parecem ter maior eficácia na predição de PE, como observado na publicação do estudo ASPRE, tornando-se rotina pré-natal para maior benefício das mães e seus bebês.

Em 2011, o *World Health Organization*⁽¹²⁾ passou a recomendar o uso de aspirina em baixas doses (75 mg/dia) para mulheres com alto risco de PE e iniciação precoce durante a gravidez (< 20 semanas). A Organização Mundial de Saúde definia como mulheres de alto risco para a pré-eclâmpsia aquelas que apresentam pré-eclâmpsia prévia, diabetes, hipertensão crônica, doenças renais ou autoimunes ou gravidezes múltiplas⁽¹³⁾. Muitos estudos foram realizados e várias metanálises comprovaram a eficácia no AAS na prevenção do aparecimento de PE.

Rey, Evelyne e Rivard⁽¹⁴⁾ utilizaram no seu estudo 81 mg de aspirina e acompanharam pacientes com a medida da análise de função plaquetária. Iniciaram AAs precocemente, antes de 13 semanas de gestação, e concluíram que a individualização da dose pode ser efetiva na prevenção de pré-eclâmpsia em mulheres de alto risco. Em 2014, Bujold *et al*⁽¹⁵⁾, usando baixas doses de AAS em mulheres de alto risco para PE, demonstraram que, quando o tratamento foi iniciado antes de 16 semanas de gestação, o risco de PE foi reduzido.

Cui *et al*⁽¹⁶⁾ realizaram metanálise com estudos publicados entre janeiro de 1997 e outubro de 2017, restritos a analisar os resultados da baixa dose de aspirina, iniciada antes de 16 semanas de gestação, na prevenção de PE em pacientes de risco, também associada a efeitos adversos maternos e neonatais em mulheres de risco com PE pré-termo antes de 37 semanas e a termo. Dez estudos randomizados

com 3.168 pacientes foram incluídos e seis deles indicaram que a baixa dose de aspirina, administrada antes de 16 semanas de gestação está associada com 65% de redução do risco de pré-eclâmpsia pré-termo. Em contraste, nenhuma redução do risco de pré-eclâmpsia a termo foi obtida. Também foi benéfica a diminuição dos efeitos adversos, incluindo hipertensão gestacional, hemorragia pós-parto, nascimentos pré-termo, restrição do crescimento intrauterino, pequeno para a idade gestacional e baixo peso ao nascer.

Portanto, acredita-se que a aspirina tem maior eficácia quando as candidatas são melhor selecionadas, embora a dose ideal de AAS ainda não tenha sido determinada por consenso.

Metanálise de estudos randomizados recentes afirmam que o ácido acetilsalicílico em dose entre 50 e 150 mg/dia, quando iniciada antes de 16 semanas, é capaz de redução significativa na prevenção de PE. Da mesma forma, existe a constatação de que a eficácia da aspirina não depende apenas da idade gestacional, no início do tratamento, mas também da dose do medicamento corroborada pelos resultados de metanálise, que relataram uma maior redução do risco de PE com 150 mg/dia, iniciada no final do primeiro trimestre, para prevenção de PE pré-termo em mulheres de alto risco⁽¹⁷⁾. No estudo ASPRE, a dose utilizada foi de 150 mg/dia administrada à noite.

Nesse ensaio clínico randomizado, o AAS foi utilizado na dose de 100 mg/dia, administrada à noite, precocemente na gravidez, entre 11 e 13 semanas e seis dias, até 34 semanas.

Na amostragem deste estudo, o ponto de corte calculado foi de 1 em 155 chances, com redução de pré-eclâmpsia total pelo uso de AAS 100 mg/dia de 36,3% (prevalência de PE no grupo acima do ponto de corte foi de 19% sob uso do AAS e

de 12,1% sob uso do placebo). Essa menor redução do risco pode estar associada a não utilização dos marcadores bioquímicos inexistentes na instituição do estudo; no entanto, qualquer redução pode se tornar importante devido ao fato de que a PE tem prevalência considerada alta e ainda é a principal causa de mortalidade materna e perinatal no Brasil. Com o aumento da casuística, pode ser que essa redução se mostre mais promissora.

Do exposto acima, pode-se levantar a hipótese de que cada local deve pesquisar seu ponto de corte, tendo em vista as variações étnicas e demográficas de cada região, determinando, dessa forma, a população que pode se beneficiar com o uso do AAS.

As principais limitações deste estudo foram o tamanho amostral, o fato de ter sido desenvolvido em apenas uma instituição e a metodologia, que foi desenvolvida inicialmente com outro objetivo e posteriormente desdobrada para essas análises. No entanto, seguiu cálculo pelo fluxograma de uma grande instituição europeia com dados multicêntricos, que já está sendo utilizado por inúmeras outras entidades que ainda não testaram em sua população. O fato de calcular com dados de uma única instituição, apesar de não poder necessariamente ser extrapolado para outras localidades, possibilitou a avaliação do ponto de corte institucional, podendo ser extrapolado para a mesma região e seguindo o raciocínio da importância que cada instituição faça suas análises, especialmente quando não utilizarem o fluxograma com todos os dados necessários, por exemplo, os marcadores bioquímicos.

É imprescindível que mais estudos sejam realizados, para que se possa confirmar os achados descritos e mais pacientes anteriormente não consideradas de risco possam se beneficiar com a profilaxia do AAS em fase inicial da gravidez. A importância da utilização na prática obstétrica de algoritmos com múltiplos fatores,

quer seja da FMF ou de outra instituição que venha a desenvolvê-lo, é incontestável - um número cada vez maior de pacientes pode ser beneficiadas.

CONCLUSÃO

O ponto de corte definido para predição de pré-eclâmpsia foi de 1:155 com sensibilidade de 80%, especificidade 57,5%, valor preditivo positivo de 19,1% e valor preditivo negativo de 95%; selecionando pacientes que se beneficiarão do AAS profilático. Houve redução de PE total pelo uso de AAS 100mg/dia de 36,3%, (prevalência de PE no grupo acima do ponto de corte foi de 19% sob uso de AAS e de 12.1% sob uso de placebo)

REFERÊNCIAS

1. O'gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. et al. Study protocol for the randomized controlled trial: combined multimarker screening and randomized patient treatment with Aspirin for evidence based PREEclampsia prevention (ASPREE). *BMJ Open*. 2016 Jun 28;6(6):e011801. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011801.
2. Brandão AHF, Evangelista AA, Martins RMF, Leite HV, Cabral ACV. Predição de pré-eclâmpsia em suas formas tardia e precoce pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. *Radiol Bras*. 2014 Jul/Ago; 47 (4):206-209. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1894.
3. Crandon AJ, Isherwood DM, Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* 1979;1(8130):1356. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91996-2.
4. Masotti G, Galanti G, Poggesi L, Abbate R, Sernerri GGN. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet*. 1979 Dec 8;2(8154):1213-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92334-1.

5. Bujold E, MD, MSc, Roberge S, Lacasse Y, MD, MSc Bureau M, MD, Audibert F, MD, MSc, Marcoux S, MD, PhD, Forest JC, MD, PhD, and Giguere Y, MD, Phd. - Prevention of preeclampsia and intrauterine Growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Aug; 116(1):402-414. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
6. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014 Jul;34(7):618-27. doi: 10.1002/pd.4397.
7. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, Costa FS, Ghi T, Glanc P, Khalil A. et al ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jan;53(1):7-22. doi: 10.1002/uog.20105.
8. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau, J C. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*. 1985 Apr 13;1(8433):840-2. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92207-x.
9. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman A, Matallana C.P. et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816.
10. Stampalija T, Gyte G. M, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;2010(9):CD008363. doi: 10.1002/14651858.CD008363.pub2. 0.
11. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FS, Rolin DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2018;40(5):287-293. doi: 10.1055/s-0038-1660777.
12. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva: WHO; 2011

13. Henderson IT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014 May 20;160(10):695-703. doi: 10.7326/M13-2844.
14. Rey E, Rivard G. E. Is teste for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur J Obst & Gyneco and Rep Biology.* 2011 Jul;157(1):38-42. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.02.026.
15. Bujold E, Roberge S, Nikolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):642-8. doi: 10.1002/pd.4403.
16. Cui Y, Zhu B. end Zheng F. Low-dose aspirin at \leq 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018 May;15(5):4361-4369. doi: 10.3892/etm.2018.5972.
17. Roberge S, Nikolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.

ARTIGO 2 - Ácido acetilsalicílico em baixa dose não modifica reatividade vascular materna em nulípara

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose é capaz de modificar a função endotelial ao longo da gravidez em pacientes nulíparas. **Métodos:** Ensaio clínico duplo-cego randomizado com 277 pacientes nulíparas não fumantes: 139 pacientes utilizaram AAS 100 mg/dia, via oral e 138 receberam placebo. A função endotelial foi avaliada pela dilatação mediada por fluxo (DMF) na artéria braquial antes do início da medicação (entre 11-14 semanas) e posteriormente 20-24 semanas e 30-34 semanas gestacionais. A intervenção foi mantida até a 34^a semana. **Resultados:** Os grupos eram similares quanto à idade, peso e altura. Não houve modificações significativas na DMF ao longo da gestação no grupo do AAS (9,7%; 10,7% e 9,7%, respectivamente - $p=0,809$) ou grupo placebo (8,9%; 8,8% e 10,7%, respectivamente - $p=0,234$). Os valores foram considerados estatisticamente similares em cada uma das avaliações. **Conclusão:** AAS na dose de 100 mg/dia não modifica a função endotelial avaliada pela dilatação mediada por fluxo na artéria braquial durante a gestação de nulíparas.

Palavras-chaves: Ácido acetilsalicílico, dilatação mediada por fluxo, reatividade vascular.

ABSTRACT

Objective: to analyze whether low-dose acetylsalicylic acid (ASA) is capable of modifying the long-term endothelial function of pregnancy in nulliparous patients. **Methods:** Double randomized clinical trial with 277 nonsmoking patients: 139 patients used ASA 100mg / d orally and 138 received placebo. An endothelial function was assessed by flow-mediated dilation (DMF) in the brachial artery before the start of medication (between 11-14 weeks) and thereafter 20-24 weeks and 30-34 gestational weeks. The intervention was maintained until 34 weeks. **Results:** The groups were similar to age, weight and height. There were no changes in DMF throughout pregnancy in the AAS group (9.7%; 10.7% and 9.7%, respectively - $p = 0.809$) or placebo group (8.9%; 8.8% and 10, 7%, respectively - $p = 0.234$). The

values were considered statistically similar in each of the reviews. Conclusion: ASA at a dose of 100mg / d does not alter the endothelial function assessed by flow-mediated dilation in the brachial artery during a nulliparous pregnancy.

Keywords: Acetylsalicylic acid, flow-mediated dilation, vascular reactivity.

INTRODUÇÃO

O endotélio é um tecido metabolicamente ativo e tem a habilidade de modular o lúmen vascular, pelo controle da dilatação e da contração locais em resposta a alterações do fluxo sanguíneo ou a agentes vasoativos, pela produção de substâncias antiproliferativas, sendo o óxido nítrico (ON) o principal responsável pela dilatação vascular dependente do endotélio⁽¹⁾.

A disfunção endotelial pode ser definida como uma alteração do relaxamento vascular por diminuição da biodisponibilidade de fatores derivados do endotélio⁽²⁾.

A disfunção endotelial sistêmica tem sido identificada como um dos principais eventos de pré-eclâmpsia (PE). O endotélio vascular pode ser apontado como explicação fisiopatológica das manifestações clínicas e suas complicações. Evidências acumuladas apontam a placenta como sítio de origem da doença. As teorias mais recentes indicam que uma reação inflamatória associada ao estresse oxidativo placentário adquire proporções sistêmicas, gerando disfunção endotelial no organismo materno⁽³⁾.

Ao longo das últimas décadas, uma técnica tem sido utilizada para avaliar a dilatação mediada por fluxo (DMF) na artéria braquial - função dependente do endotélio. Esse estímulo provoca a liberação do óxido nítrico com vasodilatação subsequente, que pode ser visualizada e quantificada como índice de função vasomotora. Essa técnica é atraente, porque não é invasiva e permite repetidas aferições⁽⁴⁾.

Além do óxido nítrico sintetizado no endotélio, outras vias podem explicar a dilatação mediada por fluxo após hiperemia reativa. Prostaciclina e tromboxano A2 medeiam reatividade vascular, segundo HUSAIN, *et al*⁽⁵⁾ e TAUBERT, *et al*⁽⁶⁾. A aspirina inibe a síntese do tromboxano A2 em plaquetas e da prostaciclina E2 em células endoteliais. Em doses baixas, o AAS inibe apenas o tromboxano A2⁽⁷⁾.

O objetivo desse estudo foi avaliar a função endotelial, utilizando a dilatação mediada por fluxo na artéria braquial ao longo da gravidez, após a administração do ácido acetilsalicílico em baixa dose em pacientes nulíparas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, realizado na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, incluindo 307 pacientes nulíparas que foram encaminhadas para a realização do exame de ultrassom. Desse total, 277 pacientes foram randomizadas e permaneceram até o final desse ensaio clínico. E 30 pacientes perderam seguimento, das quais 26 por mudança de endereço ou telefone e 4 tinham mães que tiveram PE (Figura 1).

Os critérios de inclusão foram: gestação única, nuliparidade, idade gestacional entre 11 e 13 semanas e 6 dias de evolução. Foram excluídas: hipertensas, portadoras de vasculopatias, trombofilias, tabagistas, alérgicas ao AAS e as que não aceitaram participar do estudo. O tamanho da amostra foi calculado em 307 pacientes pelo programa EPI INFO, considerando-se uma frequência de 5% a 8% de pré-eclâmpsia estimada na população, erro alfa de 5% e erro beta de 80%.

O período da coleta de dados estendeu-se de outubro de 2014 a janeiro de 2017, que compreende o tempo desde o início do contato com pacientes até o momento da resolução da gravidez.

Depois da avaliação clínica, as pacientes eram convidadas a participar da pesquisa e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eram randomizadas para receber ácido acetilsalicílico (AAS) ou placebo. Essa pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética da MEAC/UFC sob o nº 3.231.917.

Os dados foram registrados no cartão de pré-natal e formulário padronizado, com as seguintes variáveis: idade, paridade, antecedente familiar de hipertensão e pré-eclâmpsia, uso de álcool, peso antes da gravidez, pressão arterial e altura, além de dados da avaliação da dilatação mediada por fluxo (realizada segundo a técnica de Celermajer *et al*⁽⁸⁾).

A idade gestacional foi confirmada por ultrassonografia realizada no primeiro

trimestre. O pesquisador JAFMA realizou os exames de ultrassom em todas as participantes. Utilizou-se aparelho de ultrassonografia de marca GE, Voluson 6S com Doppler colorido, com sonda convexa de 3-5 MHz para avaliação obstétrica e com sonda linear de alta frequência (12 MHz) para dilatação mediada por fluxo.

Após 10 minutos de repouso em decúbito dorsal, foi identificada a artéria braquial, medialmente, na fossa antecubital do braço direito, aproximadamente 5 cm acima da dobra do cotovelo, em corte longitudinal, sem exercer pressão com o transdutor. Durante o momento de menor distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, a imagem foi congelada, e realizada a medida da distância entre as camadas íntimas do vaso. Esse valor foi considerado como o diâmetro basal em repouso (D1). O local de amostragem era marcado para futura localização. O manguito do esfigmomanômetro colocado no antebraço era inflado até uma pressão de aproximadamente 250 mmHg, permanecendo durante 5 minutos, quando era desinsuflado. Sessenta segundos após, no mesmo local da aferição anterior, foi realizada nova medida considerada diâmetro pós-oclusão (D2).

O cálculo do valor da dilatação mediada por fluxo (DMF) foi realizado segundo a fórmula abaixo: $DMF (\%) = \{(D2-D1)/ D1\} \times 100$.

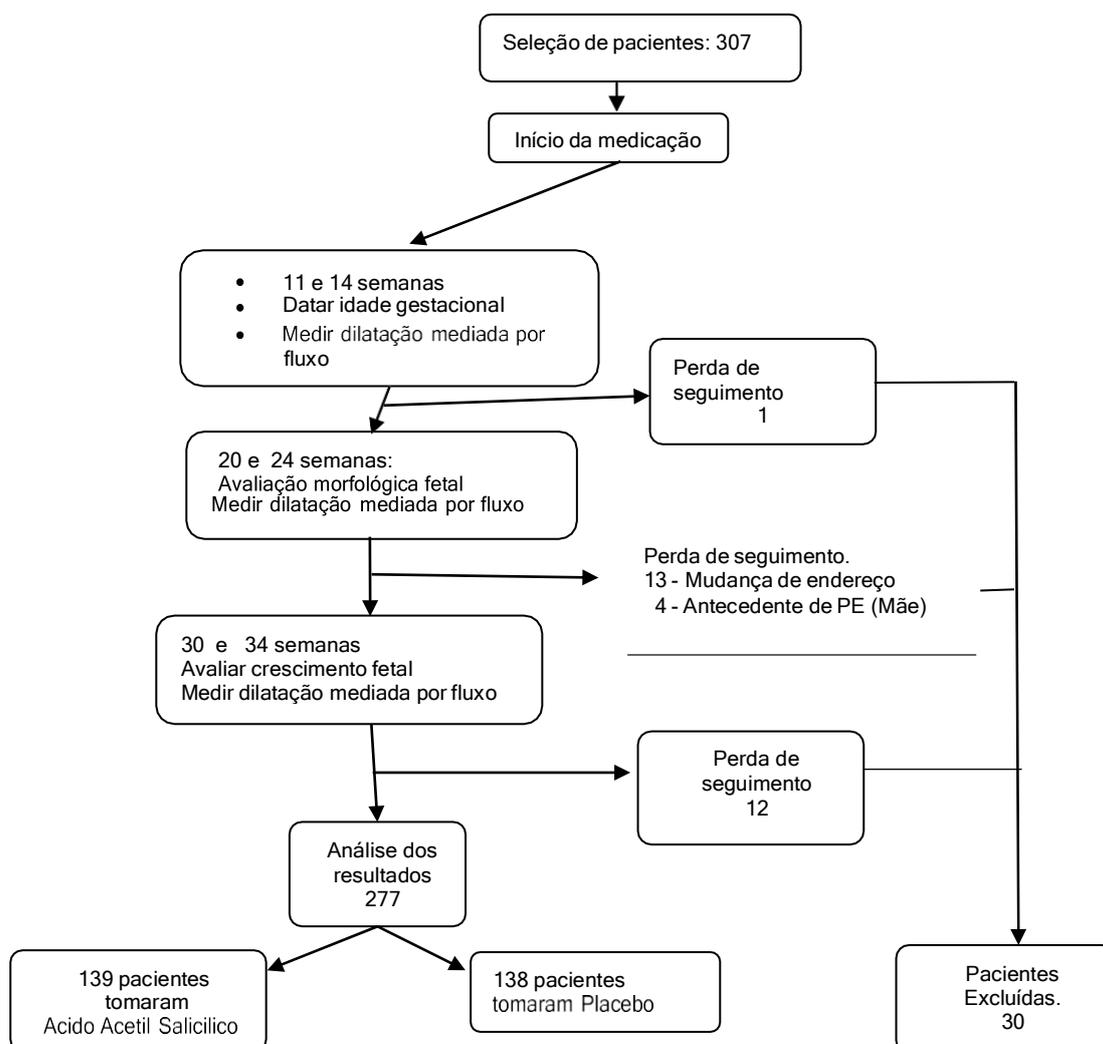
Após a realização do exame entre 11 e 13 semanas de gravidez, considerado basal, as pacientes foram randomizadas para receber 100 mg AAS por dia, via oral, à noite ou 1 comprimido de placebo de igual aparência para uso contínuo até a 34ª semana. O segundo exame para avaliar a reatividade vascular realizou-se entre 20 e 24 semanas, e a última medida entre 30 e 34 semanas de gravidez. A opção de utilizar a randomização simples se deveu ao fato de ser a mais empregada, sendo as pacientes colocadas diretamente nos grupos de estudo e controladas sem etapas intermediárias⁽⁹⁾.

Os comprimidos foram produzidos no Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAM) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, no Brasil. Somente o farmacêutico que realizou a produção dos comprimidos era conhecedor dos frascos que continham o AAS e o placebo, identificados pela cor da tampa azul escuro ou azul claro.

Após incluídas no estudo, as pacientes receberam um vidro de medicação, contendo 30 comprimidos, e foram orientadas a retornar quatro semanas após para

nova consulta pré-natal, ocasião em que recebiam novo vidro de medicação. A rotina de pré-natal, realização de consultas e exames laboratoriais foi mantida conforme padrão. No dia anterior à consulta, as pacientes eram confirmadas por telefone a comparecerem na hora agendada. Se por qualquer motivo não fosse possível o comparecimento da paciente, a consulta era remarcada para outra ocasião, desde que o exame fosse realizado dentro do prazo proposto. Nessa ocasião, era enviada a ela a medicação, a fim de que o tratamento não fosse interrompido. O desfecho de cada gravidez foi obtido por pesquisa nos prontuários.

Figura 1: Fluxograma de seleção e acompanhamento de nulíparas para avaliar o efeito do AAS em baixas doses na disfunção endotelial



Após todos os nascimentos ocorridos e a digitação dos dados e análise estatística realizada, abriu-se a randomização para conhecimento de qual grupo era

placebo ou AAS. Os dados das variáveis foram apresentados em mediana, percentil 25 e percentil 75. O teste de Mann-Whitney foi utilizado na comparação das variáveis idade, peso, altura, IMC entre os grupos placebo e AAS. A comparação da dilatação mediada ao longo da gestação foi realizada por meio do teste de Friedman. Adotou-se um nível de significância de 5%. Utilizou-se o programa JAMOV 1.0 para análise estatística.

RESULTADOS

As características demográficas estão apresentadas na Tabela 1, em que se observa que os dois grupos eram homogêneos - não houve diferença significativa em relação aos parâmetros analisados.

Tabela 1: Características demográficas das pacientes incluídas no ensaio clínico, MEAC-2015-2018

Variáveis	Total (N:277)	Placebo (N:138)	AAS (N:139)	p ^b
Idade (anos)	22 (18,5 - 27)	22 (18 - 27)	22 (19 - 27)	0,797
Peso (Kg)	59 (51 - 66)	59,3 (52 - 66)	58 (50 - 65,4)	0,554
Altura (m)	1,57 (1,5 - 1,6)	1,57 (1,54 - 1,61)	1,57 (1,53 - 1,62)	0,845
IMC (Kg/m ²)	23,6 (21,2 - 26,8)	23,9 (21,86 - 26,71)	23,0 (21 - 27,1)	0,415

Dados expressos em mediana (percentil 25 - percentil 75); b: Teste de Mann-Whitney.

Na Tabela 2, são apresentados os valores da dilatação mediada por fluxo, nas pacientes que fizeram uso de placebo e AAS. Não houve mudanças significativas nesse parâmetro ao longo da gestação.

Tabela 2: Dilatação mediada por fluxo ao longo da gestação nos grupos AAS e Placebo, MEAC-2015-2018

Grupo	DMF(%)			p ^e
	11-14 semanas	20-24 semanas	30-34 semanas	
Placebo	8,9 (3,85 - 14,8)	8,8 (3,33 - 16)	10,7 (6,76 - 16,4)	0,234
AAS	9,7 (4,76 - 15,5)	10,7 (5,86 - 16,8)	9,8 (6,06 - 15,4)	0,809
p ^b	0,253	0,152	0,314	

Dados expressos em mediana (percentil 25 - percentil 75). b: Teste de Mann-Whitney. e: Teste Friedman.

Os resultados quanto ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Prevalência de pré-eclâmpsia nos grupos AAS e placebo, MEAC-2015-2018

PRÉ-ECLÂMPZIA	PLACEBO	AAS	TOTAL	p
SIM	14 (10,2%)	8 (5,8%)	22 (7,9%)	0.171
NÃO	124 (89,8%)	131 (94,2%)	255 (92,1%)	
TOTAL	138	139	277	

DISCUSSÃO

Nesse estudo, verificou-se que a dilatação mediada por fluxo não apresentou modificações nas pacientes que fizeram uso do AAS, o que pode sugerir não ser a mudança na função endotelial, o principal fator no já tão confirmado efeito do AAS na prevenção da pré-eclâmpsia. Avaliação da função endotelial também não foi incluída em fluxo de predição (ASPRE).

Embora sua etiologia não esteja clara, vários eventos da fisiopatologia da pré-eclâmpsia são bem estudados e podem ser avaliados por métodos biofísicos e bioquímicos. Apesar dessa etiologia desconhecida, acredita-se que o processo central da doença se deva ao desenvolvimento anormal da placenta⁽¹⁰⁾.

Roberts *et al*⁽¹¹⁾ foram os primeiros a sugerir a hipótese de que na pré-eclâmpsia se elaboram fatores solúveis que induzem a disfunção celular endotelial, que seriam responsáveis pelo aparecimento dos sintomas clínicos como hipertensão, proteinúria e edema. Teorias recentes indicam que um problema no início da diferenciação trofoblástica na liberação de detritos da placenta na circulação materna, causando inflamação e estresse oxidativo, que conduz finalmente à disfunção endotelial⁽¹²⁾.

Baseado nessa compreensão fisiopatológica e no fato de que vários autores mostraram maior prevalência de disfunção endotelial no grupo de pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia, buscou-se nesse ensaio clínico mostrar se o efeito sabidamente protetor do AAS no desenvolvimento de pré-eclâmpsia poderia ter sua explicação por meio das modificações na função endotelial.

Bujold *et al*⁽¹³⁾ ressaltaram que aspirina iniciada antes de 16 semanas de

gravidez reduziu o risco da doença, achado esse que permitiu avaliar a administração precoce de AAS e possibilitou uma melhora da placentação.

Alves *et al*⁽¹⁴⁾ salientam que a capacidade de prever gestações com risco de desenvolver disfunção endotelial e subsequente PE por um método não invasivo é interessante, porque permitiria um diagnóstico precoce, para efeito de algumas intervenções, na tentativa de diminuir a morbimortalidade materno fetal.

Brandão *et al*⁽³⁾, em estudo realizado com o objetivo de avaliar a diferença de valores de dilatação mediada por fluxo durante o curso da gravidez em mulheres grávidas que não desenvolveram PE e comparar com grávidas que desenvolveram PE, estabelecendo as características de predição entre os dois grupos, concluiu que os resultados da dilatação mediada por fluxo entre 16 a 20 semanas comparados com os de 24 a 28 semanas foram ligeiramente menores em pacientes que desenvolveram tanto PE precoce como tardia em relação às que tiveram gravidez normal, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Isso demonstra que a dilatação mediada por fluxo é, apenas, capaz de detectar a disfunção endotelial no segundo trimestre da gravidez.

Noori *et al*⁽¹⁵⁾ relataram que em mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia, os valores de dilatação mediada por fluxo não aumentou conforme o esperado no segundo trimestre, tanto na forma precoce como tardia.

Segundo Huppertz⁽¹⁶⁾, vários estudos têm demonstrado que pré-eclâmpsia tardia, provavelmente, é o resultado de uma disfunção endotelial anterior, em vez de uma doença placentária.

Lurba *et al*⁽¹⁷⁾ e Plasencia *et al*⁽¹⁸⁾, em suas publicações, afirmaram que, uma vez que o Doppler das artérias uterinas refletem principalmente na invasão trofoblástica, ele pode falhar em prever a maioria dos casos da forma tardia da doença.

Alves *et al*⁽¹⁴⁾ estudaram a capacidade de dilatação mediada por fluxo prever PE e concluíram que a DMF pode não ser considerada bom marcador preditivo de distúrbios hipertensivos durante a gravidez. O que talvez indique não ser esse um bom método preditor de PE para ser utilizado na prática clínica, com o intuito de diminuir o risco de doenças hipertensivas na gravidez, principalmente a pré- eclâmpsia.

Weissgerber⁽¹⁹⁾, em estudos realizados, concluiu que na maioria deles ocorreu diminuição da dilatação mediada por fluxo, em mulheres com pré-eclâmpsia

em comparação com mulheres grávidas normotensas. O autor complementa, no entanto, que alguns estudos não encontraram diferenças entre mulheres normotensas e mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia. Neste estudo, houve similar prevalência de pré-eclâmpsia nos dois grupos.

Atualmente, a doença do endotélio é reconhecida como um precursor de várias condições clínicas, tais como: a hipertensão, *diabetes mellitus* e doença coronária⁽²⁰⁾.

Nesse contexto, a DMF já foi estabelecida como um parâmetro confiável para prever eventos cardiovasculares nesses pacientes, e é amplamente utilizada em especialidades médicas como a reumatologia, endocrinologia e nefrologia. Estudos sobre a sua aplicabilidade na prática obstétrica são recentes, mas promissores⁽¹⁵⁾.

A avaliação da função endotelial materna, como um marcador de início e progressão da doença hipertensiva, e/ou resposta ao tratamento com intervenções farmacológicas e de mudanças de estilo de vida, pode ter significativo efeito benéfico em estratégias de manuseio do pré-natal⁽²¹⁾. A identificação de grupos de risco para pré-eclâmpsia por meio de tecnologia acessível e eficaz, especialmente em países em desenvolvimento, pode resultar em melhores resultados de saúde pública materna e perinatal, uma vez que seriam implementadas estratégias de controle antes do estabelecimento da doença⁽²²⁾.

Acredita-se que se obstetras têm a possibilidade real de implementação do AAS como profilaxia de PE, eles terão um interesse maior na avaliação do risco de PE de cada paciente, como parte da prática de rotina pré-natal⁽²³⁾.

No entanto, baseado nos achados, é possível supor que o efeito protetor do AAS em baixas doses na prevenção da pré-eclâmpsia não se deva ao mecanismo esperado de melhorar a função endotelial. Provavelmente, existam muitos outros mecanismos envolvidos, especialmente sua ação diretamente no fenômeno da placentação que foi descrita por vários autores, demonstrando melhoria nos índices dopplervelocimétricos nas artérias uterinas após uso do AAS.

Segundo a ISUOG⁽²⁴⁾, o índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas deve ser o índice de Doppler de escolha no primeiro e segundo trimestre para o rastreio de pré-eclâmpsia (grau de recomendação B). O Doppler deve ser considerado como positivo na presença de um índice de pulsatilidade alterado (acima do percentil 95 para a idade gestacional) em combinação ou não com a persistência da incisura protodiastólica bilateral nas artérias uterinas. A maior

utilidade dessa avaliação Doppler repousa em seu alto valor preditivo negativo⁽²⁵⁾. Subtil *et al*⁽²⁶⁾, em estudo randomizado, também em nulíparas com administração de AAS na dose de 100 mg ou placebo naquelas que apresentaram alteração no exame de Doppler das artérias uterinas entre 22 e 24 semanas de gestação, mantendo medicação até 36 semanas de gestação, concluíram que apesar da sensibilidade na triagem para pré-eclâmpsia, o Doppler das artérias uterinas de rotina no segundo trimestre não pode ser recomendado para pacientes nulíparas.

Scazzocchio *et al*⁽²⁷⁾ realizaram estudo randomizado em mulheres de baixo risco com aumento do índice de pulsatilidade, iniciando 150 mg de AAS entre 11 e 14 semanas, mantendo até 28 semanas, para avaliar melhora na invasão trofoblástica, como refletido na medição do índice de pulsatilidade das artérias uterinas. Eles não encontraram diferença entre os grupos de aspirina e placebo no índice médio de pulsatilidade da artéria uterina com 28 semanas ou na incidência de pré-eclâmpsia. Nesse ensaio, o Doppler das artérias uterinas, sozinho, apresentou baixo valor preditivo positivo para transtornos de placentação, não havendo, portanto, indicação do uso de AAS nessa população específica.

No entanto, segundo Demers *et al*⁽²⁸⁾, o Doppler das artérias uterinas pode ser útil em mulheres com história de pré-eclâmpsia em combinação com marcadores bioquímicos e biofísicos.

Roberge *et al*⁽²⁹⁾, em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, concluíram que o uso profilático de aspirina iniciado antes de 16 semanas, em dose maior ou igual a 100 mg/dia, reduz o risco de pré-eclâmpsia pré-termo em aproximadamente 70%.

Um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, que rastreou pré-eclâmpsia por uma combinação de fatores maternos (índice de pulsatilidade da artéria uterina, pressão arterial média e marcadores bioquímicos), encontrou que AAS na dose de 150 mg/dia, iniciado entre 11 e 14 semanas de gestação, reduziu prevalência de PE pré-termo em 62% naquelas cujo escore sugeria alto risco, após combinação de todos os fatores (ASPRE.,2016).

Deve-se considerar como possível limitação desse estudo, o pequeno número da amostra. No entanto, buscou-se conduzir um ensaio clínico dentro das normas da metodologia científica com seleção adequada de participantes e homogeneidade entre os dois grupos de comparação. Todas as pacientes que

mantiveram acompanhamento até o final e, portanto, foram incluídas na análise final, referiram uso contínuo da medicação, o que pode garantir adesão de 100%.

Conforme sugerem MELO *et al*⁽¹⁾, apesar das limitações e dificuldades da aplicabilidade da dilatação mediada por fluxo para avaliação da disfunção endotelial, é louvável o esforço dos pesquisadores brasileiros em contribuir para o aumento da produção científica nesse assunto, de maneira que a confiabilidade plena desse método seja alcançada e o exame venha a ser utilizado na rotina de prática clínica para o diagnóstico e monitoramento da função endotelial, adotando protocolo único padronizado da técnica e dos valores de referência estabelecidos mundialmente.

CONCLUSÃO

AAS na dose de 100 mg/dia não modifica a função endotelial avaliada pela dilatação mediada por fluxo na artéria braquial durante a gestação de nulíparas.

Não há conflito de interesse

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melo JB, Figueiredo Neto JA, Campos RCA, Meireles MF, Costa e Costa ECM. Estudo da função endotelial no Brasil: Prevenção de doenças cardiovasculares. *Rev. bras. cardiol. (Impr.)* ; 2014; 27(2): 120-127. ID: lil-719584.
2. Bahia L, de Aguiar LG, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. The endothelium in the metabolic syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2006; 50(2): 291-303. doi.org/10.1590/S0004-27302006000200015
3. Brandão AHF, Félix ECP, Leite HV, Cabral ACV. Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Sep;290(3):471-7. doi: 10.1007/s00404-014-3243-3
4. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M. A. *et al.* Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
5. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin Improves Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation.* 1998;97:716-720. doi.org/10.1161/01.CIR.97.8.716.
6. Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schroder H, Gruendemann D, Schomig E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol.* 2004 Sep; 143(1): 159-165. doi:10.1038/sj.bjp.0705907

7. Furuno T, Yamasaki F, Yokoama T, Sato K, Sato T. *et al.* Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. *Heart Vessels*. 2011 May;26(3):267-73. doi: 10.1007/s00380-010-0054-8
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340(8828):1111-1115. doi: 10.1016/0140-6736.
9. Souza RF. O que é o estudo clínico randomizado? *Fonte de Pesquisa. Medicina (Ribeirão Preto)* 2009;42(1): 3-8. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v42i1p3-8>
10. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M *et al.* First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta analysis involving 55 974 women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2014, vol. 43, no. 5, pp. 500-507
11. Robert JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, Mclaughlin MK. *Preeclampsia: An endothelial cell disorder. American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;161(5); 1200-1204.
12. Magge LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen PV, Moutquin JM, *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):105-45. doi: 10.1016/j.preghy.2014.01.003.
13. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-14
14. Alves JA, Myague AH, De Sousa PC, Maia SB, Da Silva Costa F, Martins WP. Dilatação mediada por fluxo no 1º trimestre, prevê ocorrência de distúrbios hipertensivo durante a gravidez. *Fetal Diagn Ther* 2014; 37(4): 316-320. doi: 10.1159/000357592
15. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 3;122(5):478-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458
16. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51(4):970-5.
17. Lurba E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A. *et al.* Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009;275613. doi: 10.1155/2009/275613
18. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaidis KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):138-46. doi: 10.1002/uog.5402
19. Weissgerber T. L. Flow-Mediated Dilation: Can New Approaches Provide Greater Mechanistic Insight into Vascular Dysfunction in Preeclampsia and Other Diseases? - *Curr Hypertens Rep*. 2014 Nov; 16(11): 487. doi: 10.1007/s11906-014-0487-z

20. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010 May; 55(5): 1075-1085. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821
21. Mclaughlin K, Audette MC, Parker JD, Kingdom JC. Mechanisms and Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in High-Risk Pregnancies; *Can J Cardiol*. 2018 Apr;34(4):371-380. doi: 10.1016/j.cjca.2018.01.006
22. Mayrink ML, Costa, JG, Cecatti. Preeclampsia in 2018: Revisiting concepts, Physiopathology, and Prediction: *Scientific World Journal*. 2018 Dec 6;2018:6268276. doi: 10.1155/2018/6268276.
23. Leite JF, Lobo GAR, Nowak PM, Antunes IR, Junior EA, Pares DBS. Prediction of preeclampsia in the first trimestre of pregnancy using maternal characteristics, mean arterial pressure, and uterine artery Doppler data in a Brazilian population. *Obstet Gynecol Sci*. 2019 Nov;62(6):391-396. doi: 10.5468/ogs.2019.62.6.391.
24. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;37(1):116-126. doi 10.1002/uog.20105
25. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lepaire O. Potential markers of pre-eclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Jul 14;7:70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70
26. Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, Puech F, Lequien P, Breart G. *et al*. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100mg) with placebo in nullparous women: the Essai Régional Aspirine Mère- Enfant study (Part2). *BJOG*. 2003 May;110(5):485-91. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.t01-1-02097.x
27. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E. *et al*. Impact or aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr;49(4):435-441. doi: 10.1002/uog.17351.
28. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH, Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol*. 2014 Feb;31(2):99-104. doi: 10.1055/s-0033-1338172
29. Roberger S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):491-9. doi: 10.1002/uog.12421 .

5.CONCLUSÕES

O ponto de corte definido para predição de pré-eclâmpsia foi de 1:155 com sensibilidade de 80%, especificidade de 57,5%, valor preditivo positivo de 19,1% e valor preditivo negativo de 95%; selecionando pacientes que se beneficiarão do AAS profilático, com redução de pré-eclâmpsia total pelo uso de AAS 100 mg/dia de 36,3% (prevalência de PE no grupo acima do ponto de corte foi de 19% sob uso do AAS e de 12,1% sob uso do placebo).

AAS na dose de 100 mg/dia não modifica a função endotelial avaliada pela dilatação mediada por fluxo na artéria braquial durante a gestação de nulíparas.

REFERÊNCIAS

ABALOS, E.C.; CUESTA, A. L.; GROSSO, D. *et al.* Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, pp. 1-7, 2013.

ACOG Committee Opinion N. 743: low dose aspirin use during pregnancy. **Obstet Gynecol.** v. 132, n. 1, p. e44-52, 2018.

ACOG. American College of Obstetricians. Hypertension in pregnancy. Report of American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol.** v. 122, n. 5, p. 1122-1131, 2013.

AKOLEKAR, R.; SYNGELAKI, A.; POON L. *et al.* Competing risks model in early screening for pré-eclâmpsia by biophysical and biochemical markers. **Fetal Diagn Ther.** v. 33, n. 1, p. 8-15, 2013.

AKOLEKAR, R.; SYNGELAKI, A.; POON, L. *et al.* Competing risks model in early screening for pré-eclâmpsia by biophysical and biochemical markers. **Fetal Diagn Ther.** v. 33, n. 1, p. 8-15, 2013.

ALVES, J. A.; MYAGUE, A. H.; DE SOUSA, P. C. *et al.* Dilatação mediada por fluxo no 1º trimestre, prevê ocorrência de distúrbios hipertensivo durante a gravidez. **Fetal Diagn Ther.** v. 37, n. 4, p. 316-320, 2014.

ANDRETTI, S.; SILVA, M.; WRIGHT, D. *et al.* Competing-risk model in screening for pré-eclâmpsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks" gestation, **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 48, n 8, p.72-79, 2016

ASKIE, L. M.; DULEY, L.; HENDERSON-SMART, D. *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pré-eclâmpsia: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet.** v. 369, n. 9575, p. 1791-1798, 2007.

BAHIA, L.; AGUIAR, L. G.; VILLELA, N. R. *et al.* The endothelium in the metabolic syndrome. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** v. 50, n. 2, p. 291-303, 2005.

BARNHART, K. T. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: Interrogating the association. **Fert Sterility.** v. 99, n. 2, p. 299-302, 2013.

BARTON, J. R.; SIBAI, B. M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. **Obstet Gynecol.** v. 112, n. 2, p. 359-372, 2008.

BDOLAH, Y. S. ANANTH K.; BENJAMIM, P. S. Recent advances in understanding of

pre-eclâmpsi. **Croat med.** v. 46, n. 5, p. 728-736, 2005.

BEAUFILS, M.; UZAN, S.; DONSIMONI, R. *et al.* Prevention of pré-eclâmpsia by early antiplatelet therapy. **Lancet.** v. 1, n. 84333, p. 840-2, 1985

BLACK, K. D.; HOROWITZ, J. A. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. **Nurs Res.** v. 67, n. 3, p. 242-251, 2018.

BOKSLAG A, M.; VAN WEISSENBRUCH, B. W.; GROOT, C. J. M. Pré-eclâmpsia: consequência a curto elongo prazo para a mãe e o recém-nascido, **Early Human Development.** v. 102, p. 4-50, 2016.

BRANDÃO, A H F.; LOPES, A. P. B. M.; PERES, F. C. *et al.* Aplicação prática da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em Ginecologia e Obstetricia. **FEMINA.** V. 38, n 5, p. 239-43, 2010

BRANDÃO, A. H. F.; EVANGELISTA, A. A.; MARTINS, R. M. F. *et al.* Predição de pré-eclâmpsia em suas formas tardia e precoce pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. **Rad Bras.** v. 47, n. 4, p. 206-209, 2014.

BROSENS, I.; PIJNENBORG, R.; VERCRUYSSSE, L. *et al.* The great Obstetrical Syndromes are associated with disorders of deep placentation. **Am J. Obstet. Gynecol.** v. 204, n. 3, p. 193-201, 2011.

BROWN, M. A.; LINDHEIMER, M.; SWIET, M. *et al.* The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). **Hypertension in Pregnancy.** v. 20, n. 1, p. 9-14, 2001.

BROWN, M. A.; MAGEE, L. A.; KENNY, L. C. *et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. **Pregnancy Hypertens.** v. 13, p. 291-310, 2018.

BUJOLD, E.; ROBERGE, S.; LACASSE Y. *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine Growth restriction with aspirin started in early pregnancy. **Obstet. Gynecol.** v. 116, n 2 Part. 1, 2010.

BUJOLD, E.; Roberge, S.; Nikolaidis, K. H. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. **Prenat Diagn.** v. 34, n. 7, p. 642-8, 2014.

CELERMAJER, D. S.; SORENSEN, K. E.; GOOCH, V. M. *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, n. 8828, p. 1111-1115, 1992.

CHAIWORAPONGA, T.; CHAEMSAITHONG, P.; YEO, L. *et al.* Pré-eclâmpsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nat Rev Nephrol**. v. 10, n. 8, p. 466-80, 2014.

CHESLEY, L. Hypertensive Disorders in Pregnancy. **Elsevier**, 4th edition, 2015.

CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. **The Lancet**. v 343, n. 8898, p. 619-29, 1994.

CNOSSEN, J S.; VOLLEBREGT, K. C.; VRIEZE, N. D. E. *et al.* Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pré-eclâmpsia : systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**. v. 336, n. 7653, pp. 1117-1120, 2008.

COCHRANE. **HANDBOOK for a Systematic Reviews Interventions in: Higgins J, Green S, eds: The Cochrane Collaboration;2011.** Available at: <https://handbook.cochrane.org>. Accessed July,2017.

CORRETTI, M. C.; ANDERSON, T.; BENJAMIM, E. J. *et al.* Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of International Brachial Artery Reactivity Task Force. **J. Am. Coll. Cardiol**. v. 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

CRANDON, A. J.; ISHERWOOD, D. M. Effect of aspirin on incidence of pré-eclâmpsia. **Lancet**. v. 1, n. 8130, p. 1356, 1979.

CUI, Y.; ZHU, B.; ZHENG, F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Exp Ther Med**. v. 15, n. 5, p. 4361-4369, 2018.

CUNNINGHAM, F. G.; LEVENO, K. J.; BLOOM, S. L. *et al.* **Obstetrícia de Williams**, 24^a. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

DEMERS, S.; BUJOLD, E.; ARENAS, E. *et al.* Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. **Am J Perinatol**. v. 31, n. 2, p. 99-104, 2014.

- EASTERLING T. R, BENEDETTI T. J., SCHMUCKER B. C. *et al.* Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. **Obstetrics & Gynecology**, vol. 76, no. 6, pp. 1061-1069, 1990. ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. **Obstet. Gynecol.** v. 100, n. 5, Pt. 1, p. 931-939, 2002.
- ESPER, R. J.; NORBADY, R. A.; VILARINO, J. O. *et al.* Endothelial dysfunction a comprehensive appraisal. **Cardiovasc. Diabetol.** v. 5, p. 4, 2006.
- FIGO. Working Group on Good Clinical Practice in Maternal- Fetal Medicine. Good Clinical practice advice. First trimester screening and prevention of pré-eclâmpsia nin singleton pregnancy. **Int J Gynecol Obstet.** v. 144, n. 3, p. 325-329, 2019.
- FURUNO, T.; YAMASAKI, F.; YOKOAMA, T. *et al.* Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. **Heart Vessels.** v. 26, n. 3, p. 267-73, 2011.
- GHULMIYYAH, L.; SIBAI, B. Maternal mortality From Preeclampsia/Eclampsia. **Seminars in Perinatology.** v. 36, n. 1, p.56-59, 2012
- GIORDANO, J. C.; PARPINELLI, M. A.; CECATTI, J. G. *et al.* The burden of eclampsia: Results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. **PLoS ONE.** v. 9, n. 5, p, e97401, 2014.
- GRILL, S.; RUSTERHOLZ, C.; ZANETTI-D'ALLENBACH, R. Potential markers of preeclampsia - A review. **Reprod Biology End.** v. 7, p. 70, 2009.
- HARRIS, R. A.; NISHIYAMA, S. K.; WRAY, D. W. *et al.* Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. **Hypertension.** v. 55, n. 5, p. 1075-1085, 2010.
- HENDERSON, I. T.; WHITLOCK, E. P.; O'CONNOR, E. *et al.* Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive services Task Force. **Ann Intern Med.** n. 112, 2014.
- HUPPERTZ, B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. **Hypertension.** v. 51, n. 4, p. 970-5, 2008.
- HUSAIN, S.; ANDREWS, N. P.; MULCAHY, D. *et al.* Aspirin Improves Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. **Circulation.** v. 97, n. 8, p. 716-20, 1998
- ISUOG International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Practice

Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pré-eclâmpsia.

Ultrasound Obstet Gynecol. v, 37, n. 1, p. 116-125, 2018.

ISUOG. Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 53, p. 7-22, 2018.

KAIJOMAA, M.; RAHKONEN, L.; ULANDER, V. M. *et al.* Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. **Inter J. Gynecol. Obstet.** v. 136, n. 1, p. 76-82, 2017.

KUSCU, N. K.; KURHAN, Z.; YILDIRIM, Y. *et al.* Detection of endothelial dysfunction in preeclamptic patients by using color Doppler sonography. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 268, n. 2, p. 113-116, 2003.

LAM, C.; LIM, K. H.; KARUMANCHI, S. A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. **Hypertension**, v. 46, n. 5, p. 1077- 1085, 2005.

LEITE, J. F.; LOBO, G. A. R.; NOWAK, P. M. *et al.* Prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy using maternal characteristics, mean arterial pressure, and uterine artery Doppler data in a Brazilian population. **Obstet Gynecol Sci.** v. 62, n. 6, p. 391-396, 2019.

LEVINE, R. J.; MAYNARD, S. E.; QIAN, C. *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 7, p. 672-683, Feb. 2004.

LI, C.; RAIKWAR, N. S.; SANTILAN, M. K. *et al.* Aspirin inhibits expression of sFlt-1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. **Placenta.** v. 36, n. 4, p. 446-53, 2015.

LITWINSKA, M. A.; SYNGELAKI, A.; WRIGHT, D. *et al.* Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 week's gestation in screening for pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 47, n.5, p. 573-579, 2016.

LITWINSKA, M.; SYNGELAKI, A.; WRIGHT, A. *et al.* Management of pregnancies after combined screening for pré-eclâmpsia at 19-24 weeks gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 52, n.3, p. 365-372, 2018

LURBA, E.; CARRERAS, E.; GRATACOS E. *et al.* Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. **Obstet Gynecol Int.** v. 2009, n.

2009, p. 275613.

MAGGE, L. A.; HELEWA, M.; MOUTQUIN, J. M. *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. **J Obstet Gynaecol Can.** v. 30, n. 3, p. S1-S2, 2008.

MAGGE, L. A.; PELS, A.; HELEWA, M. *et al.* Diagnosis evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. **Pregnancy Hypertens.** v. 4, v. 2, p. 105-45, 2014.

MASOTTI, G.; GALANTI, G.; POGGESI, L. *et al.* Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. **Lancet.** v. 2, n. 8154, p. 1213-7, 1979.

MAYNARD, S. E.; MIN, J. Y.; MERCHAN, J. *et al.* Excess placental soluble fms-liketyrosine kinase 1(sFLt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. **J. Clin. Invest.** v. 111, n. 5 p 649-658, 2003.

MAYRINK, J.; COSTA, M. L.; CECATTI, J. G. Preeclampsia in 2018: Revisiting concepts, Physiopathology, and Prediction: **Scientific World Journal.** v. 2018, n. 6268276, p. 1-9, 2018.

MECHIRRE, K. B.; WORMALD, K.; LESLIE, A. *et al.* First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pré-eclâmpsia. **Ultrasound Obst Gynecol.** v 32, n. 2, p.133-137, 2008

MELCHIORRE K, SHARMA R, THILAGANATHAN B. Cardiovascular implication in preeclampsia: an overview. **Circulation.** v. 130, n. 8, p. 703-714, 2014.

MELO, J. B.; FIGUEIREDO NETO, J. A.; CAMPOS, R. C. A. *et al.* Estudo da função endotelial no Brasil: Prevenção de doenças cardiovasculares. **Rev. bras. cardiol.** v. 27, n. 2, p. 120-127.

MOUSSA, H. N.; ALRAIS, M. A.; LEON, M. G. *et al.* Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. **Future Science OA.** v. 2 n. 3, p. FSO137, 2016.

MOUSSA, H. N.; ARIAN, S. E. SIBAI, B M. Management of hypertensive disordersin pregnancy. **Women's Health.** v. 10, n 4, p. 385-404, 2014.

MUY-RIVERA, M.; VADACHKORIA, S.; WOELK, G. B. *et al.* Maternal plasma VEGF, sVEGF-R1, and PIGF concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant

Zimbabwean women. **Physiol. Res.** v. 54, n. 6, p. 611-622, 2005.

MYATT, L.; ROBERTS, J. M. Preeclampsia: Syndrome or Disease? **Curr Hypertens Rep.** v.17, n 11, p.83, 2015.

NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy, National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.

NICOLAIDES, K. H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks assessment. **Prenat Diagn.** v. 31, n. 1, p. 3-6, 2011.

NOORI, M.; DONALD, A. E.; ANGELAKOPOLOU, A. *et al.* Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. **Circulation.** v. 122, n. 5, p. 478-87, 2010.

O'GORMAN, N.; WRIGHT, D.; POON, L. C. *et al.* Accuracy of competing-risks model in screening for pré-eclâmpsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 49, n. 6, p. 751-755, 2017.

O'GORMAN, N.; WRIGHT, D.; ROLNIK, D. L. *et al.* Study protocol for the randomized controlled trial: combined multimarker screening and randomized patient treatment with Aspirin for evidence based PREeclampsia prevention (ASPREE). **BMJ Open.** v. 6, n. 6, p. e011801.

OLIVEIRA, L. G.; KARUMANCHI, A.; SAAS, N. Pré-eclâmpsia: stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. **RBGO.** v. 32, n. 12, p. 609-16, 2010.

PANAGODAGE, S.; YONG, H. E.; DA SILVA, C. F. *et al.* Low dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. **Am J Pathol.** v. 186, p. 3217-24, 2016.

PAPAGEORGHIU, A. T.; YU, C. K. H.; ERASMUS, I. E. *et al.* Assessment of risk for the development of pré-eclâmpsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. **Int. J. Obstet. Gynaecol.** v. 112, n. 6, p.703-709, 2005.

PARÉ, E.; PARRY, S.; MCEL RATH, T. F. *et al.* Clinical risk factors for Preeclampsia in the 21st century. **Obstet. Gynecol** v. 124, n. 4, p. 763-770, 2014.

PEDROSO, M. A.; PALMER, K. R.; HODGES, R. J. *et al.* Uterine artery doppler in

- screening for preeclampsia and fetal growth restriction. **RBGO**. v. 40 n. 5, p. 287-293, 2018.
- PENINGTON, K. A.; SCHLITT, J. M.; JACKSON, D. L, *et al.* Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model mech*. v. 5, n. 1, p. 9-18, 2012.
- POON, L C.; KAMETAS, N A.; CHELEMEN, T. *et al.* risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. **Journal of Human Hypertension**. v. 24, n. 2, p. 104-110, 2010.
- POON, L. C.; NICOLAIDES, K H. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. **Prenatal Diagn**. v. 34, n. 7, p. 618-627, 2014.
- POON, L. C.; ROLNIK, D. L.; TAN, M. Y. *et al.* ASPRE trial: incidence of preterm pré-eclâmpsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. **Ultrasound Obstet Gynecol**. v. 51, n. 6, p. 738-742, 2018.
- POON, L. C.; SHENNAN, A.; HYETT, J. *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pré-eclâmpsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **Int. J Gynecol. Obstet**. v. 145, n. 1, p. 1-33, 2019.
- RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA S. H. M. Preeclampsia. **RBGO**. v. 39, n. 9, p. 496-512, 2017.
- REY, E.; RIVARD, G. E. Is teste for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? **Eur. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol**. v. 157, n. 1, p. 38-42, 2011.
- ROBERGE, S. K. H.; NICOLAIDES, S.; DEMERS, P. *et al.* Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**. v. 41, p. 491-499, 2013.
- ROBERGE, S.; VILLA, P.; NICOLAIDES, K. *et al.* Early Administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Fetal Diagn Ther**. v. 31, n. 3, p. 141-6, 2012.
- ROBERTS, J. M.; TAYLOR, R. N.; MUSCI, T. J. *et al.* Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 161, n. 5, p. 1200, 1989.
- ROLNIK DL, NICOLAIDES KH, POON LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. **Am. J. Obstet. Gynecol.** . Month, 2020, p. 1-12, 2020.

ROLNIK, D. L.; DACID, W.; POON L. C. *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. **N Engl J Med.** v. 377, n. 7, pp. 613-622, 2017.

ROLNIK, D. L.; WRIGHT, D.; POON, L.C. *et al.* ASPRE: Trial performance of screening for preterm pré-eclâmpsia. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 50, n. 4, p. 492-495, 2017.

SAVVIDOU, M. D.; VALLANCE, P. J. T.; NICOLAIDES, K. H. *et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and maternal vascular adaptation to pregnancy. **Hypertension**, v. 38, n. 6, p.1289-1293, 2001.

SCAZZOCCHIO, E.; OROS, D.; DIAZ, D. *et al.* Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 49, n. 4, p. 435-441, 2017.

SIERRA-LAGUADO, J.; GARCIA, R. G.; LÓPEZ-JARAMILLO, P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v. 93, n. 1, p. 60-61, 2006.

SMETS, E. M.; VISSER, A.; GO, A. T. *et al.* Novel biomarkers in pré-eclâmpsia. **Clin Chim Acta.** v. 364, n. 1-2, p. 22-32, 2006.

SMITH, M. A. Preeclampsia. **Prim Care**, v. 20, n. 3, p. 655-664, 1993.

SOTIRIADIS, A.; HERNANDEZ-ANDRADE, E.; DA SILVA C. F. *et al.* ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pré-eclâmpsia. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 53, p. 7-22, 2019.

SOUZA, R. F. O que é o estudo clinico randomizado? **Medicina (Ribeirão Preto).** v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009.

STAMPALIJA, T.; GYTE, G. M.; ALFIREVIC, Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. **Cochrane Database of syst. Rev.** v. 2010, n. 9, p.CD008363, 2010.

SUGIMOTO, H.; HAMANO, Y.; CHARYTAN, D. *et al.* Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 15, p. 12605- 12608, 2003.

SUNG, K. U.; ROH, J. A.; EOH, K. J. *et al.* Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pré-eclâmpsia and small-for-gestationalage infants: A prospective observational study. **Obstetrics & Gynecology Science**. v. 60, no. 2, p. 154-162, 2017.

TAN, M. Y.; SYNGEDLAKI, A.; POON, L.C. *et al.* Screening for pré-eclâmpsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.** v. 52, n. 2, p. 186-195, 2018.

TAUBERT, D.; BERKELS. R.; GROSSER. N. *et al.* Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. **Br J Pharmacol.** v. 143, n. 1, p. 159-165, 2004.

TAYYAR, A.; KRITHINAKIS, K.; WRIGHT. A. Wright and Nicolaides, K.H., "Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & gynecology**. v. 47, n. 5, p. 573-579, 2016.

TRANQUILLI, A. L.; DEKKER, G.L. MAGEE. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension: **An International Journal of Women's Cardiovascular Health**. v. 4, n. 2, p. 97-104, 2014.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin syntesesas mechanism of action for aspirin- like drugs. **Nat New Biol.** v. 231, p. 232-5, 1971.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. The mechanism of actiona aspirin. **Thromb Res.** v. 110, n. 5-6, p. 255-8, 2003.

VELAUTHAR, L.; PLANA, M. N.; KALIDINDI, M. *et al.* First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta analysis involving 55 974 women. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**. v. 43, n. 5, p. 500-507, 2014.

VILLAR, J.; CARROLI, G.; WOJDYLA, D. *et al.* Preeclampsia gestational hypertension and iintrauterine growth restriction, related or Independent conditions? **Am. J. Obstet Gynecol.** v. 194 n 4, p. 921-931, 2006

VISINTIN, C.M.A.; MUGGLESTONE, M. Q.; ALMERIE, L.M.; *et al.* Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. **BMJ.** v. 341, p. c2207, 2010.

WEISSGERBER T. L. Flow-Mediated Dilation: Can New Approaches Provide Greater Mechanistic Insight into Vascular Dysfunction in Preeclampsia and Other Diseases? - *Curr Hypertens Rep.* v. 16, n. 11, p. 487, 2014.

WHO. World Health Organization. **Hypertensive disorders of pregnancy**: report of a WHO/MCH interregional collaborative study. Geneva, 1991. Acesso em 25 nov 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59959?locale-attribute=ru&mode=full>

WHO. World Health Organization. **Recommendations for Prevention and treatment of pré-eclâmpsia and Eclampsia**. Geneva: WHO; 2011. Acesso em 25 nov 2019. Disponível em: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/

WITLIN, G. A.; SAADE, G.R.; MATTAR, F. M. *et al.* Predictors of neonatal outcome in women with severe pré-eclâmpsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation. **Am J Obstet Gynecol.** v. 182, n. 3, p. 607-11, 2000.

YU, C. K. H.; PAPAGEORHIOU, A. T.; PARRA, M. *et al.* Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pré-eclâmpsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 22, n. 3, p. 233-9, 2003.

YU, C. K. H.; SMITH, G. C. S., PAPAGEORGHIOU, A. T. *et al.* An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. **Am. J Obstet. Gynecol.** v. 193, n. 2, p. 429-436, 2005.

YU, C. K.; KHOURI, O.; ONWUDIWE, N. *et al.* Prediction of pré-eclâmpsia by uterine artery Doppler imaging :relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v. 31, n. 3, p. 310-3, 2008

ZANETTE, E.; PARPINELLI, M. A.; SURITA, F. G. *et al.* Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: A Brazilian multicenter surveillance study. **Reproductive Health.** v 11, n. 1, p. 4, 2014.

ZHOU, Y.; DAMSKY, C. H.; FISHER, S. J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of

defective endovascular invasion in this syndrome? **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 2152-2164, 1997.

APÊNDICE – A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O objetivo é comprovar se o ácido acetilsalicílico em pequenas doses é capaz de prevenir o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, tendo como critério a presença ou ausência de disfunção endotelial, avaliada pela dilatação mediada por fluxo.

Você participará realizando além de ultrassonografias seriadas, a ingestão diária de um comprimido que poderá conter ou não um princípio ativo chamado ácido acetilsalicílico, a fim de prevenir o aparecimento de pré-eclâmpsia. As ultrassonografias serão seriadas e realizadas com Doppler em diferentes períodos da gravidez.

É necessário esclarecer que:

Ao participar da pesquisa, você não estará exposta a nenhum risco.

A sua participação deve ser livre e espontânea.

Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de seu atendimento médico.

Será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa. Somente depois de devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.

Em caso de dúvidas, poderá se comunicar com a pesquisadora Joana Adalgisa Furtado Magalhães de Andrade, na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, na Rua Coronel Nunes de Melo, S/N - Rodolfo Teófilo - CEP 60430-270 Fortaleza-CE - Telefone (85) 3366-8534. O Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone (85) 3366-8569.

Fortaleza, _____ de _____ de 20____

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do responsável

INÍCIO DA RANDOMIZAÇÃO

Efeitos Colaterais:

Abandono:

Outros:

Presença de Pré-eclâmpsia

Sim () Não () Idade gestacional do diagnóstico da pré-eclâmpsia:

Classificação

Leve () Grave () Eclâmpsia () Sd HELLP ()

Sintomas - Cefaleia () Epigastralgia () Escotomas visuais () Outros ()

Crítérios de Diagnósticos

Proteinúria 24 horas: () _____ mg Labstix () ____ / 4+

Níveis Pressóricos: _____ No internamento: _____

Pico Pressórico Máximo: _____

Exames laboratoriais: (com data e IG na realização)

HC _____ Ureia _____

Plaquetas _____ Ácido Úrico _____

Creatina _____ LDH _____

Bilirrubinas _____ TGO e TGP _____

Intercorrências na gestação: sim () não ()

Qual (is): _____

Via de parto:

Abdominal () Indicação _____

Vaginal ()

Fórcipe ()

RN - peso ao nascer _____ kg

Perímetro cefálico: _____ cm

Perímetro torácico: _____ cm

Capurro:

Adequação: PIG () AIG () GIG ()

Apgar 1º _____ 5º minuto _____

Dados Ultrassonográficos/Dopplervelocimetria

	11-14ª Sem	20-24ª Sem	30-34ª Sem	Decréscimo (%)
Data				
IG (US)				
Art. Braquial (mm) - DILA				
BASAL				
60 segundos				
DFM(%)				
Art. Uterina Direita				
Incisura Protodiastólica	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	
IR				
IP				
Relação S/D				
Incisura Protodiastólica	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	
IR				
IP				
Relação S/D				

ANEXO – A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

MATERNIDADE ESCOLA ASSIS
CHATEAUBRIAND/ MEAC/ UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Prevenção da pré-eclampsia e eclampsia com Acido Acetilsalicílico, tendo como critério de desconhecimento a presença ou ausência de disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo mediada (DILA).

Pesquisador: Joana Adalgisa Furtado Magalhães de Andrade

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 13803613.2.0000.5050

Instituição Proponente: Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.553.634

Apresentação do Projeto:

O projeto está bem formatado

Objetivo da Pesquisa:

Estão claros e condizentes com o estudo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já dissemos previamente que os os benefícios superam em muito os riscos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As solicitações feitas na avaliação previa já foram atendidas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória são satisfatórios

Recomendações:

Nenhuma outra recomendação é necessária

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8569

Fax: (85)3366-8528

E-mail: cepmeac@gmail.com

MATERNIDADE ESCOLA ASSIS
CHATEAUBRIAND/ MEAC/ UFC



Continuação do Parecer: 1.553.634

Considerações Finais a critério do CEP:

Foi aceito a ementa modificando o cronograma e inclusão da secretaria de Saúde do município de Fortaleza como co-participante.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_710139 E1.pdf	03/05/2016 11:08:30		Aceito
Outros	EMENDA.doc	03/05/2016 11:05:29	Joana Adalgisa Furtado Magalhães de Andrade	Aceito
Outros	RECOMENDACOES - para aprovacao projeto(2).docx	20/05/2013 15:07:28		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	12/03/2013 11:42:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCEL.docx	12/03/2013 11:41:31		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO.jpg	12/03/2013 11:38:29		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 19 de Maio de 2016

Assinado por:
Maria Sidneuma Melo Ventura
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Tedflio CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 Fax: (85)3366-8528 E-mail: cepmeac@gmail.com