



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA LUÍS DE ALMEIDA ALVES

***Aspirina para prevenir pré-eclâmpsia – quem e como?***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

Fevereiro 2022

***Aspirina para prevenir pré-eclâmpsia – quem e como?***

**Autor:** Maria Luís de Almeida Alves

**Orientador:** Professora Doutora Ana Luísa Fialho Amaral de Areia<sup>1</sup>

**Co-Orientador:** Professora Doutora Anabela Mota Pinto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maternidade Daniel de Matos – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>2</sup>Laboratório de Patologia Geral – Faculdade de Medicina de Coimbra

## Índice

1. Resumo .....	4
2. Abstract.....	5
3. Abreviaturas, Acrónimos e Siglas.....	6
4. Índice de figuras e tabelas.....	8
5. Introdução.....	9
6. Metodologia .....	11
7. Discussão .....	12
7.1 Pré-eclâmpsia.....	12
7.1.1 Contexto epidemiológico e patogenia.....	12
7.1.2 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia .....	12
7.1.3 Apresentação clínica .....	19
7.1.4 Abordagem diagnóstica e terapêutica .....	19
7.1.5 Complicações agudas e a longo prazo.....	20
7.2 Mecanismo de ação da aspirina .....	22
7.3 Quem? .....	26
7.4 Como? .....	35
8. Conclusão.....	37
9. Agradecimentos.....	39
10. Referências bibliográficas .....	40

## 1. Resumo

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistémico que se traduz por hipertensão gestacional, podendo estar associado a proteinúria, a lesão de órgão materno e a disfunção útero-placentária. Trata-se de uma condição com elevada morbidade e mortalidade materna e fetal a nível mundial, sobretudo quando surge precocemente na gravidez.

O mecanismo fisiopatológico da pré-eclâmpsia não está completamente esclarecido. Pensa-se que a invasão superficial do trofoblasto resulta numa remodelação incompleta das artérias espiraladas o que, por sua vez, condiciona uma resposta materna deletéria, face à disfunção endotelial e ao desequilíbrio entre fatores angiogénicos e antiangiogénicos. A evidência científica mais recente sugere que o coração e a função cardiovascular materna podem ter um papel fundamental ao condicionar má perfusão útero-placentária.

A aspirina, em baixa dose, ao intervir na síntese de prostaglandinas, inibe o tromboxano e, por conseguinte, a agregação plaquetar, sem interferir na produção de prostaciclina, favorecendo a vasodilatação sistémica. A aspirina também estimula a produção de *aspirin-triggered lipoxins*, que amenizam o processo inflamatório observado na pré-eclâmpsia.

A identificação de gestantes em risco de desenvolver pré-eclâmpsia é fundamental para a implementação de medidas preventivas. O rastreio combinado mostrou ser superior à abordagem tradicional através das características maternas e da história médica. Daí que, atualmente, está recomendado que o rastreio de pré-eclâmpsia se efetue no primeiro trimestre, combinando fatores maternos, pressão arterial média, índice de pulsatilidade das artérias uterinas e o *placental growth factor* (biomarcador do soro materno). Mulheres identificadas como tendo alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia pré-termo, através do rastreio combinado do primeiro trimestre, devem fazer profilaxia com aspirina, na dose de 150 mg, ao deitar, até ao final da gestação.

Com este trabalho pretende-se esclarecer os fenómenos fisiopatológicos subjacentes à pré-eclâmpsia, o mecanismo de ação da aspirina e discutir os métodos de rastreio das gestantes com alto risco de desenvolver esta condição, que mais beneficiam da profilaxia com aspirina.

**Palavras-chave:** pré-eclâmpsia; aspirina; complicações na gravidez; fatores de risco; biomarcadores.

## 2. Abstract

Preeclampsia is a multisystem disorder that consists in gestational hypertension, which may be associated with proteinuria, evidence of maternal organ and uteroplacental dysfunction. It is a condition with high maternal and fetal morbidity and mortality worldwide, especially when the condition is of early onset.

The pathophysiological mechanism of preeclampsia is not fully understood. Shallow invasion of the trophoblast is thought to result in inadequate remodeling of the spiral arteries, which leads to a deleterious maternal response to endothelial dysfunction and imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors. The most recent evidence suggests that the maternal heart and cardiovascular function may play a key role in conditioning uteroplacental poor perfusion.

Low dose aspirin, thanks to the intervention in the synthesis of prostaglandins, inhibits thromboxane and therefore platelet aggregation without interfering with the production of prostacyclin, favoring systemic vasodilation. Aspirin also stimulates the production of aspirin triggered lipoxins, which alleviate the inflammatory process seen in preeclampsia.

The identification of pregnant women at risk of developing preeclampsia is essential for the implementation of preventive measures. Combined screening has shown to be better than the traditional approach through maternal characteristics and medical history. Hence, it is currently recommended that preeclampsia screening should be performed in the first trimester, combining maternal factors, mean arterial pressure, uterine artery pulsatility index and serum placental growth factor. Women identified as being at high risk for developing preterm preeclampsia should receive prophylaxis with aspirin, at a dose of 150 mg, at bedtime, until the end of the pregnancy.

The aim of this work is to clarify the pathophysiological phenomena underlying preeclampsia, the mechanism of action of aspirin and discuss the methods of screening pregnant women at high risk of developing this condition, who benefit most from aspirin prophylaxis.

**Keywords:** preeclampsia; aspirin; pregnancy complications; risk factors; biomarkers.

### 3. Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

<b>AAS</b>	Aspirina/Ácido acetilsalicílico
<b>ACOG</b>	<i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios Não Esteroides
<b>AJOG</b>	<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>
<b>ALT</b>	Alanina-aminotransferase
<b>ALX</b>	Recetor da lipoxina A4
<b>ASPREE</b>	<i>Aspirin for Evidenced-Based Preeclampsia Prevention</i>
<b>AST</b>	Aspartato-aminotransferase
<b>AT1R</b>	Recetor angiotensina II tipo 1
<b>ATLs</b>	<i>Aspirin-triggered lipoxins</i>
<b>COX</b>	Cicloxygenase
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>dNK</b>	<i>Natural killer</i> deciduais
<b>DRC</b>	Doença Renal Crónica
<b>ET-1</b>	Endotelina-1
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>FMF</b>	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
<b>HELLP</b>	<i>Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet</i>
<b>HIF</b>	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
<b>HLA-C</b>	<i>Human leukocyte antigen-C</i>
<b>HTA</b>	Hipertensão Arterial
<b>IGF</b>	<i>Insulin-like growth factor</i>
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IP</b>	Índice Pulsatilidade
<b>IMC</b>	Índice Massa Corporal
<b>ISSHP</b>	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
<b>ISUOG</b>	<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>
<b>LDH</b>	Desidrogenase láctica
<b>LES</b>	Lúpus Eritematoso Sistémico
<b>LIG</b>	Leve para a idade gestacional
<b>MoM</b>	Múltiplo da Mediana
<b>NF-kB</b>	<i>Nuclear factor kappa B</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NK</b>	<i>Natural killer</i>
<b>NO</b>	Óxido Nítrico

<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PAPP-A</b>	Proteína plasmática A associada à gravidez
<b>PE</b>	Pré-eclâmpsia
<b>PGH<sub>2</sub></b>	Prostaglandina H <sub>2</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostaciclina
<b>PIGF</b>	<i>Placental growth factor</i>
<b>RCF</b>	Restrição Crescimento Fetal
<b>ROS</b>	<i>Reactive oxygen species</i>
<b>SAAF</b>	Síndrome Antifosfolipídico
<b>sEng</b>	<i>Soluble endoglin</i>
<b>sFlt</b>	<i>Soluble fms-like tyrosine kinase</i>
<b>SPREE</b>	<i>Screening Program for Pre-eclampsia</i>
<b>TAD</b>	Tensão Arterial Diastólica
<b>TAS</b>	Tensão Arterial Sistólica
<b>TGF</b>	<i>Transforming growth factor</i>
<b>TNF-α</b>	<i>Tumor necrosis factor – α</i>
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Tromboxano
<b>USPSTF</b>	<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

#### 4. Índice de figuras e tabelas

Figura 1 – Interação entre a função materna cardiovascular e a perfusão útero-placentária.....	18
Figura 2 – Mecanismo de ação da aspirina.....	23
Tabela 1 – Fatores de risco elevado e moderado para desenvolver PE de acordo com as recomendações da NICE e da ACOG.....	27
Tabela 2 - <i>Performance</i> dos algoritmos de rastreio da NICE, ACOG e FMF.....	31
Tabela 3 - Recomendações para a prescrição de aspirina, no âmbito da profilaxia da PE, de acordo com várias entidades.....	34



## 5. Introdução

A hipertensão arterial (HTA) é a complicação médica, mais comum da gravidez, podendo surgir *de novo* ou numa grávida previamente hipertensa. Classificamos a hipertensão arterial associada à gravidez em HTA gestacional, síndrome de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, HTA crónica e pré-eclâmpsia sobreposta a HTA crónica (1). Do espectro de patologias hipertensivas da gravidez, a pré-eclâmpsia (PE) é um dos principais fatores causais de morbidade e mortalidade maternas e perinatais, afetando 2-8% de todas as grávidas (2).

A hipertensão gestacional define-se pela pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, em duas ocasiões com quatro horas de intervalo, numa grávida previamente normotensa, iniciada após a vigésima semana de gestação. De acordo com a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, a PE é definida pela hipertensão gestacional associada a pelo menos uma das seguintes condições:

1. Proteinúria (relação proteína/creatinina em amostra de urina  $\geq 30$  mg/mmol;  $\geq 300$  mg/L na urina 24 horas;  $\geq 2+$  tira-teste);
2. Lesão de órgão materno:
  - a. lesão renal aguda (creatinina  $\geq 90$   $\mu\text{mol/L}$ ; 1mg/dL);
  - b. disfunção hepatocelular (elevação transaminases);
  - c. epigastralgias ou dor no hipocôndrio direito;
  - d. complicações neurológicas (eclâmpsia, alteração estado mental, alterações visuais, cefaleias persistentes e graves);
  - e. complicações hematológicas (trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, hemólise);
3. Disfunção útero-placentária (restrição de crescimento fetal (RCF), anomalia fluxométrica da artéria umbilical, morte fetal intra-uterina) (3).

A PE pode, ainda, classificar-se de acordo com a idade gestacional de instalação da patologia: PE precoce, antes das 34 semanas de idade gestacional; PE tardia, após as 34 semanas de idade gestacional; PE pré-termo, quando é diagnosticada antes das 37 semanas de gestação; e PE de termo, depois das 37 semanas de idade gestacional (4).

A morbidade e mortalidade maternas estão diretamente relacionadas com quadros graves de PE surgidos antes das 32 semanas, da ocorrência de eclâmpsia e/ou síndrome de *Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet* (HELLP), edema pulmonar, hemorragia do sistema nervoso central e perturbações da coagulação. A gravidez atua como um “teste de *stress*”, capaz de evidenciar os fatores de risco metabólicos subjacentes à aterosclerose e às doenças cardiovasculares (5). De facto, a PE e a doença cardiovascular partilham muitos fatores de risco como a obesidade,

insulinorresistência, diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia (4). Quanto mais precoce a instalação da PE, mais preocupante a condição e maior a probabilidade de no futuro a grávida vir a desenvolver doença cardiovascular (6), síndrome metabólica (7) e doença renal crônica (8). Relativamente à morbidade e mortalidade perinatais existem várias complicações fetais sobretudo quando a patologia é grave e de instalação precoce. As complicações, a curto prazo, incluem restrição do crescimento fetal, oligohidrâmnios, morte fetal, prematuridade, score Apgar baixo e a necessidade de cuidados intensivos neonatais (9). A paralisia cerebral (10), menor coeficiente de inteligência, perda auditiva, deficiência visual são complicações a longo prazo associadas à PE. A disfunção adaptativa das artérias espiraladas ao estado gravídico condiciona uma função placentária diminuída, que gera adaptações metabólicas e hormonais, aumentando o risco de insulinorresistência, diabetes mellitus, doença arterial coronária e hipertensão na vida adulta (11).

A abordagem atual perante a suspeita clínica de PE pode passar por uma atitude expectante, de forma a equilibrar os riscos maternos e fetais. No entanto, a gravidez deve ser interrompida perante um risco elevado de sequelas maternas permanentes e sempre que o risco de o feto permanecer *in utero* for superior aos riscos associados à prematuridade iatrogénica.

Por tudo isto, a PE reveste-se de uma enorme importância quer a nível do diagnóstico precoce, quer a nível da sua profilaxia, e é neste ponto que a aspirina (AAS) pode ter um papel crucial. Desde a primeira evidência científica da eficácia obstétrica em 1985, muitos estudos têm vindo a ser desenvolvidos com vista a determinar o efeito da AAS na incidência da PE e das suas complicações.

O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão narrativa a partir da literatura científica mais recente, sobre a AAS como meio de prevenção da PE. Será inicialmente abordada a PE, o mecanismo de ação da AAS, os métodos de rastreio das grávidas que beneficiariam desta profilaxia, bem como o modo como esta poderá ser realizada.

## 6. Metodologia

Para a elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane*, *Triptatabase* e *Índex das Revistas Médicas Portuguesas Online*, através do uso das palavras-chave e dos seguintes termos *Medical Subject Headings* (MeSH) “*preeclampsia*”, “*aspirin*”, “*pregnacy complications*”, bem como das seguintes equações de pesquisa “*preeclampsia AND pathophysiology*”, “*preeclampsia AND aspirin*”. Foram selecionados apenas artigos em português ou inglês, publicados nos últimos 10 anos.

Analysaram-se os artigos resultantes, dando primazia a meta-análises, revisões sistemáticas e revisões narrativas sobre o tema, tendo em consideração o título, a data da publicação, frequência e relevo da sua citação na literatura, objetivos e conclusões de interesse. Foram excluídos artigos sem texto completo disponível, que abordavam outras formas de prevenção da pré-eclâmpsia, métodos de rastreio que não no primeiro trimestre de gravidez ou cujos objetivos e conclusão do estudo não apresentavam relevância suficiente para serem incluídos neste trabalho.

Foram também analisados artigos referenciados pelos artigos selecionados primariamente ainda que publicados no período de tempo anterior ao supracitado. Pontualmente foram, também, incluídos artigos do século XX devido à sua relevância histórica e científica.

Após a aplicação dos critérios de exclusão foram selecionados 98 artigos, a partir dos quais foi elaborada a revisão narrativa que constitui este trabalho.

## **7. Discussão**

### **7.1 Pré-eclâmpsia**

#### **7.1.1 Contexto epidemiológico e patogenia**

Globalmente, dez milhões de mulheres desenvolvem PE e cerca de oitenta mil gestantes, por ano, vêm a falecer por complicações associadas a esta condição, como eclâmpsia, acidente vascular cerebral e hemorragia (12). Apesar da incidência se manter estável, a incidência da morbidade materna e fetal, sobretudo nos países em desenvolvimento, tem vindo a aumentar, traduzindo-se na segunda causa mais comum de mortalidade materna a nível mundial (13).

Apesar do mecanismo etiológico ainda permanecer incerto, pensa-se que a PE apresenta uma etiologia multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, ambientais e placentação anómala (14). Ainda que inúmeros fatores tenham sido associados a um risco aumentado de desenvolver PE, de acordo com a *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), a maioria dos casos de PE ocorrem em mulheres nulíparas saudáveis, sem nenhum fator evidente (1). O antecedente obstétrico de PE é o fator de risco mais importante, já que confere um risco oito vezes superior, seguido de hipertensão crónica, que apresenta um risco cinco vezes maior de PE numa gestação subsequente (15).

#### **7.1.2 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia**

Os mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia têm sido objeto de estudo ao longo de vários anos e a maioria dos investigadores considera que a placenta anómala (estádio 1) promove a libertação de substâncias tóxicas na circulação materna, induzindo inflamação, disfunção endotelial e manifestações de doença sistémica materna (estádio 2) (16).

Após a fecundação, que ocorre na porção ampular da trompa, o zigoto sofre múltiplas divisões mitóticas, atingindo o estágio de mórula ao terceiro dia, quando chega à cavidade uterina. A acumulação gradual de fluido entre as células da mórula resulta na formação do blastocisto, o qual é composto por uma camada externa de células, trofoectoderme, e por uma massa celular interna que forma o embrião. Após cerca de setenta e duas horas o embrião exterioriza-se da zona pelúcida, expondo a sua camada exterior de trofoblasto sincicial, essencial na implantação, que se inicia cinco a sete dias após a ovulação. Através deste processo de aposição, adesão e invasão do sinciotrofoblasto e citotrofoblasto no endométrio, terço superior do miométrio e vasos uterinos, estabelece-se uma relação íntima com a vascularização materna. À medida que se vai processando a implantação, o embrião inicia a sua diferenciação, de tal modo

que quando se encontra totalmente na espessura do endométrio, o embrião é didérmico, o âmnios e o córion estão formados e o trofoblasto já invadiu o sistema vascular materno de forma significativa (17).

#### Estádio 1: placentação anormal, invasão trofoblástica e interface materno-fetal

A placentação corresponde à decidualização maciça e espontânea do endométrio associada a simultânea invasão do trofoblasto (18). O correto desenvolvimento da placenta é fundamental para o sucesso da gravidez tendo particular destaque a diferenciação do trofoblasto, a sua invasão na decídua do endométrio e a remodelação que ele induz nas artérias uterinas.

As modificações das artérias espiraladas são realizadas por duas populações celulares de trofoblasto extravilositário. As células do trofoblasto intersticial, penetram na decídua e no miométrio, agregando-se em torno das artérias espiraladas. Já o trofoblasto endovascular penetra no lúmen das artérias espiraladas, formando tampões celulares. De seguida, destrói o endotélio vascular através de um mecanismo de apoptose, invadindo e modificando a camada média dos vasos. O músculo liso e o tecido conjuntivo da camada média do vaso são substituídos por material fibrinóide e o endotélio das artérias espiraladas será posteriormente regenerado. O desenvolvimento destes vasos uteroplacentários desenvolve-se em duas fases: num primeiro momento, antes das doze semanas, ocorre a invasão das artérias espiraladas até ao limite entre a decídua e o miométrio; e num segundo momento, entre as doze e as dezasseis semanas de gestação, em que há alguma invasão dos segmentos intramiométriais das artérias espiraladas. Esta remodelação em dois tempos, transforma o lúmen estreito, muscular das artérias espiraladas em vasos uteroplacentários dilatados, de alto fluxo e baixa resistência (19).

Em placentas destinadas a desenvolver PE, o trofoblasto falha na transformação do epitélio proliferativo para o endotélio invasivo, resultando numa remodelação incompleta das artérias espiraladas (20). Os vasos tornam-se resistentes ao fluxo sanguíneo e mais sensíveis aos estímulos vasoconstritores. De facto, as estreitas artérias anómalas são propensas ao desenvolvimento de aterosose, caracterizada pela presença de macrófagos ricos em vacúolos lipídicos dentro do lúmen, necrose fibrinóide da parede arterial e infiltrado perivascular mononuclear, resultando num elevado comprometimento do fluxo placentário. A vasculopatia decidual é uma lesão comum a patologias caracterizadas por insuficiência placentar, como a RCF e a PE, e inclui lesões agudas de aterosose, hipertrofia da média e linfócitos perivascularares. Dentro dos fenótipos de pré-eclâmpsia a presença de vasculopatia decidual associa-se a pior prognóstico clínico, pressão arterial diastólica mais elevada, maior declínio da função renal e mortalidade fetal mais elevada (21).

A hipóxia desempenha um papel central na patogenia da PE, na medida em que a invasão trofoblástica e o desenvolvimento inicial da placenta ocorrem num ambiente relativamente hipóxico (22). No entanto, os marcadores de privação celular de oxigénio, *hypoxia-inducible factors* (HIF) 1 $\alpha$  e 2 $\alpha$ , são expressos em grande quantidade pelos trofoblastos proliferativos e em placentas de mulheres com PE (23). A hipóxia intermitente seguida da reoxigenação, condicionada pela invasão anómala das artérias espiraladas, pode causar *stress* oxidativo, que por sua vez promove a transcrição de fatores antiangiogénicos como a forma solúvel *fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) (24). A nível molecular, as placentas de mulheres com PE demonstram um desequilíbrio entre os radicais livres derivados do oxigénio (ROS) e os agentes antioxidantes. Estudos demonstraram que as mulheres com PE apresentam níveis mais baixos de substâncias antioxidantes como a superóxido-dismutase e glutatião-peroxidase, comparativamente com gestantes saudáveis (25). Todavia, o tratamento com agentes antioxidantes como as vitaminas E e C não alteraram o curso natural da doença, sugerindo que os ROS desempenham um papel secundário na patogénese da síndrome materna (26).

Ao contrário das células *natural killer* (NK) circulantes, com funções citotóxicas, as células *natural killer* decíduais (dNK) regulam a profundidade da placentação, a remodelação das artérias espiraladas e a invasão do trofoblasto (27). Expressam interleucina-8 e outras citocinas que se ligam a recetores nas células trofoblásticas, promovendo a sua invasão na decídua em direção às artérias espiraladas. Porém, algumas combinações entre *human leukocyte antigen-C* (HLA-C) fetais e recetores de superfície de células dNK podem ser incompatíveis, predispondo à PE, já que provocam uma remodelação arterial defeituosa (28).

### Estádio 2: patogénese da síndrome materna

- Desequilíbrio dos fatores angiogénicos circulantes

A isquémia placentária resulta no aumento de marcadores circulantes como o sFlt-1 e forma solúvel da proteína Endoglina (sENG). A proteína antiangiogénica sFlt-1 produzida em excesso pela placenta, liga-se aos recetores endoteliais do *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e aos recetores do *placental-like growth-factor* (PlGF) (15). Daí que níveis elevados de sFlt-1 provocam a diminuição de VEGF e de PlGF. O VEGF desempenha um papel vital na função da célula endotelial, sobretudo no endotélio fenestrado dos órgãos primariamente afetados pela pré-eclâmpsia - cérebro, fígado e glomérulo (29). O VEGF apresenta uma elevada afinidade pela sFlt-1, pelo que, quando os seus níveis são elevados, o VEGF liga-se preferencialmente a ele em detrimento do VEGFR-2, o seu recetor por excelência, resultando em disfunção endotelial. O PlGF é um membro da família VEGF que se liga de modo seletivo ao

VEGFR/sFlt-1 (30). Tem capacidade de estimular a angiogênese em condições de hipóxia ou inflamação. Na PE, os níveis circulantes também estão diminuídos. A sENG é um co-recetor da superfície celular, que se liga inibindo a *transforming growth factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1), o qual induz a migração e a proliferação de células endoteliais (31, 32). Como resultado ocorre disfunção endotelial, vasoconstrição, *stress* oxidativo e fenómenos microembólicos, que por sua vez contribuem para a disfunção multiorgânica da síndrome materna (31). A quantidade de sENG está elevada cerca de dois meses antes do estabelecimento da síndrome, correlaciona-se com a gravidade da patologia e o seu valor diminui após o parto (33).

- Citocinas inflamatórias e alterações células imunitárias

Na gestação normal, a placenta liberta para a circulação materna micropartículas derivadas do sinciotrofoblasto, traduzindo uma resposta fisiológica de *turnover* celular. Contudo, na PE ocorre um aumento da libertação destas partículas para a circulação, já que não são removidas pelos macrófagos de uma forma eficaz. De tal forma, que parecem estimular uma resposta inflamatória na placenta (16). Na gestação saudável, as células T *helper* adotam o fenótipo T *helper* 2, que neutraliza as citocinas pró-inflamatórias, os autoanticorpos contra recetor angiotensina II tipo 1 (AT1R), espécies reativas de oxigénio placentares e endotelina-1. Contudo, na PE as células T *helper* adotam o fenótipo do tipo 1, estimulando a libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IL-18 e diminuindo os níveis de IL-10, resultando em apoptose e invasão trofoblástica pobre (34). A PE também se associa a níveis elevados do complemento e a mutações genéticas no C3 (35). Apesar da desregulação da via do complemento ser mais grave na forma de PE que se designa por síndrome de HELLP. Finalmente, constatou-se que uma subpopulação aumentada de linfócitos B CD19<sup>+</sup> e CD5<sup>+</sup> parece contribuir para a produção de fatores antiangiogénicos (36).

- Eixo renina-angiotensina-aldosterona

As adaptações fisiológicas do organismo materno à gravidez têm como objetivo proporcionar um aporte sanguíneo ótimo ao feto. Por um lado, ocorre expansão plasmática e aumento do débito cardíaco. Por outro lado, ocorre um decréscimo da pressão arterial, pois ocorre diminuição da resistência vascular sistémica, que em parte se deve ao leito vascular uteroplacentário, e ao predomínio do sistema vasodilatador – explicado pelo aumento da produção endotelial de prostaciclina e de óxido nítrico, bem como pelo facto dos vasos maternos se tornarem refratários aos efeitos vasoconstritores da angiotensina II, das catecolaminas e de outras substâncias vasopressores. Ora na PE, existe evidência científica de perturbações no sistema renina-angiotensina-

aldosterona sobre o tónus vascular e a pressão arterial. Sabe-se que a sensibilidade à angiotensina II e norepinefrina estão aumentadas, apesar dos níveis de renina, angiotensina e aldosterona serem menores comparativamente com os observados na gravidez normal (ainda que mais elevados do que os valores de mulheres não grávidas) (37). Esta constatação prende-se com o facto de que na PE existem autoanticorpos que se ligam ao AT1R, aumentando a sua sensibilidade. Na PE, AT1R liga-se ao recetor B2 da bradicinina formando um heterodímero que aumenta os efeitos vasopressores da angiotensina II (38). Adicionalmente, a hipóxia placentar contribui para a produção de autoanticorpos circulantes contra o AT1R, aumentando a vasoconstrição através da endotelina-1 (ET-1), fomentando a sensibilidade à angiotensina II e a produção de sFlt-1 e sENG pela placenta (39).

- Sistema nervoso simpático

Investigadores descobriram que a atividade simpática está aumentada em mulheres com PE, em comparação com grávidas normotensas e mulheres hipertensas não grávidas (16). Gestantes com PE têm também menor sensibilidade dos barorreceptores arteriais e apresentam resposta mais favorável ao tratamento da HTA com bloqueadores dos recetores adrenérgicos não seletivos (40).

De referir que apesar de termos abordado a via fisiopatológica comum aos vários subtipos de PE, alguns autores consideram que a “causa” da patologia varia consoante o subtipo em questão. Defendem que a causa primordial na PE precoce é a má perfusão útero-placentária, condicionada pela remodelação incompleta das artérias uterinas espiraladas (41). Ao passo que, nos casos de PE tardia é mais provável tratar-se de um desequilíbrio entre uma perfusão materna normal e as necessidades metabólicas do feto, associadas a um componente genético predisposto à inflamação, a um IMC elevado e/ou HTA (42).

Não obstante, a evidência científica mais recente demonstrou que a placenta de gestantes com PE pode não apresentar alterações histológicas e, que a maioria, dos recém-nascidos de mães com esta condição são normais ou grandes para a idade gestacional, contrariamente ao que seria expectável. Estas descobertas colocam em causa a tese de que uma placentação anómala é a causa primordial para a PE e levou vários investigadores a procurar hipóteses alternativas. O facto de a disfunção cardiovascular preceder a PE, e dos sinais cardiovasculares (hipertensão, edema cerebral, disfunção cardíaca) predominarem no quadro clínico e a evidência de que o risco de patologia cardiovascular persiste por várias décadas após o parto, é sugestivo de uma origem cardiovascular da PE (12).



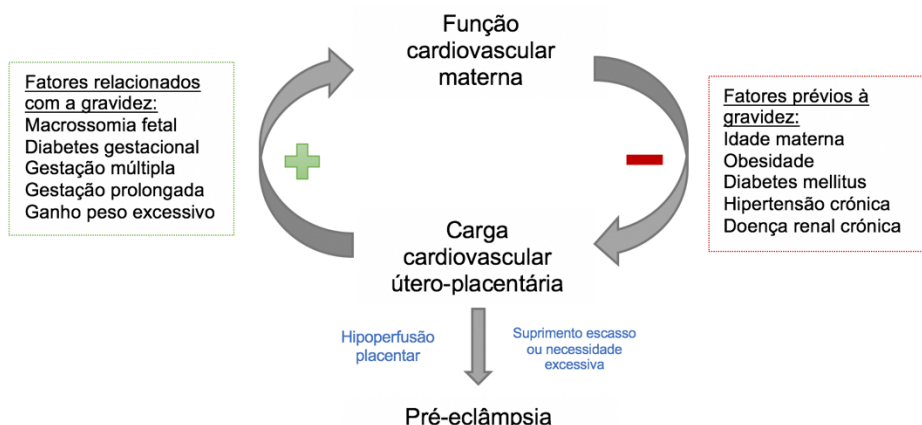
A avaliação *doppler* das artérias uterinas reflete a resistência vascular na circulação útero-placentária e os índices avaliados são determinados, não só pelo grau de invasão do trofoblasto, mas também pela função cardíaca materna (43, 44). À semelhança do que acontece nas artérias uterinas, a avaliação fluxométrica das artérias oftálmica e radial, também demonstrou índices anormalmente elevados, vários meses antes da instalação da PE (45). Esta descoberta sugere que a circulação útero-placentária tem um mecanismo regulador limitado e está dependente da função cardíaca, que, não sendo ótima, condiciona índices de resistência elevados também em artérias periféricas.

Várias anomalias nos parâmetros cardíacos são evidentes semanas antes do aparecimento de sinais e sintomas de PE, quer seja precoce quer se trate de PE tardia. Garcia-Gonzalez *et al.* constataram que, apesar de uma baixa probabilidade clínica, mulheres destinadas a desenvolver PE, apresentam um aumento da pressão de enchimento das câmaras cardíacas, assim como um aumento da massa ventricular esquerda às 35 semanas de gestação (46).

Também se pensava que as consequências maternas da PE seriam completamente reversíveis com o *terminus* da gestação. Contudo, na atualidade, existem vários estudos e revisões sistemáticas sobre gravidezes complicadas por PE, que demonstram remodelação biventricular pós-natal e disfunção diastólica assintomática, identificável no ecocardiograma, desde os três meses após o parto, que persistem por várias décadas. Estes aspetos de disfunção cardíaca associam-se a um risco aumentado de desenvolver desfechos cardiovasculares adversos, como hipertensão, cardiomiopatia, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (47). Mulheres com antecedente obstétrico de patologia hipertensiva apresentam um risco aumentado de 30% de vir a ter hipertensão, no período de tempo que se pode prolongar até 10 anos, sendo a probabilidade maior no primeiro e segundo anos após nascimento (47).

Fatores de risco associados à PE como, por exemplo, a obesidade, o sedentarismo, a hipertensão, a dislipidémia e a síndrome metabólica são também fatores associados a um aumento do risco de patologia cardiovascular (48). Esta evidência corrobora a hipótese de que o sistema cardiovascular materno pode desempenhar um papel central na fisiopatologia da PE (Figura 1). Segundo estes investigadores, fatores prévios à gravidez, estão relacionados com disfunção cardiovascular materna, e os fatores relacionados com a gravidez, traduzem um aumento da carga cardiovascular. A discrepância entre a oferta cardiovascular materna e as necessidades relacionadas com a gestação, condicionam uma “síndrome placentar”, reconhecida clinicamente como PE. A idade gestacional de instalação da patologia vai depender dos fatores predisponentes e da sua influência no sistema cardiovascular. Por um lado, um mau suprimento sanguíneo, condicionado por hipertensão crónica, e aumento das necessidades, por

exemplo, devido a gestação múltipla, vai predispor a PE precoce. Por outro lado, perante um sistema cardiovascular materno saudável e um aumento das necessidades relacionadas com a gestação, como por exemplo, por macrosomia fetal, levará mais provavelmente a PE de termo.



**Figura 1:** Interação entre a função materna cardiovascular e a perfusão útero-placentária, baseado em (44).

De referir, que a atividade física demonstrou ter um efeito protetor contra a PE, o que pode ser explicado pela redução da inflamação, do *stress* oxidativo, bem como ao facto de que o exercício físico provocar uma remodelação favorável do coração à gravidez (44).

A *American Heart Association* reconhece a PE como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, inclusivamente, adicionou esta condição ao algoritmo de estratificação do risco cardiovascular a 10 anos de Framingham (5). A maioria das estratégias preventivas em estudo ou já implementadas para a PE (AAS) são também utilizadas para reduzir a incidência de doenças cardiovasculares em mulheres não grávidas, como o cálcio, estatinas, metformina e fármacos anti hipertensores (44), reforçando a hipótese de uma origem cardiovascular.

Em suma, estes investigadores advogam que a má perfusão uterina, quer seja condicionada por disfunção cardíaca pré-existente, quer pelo aumento das necessidades provocada pela gravidez, pode levar a PE pelos mesmos mecanismos já descritos pela teoria de etiologia placentar. De facto, a disfunção materna cardiovascular pode provocar má perfusão útero-placentária, o que, por sua vez, lesa o sinciotrofoblasto, culminando numa placentação anormal e no desenvolvimento de uma síndrome inflamatória sistémica, característica da PE (44). As gestantes devem, por isso, ser informadas sobre o seu risco cardiovascular e deve ser oferecido aconselhamento relativo à prevenção, bem como um programa de acompanhamento e vigilância de morbilidade cardiovascular.

### **7.1.3 Apresentação clínica**

A hipertensão arterial é o sinal cardinal da PE, que surge na sequência do aumento resistência vascular periférica e da pós-carga, e da diminuição do débito cardíaco e do volume intravascular (29). A proteinúria normalmente precede a clínica de PE em várias semanas, e está relacionada com o crescendo da permeabilidade tubular a proteínas com maior peso molecular, como a albumina, a globulina, a transferrina e a hemoglobina (1). A “endoteliase glomerular” é patognomónica de PE e provoca a desregulação da filtração glomerular e por conseguinte, leva a disfunção renal (37). Adicionalmente, a contração do espaço intravascular, por vasospasmo, agrava a retenção renal de sódio e água (1). A disfunção hepatocelular na PE caracteriza-se pelo aumento das enzimas hepáticas, sobretudo a aspartato-aminotransferase (AST), mas também de desidrogenase láctica (LDH), e alterações na síntese hepática, com anomalias nos tempos de trombina, tromboplastina parcial e fibrinogénio (29). A epigastralgia e a dor no hipocôndrio direito correspondem a sintomas álgicos provocados pela necrose parenquimatosa peri-portal e focal, edema hepático e distensão da cápsula de Glisson (1). A PE pode levar a múltiplas complicações neurológicas, incluindo cefaleias, distúrbios visuais, síndrome encefalopatia posterior reversível e acidente vascular cerebral hemorrágico (1, 29). A cefaleia característica da PE é progressiva, bilateral, frontal ou occipital, pulsátil, associada a alterações visuais, que agrava com a pressão arterial e a atividade física e é refratária à medicação. As alterações visuais na PE podem resultar de retinopatia, descolamento retiniano ou cegueira cortical e, tipicamente, resolvem-se após o parto (49). Os distúrbios hematológicos mais comuns na PE são a trombocitopenia e a coagulação intravascular disseminada (29). Na presença de um quadro clínico análogo à PE, mas que surge antes da vigésima semana de gestação, os diagnósticos diferenciais a ponderar incluem a gravidez molar, a púrpura trombocitopénica idiopática, o síndrome hemolítico-urémico, a patologia renal ou autoimune (1).

### **7.1.4 Abordagem diagnóstica e terapêutica**

Se houver suspeita de PE, a avaliação laboratorial inicial passa por hemograma completo, com contagem de plaquetas, creatinina e ácido úrico séricos, desidrogenase láctica (LDH), aspartato-aminotransferase (AST), alanina-aminotransferase (ALT), e pesquisa de proteinúria. A avaliação fetal deve incluir ecografia para estimativa do peso fetal e da quantidade do líquido amniótico, avaliação fluxométrica da artéria umbilical, estando a avaliação subsequente dependente dos resultados obtidos e da idade gestacional (1, 50).

A atitude expectante é apropriada para gravidezes pré-termo que apresentam PE sem critérios de gravidade. Esta abordagem associa-se ao risco de evolução para hipertensão grave, eclâmpsia, síndrome de HELLP, descolamento prematuro da placenta, RCF e morte fetal (1). Contudo, estes riscos são mínimos e compensados pelas consequências de um parto pré-termo, como risco aumentado de admissão a unidade cuidados intensivos neonatais, de complicações respiratórias e morte neonatal. A monitorização pode ser realizada em ambulatório, e consiste em exames ecográficos seriados para avaliar o crescimento fetal, exames laboratoriais semanais e vigilância rigorosa da pressão arterial (1). A frequência pode ser modificada, de acordo com os achados clínicos e os sintomas da paciente, e a mesma tem a indicação de recorrer ao hospital se surgirem sintomas persistentes ou sinais de alarme (15). Em gestantes com PE, sem critérios de gravidade, a progressão para PE severa pode ocorrer em 1-2 dias (51). Em mulheres com PE após as 37 semanas de gestação, sem critérios de gravidade, não há vantagens em adiar o parto.

A PE com critérios de gravidade - Tensão Arterial Sistólica (TAS)  $\geq$  160 mmHg ou Tensão Arterial Diastólica (TAD)  $\geq$  110 mmHg, trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, cefaleia refratária à medicação, escotoma - caracteriza-se por uma deterioração progressiva das condições materna e fetal. Logo, o parto está recomendado quando o diagnóstico ocorre a partir das 34 semanas de gestação (1). Perante uma TA persistentemente elevada poderá estar indicado tratamento anti hipertensor com nifedipina oral ou labetalol endovenoso (50). Em gestantes com diagnóstico de PE com critérios de gravidade, mas com menos de 34 semanas de idade gestacional, a atitude expectante pode ser considerada, de modo a ponderar a maturação pulmonar fetal com corticoterapia e a neuroprotecção fetal com sulfato de magnésio (52). A monitorização materna e fetal, bem como as análises laboratoriais, devem ser realizadas diariamente e a indução do parto pode estar indicada em qualquer momento se deterioração clínica.

### **7.1.5 Complicações agudas e a longo prazo**

A PE com critérios de gravidade pode apresentar complicações agudas como o a eclâmpsia, o edema pulmonar, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, síndrome dificuldade respiratória aguda, coagulopatias, insuficiência renal, lesão retiniana (1).

A eclâmpsia define-se pela presença de convulsões tónico-clónicas *de novo*, focais ou multifocais, na ausência de outras condições como epilepsia, hemorragia intracraniana ou toma de fármacos psicoativos (29). Corresponde à forma mais grave

dos quadros hipertensivos da gravidez e é uma causa significativa de morte materna, sobretudo em países com menos recursos. Pensa-se que o bloqueio de VEGF e TGF- $\beta$  leva à perda de fenestrações no plexo coróide, o que resulta em instabilidade das células endoteliais e edema periventricular, precipitando convulsões (53). Os riscos maternos incluem lesão músculo-esquelética, mordedura da língua, hipóxia, aspiração e as convulsões podem provocar no feto bradicardia ou taquicardia fetal transitória, desacelerações tardias e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca fetal.

A síndrome *Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet* (HELLP) é uma complicação grave da PE, que se caracteriza por hemólise microangiopática, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia. Pelo risco *major* de morbidade e mortalidade é imperativo o seu diagnóstico correto e atempado. Ocorre mais frequentemente em múltiparas e em gestantes com valores tensionais menos elevados do que a maioria das grávidas com PE. Os sintomas iniciais são inespecíficos, e incluem queixas álgicas no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, e sintomas do tipo síndrome gripal. Em 15% dos casos, as gestantes não apresentam HTA ou proteinúria.

A gestações complicadas por PE também apresentam repercussões a longo prazo, e estima-se que a esperança de vida de uma mulher com antecedente de PE pré-termo se reduza em 10 anos (4). É possível que a lesão de órgão e da vasculatura materna, condicionada pela PE, induza adaptações fisiológicas e metabólicas permanentes, que predis põem a patologias crônicas, culminando com aumento do risco de complicações cardiovasculares, metabólicas, renais e neurológicas a longo prazo (53). Vários estudos documentaram que mulheres com antecedente de PE apresentam um risco aumentado de insuficiência cardíaca (4 vezes superior), doença arterial coronária (2,5 vezes superior), acidente vascular cerebral (1,8 vezes superior), cardiomiopatia (2 vezes superior), hipertensão crônica (4,5 vezes superior), em comparação com mulheres sem este antecedente. A diabetes é também mais comum, mesmo na ausência de diabetes gestacional. Apresentam um risco aumentado de desenvolver doença renal crônica, com um risco 5 vezes superior de evolução para doença renal terminal, comparativamente com gestantes que nunca desenvolveram PE. Existe também um risco aumentado de, no futuro, estas mulheres desenvolverem demência, de causa vascular, e défices proprioceptivos, motores e de memória. A probabilidade de desenvolverem estas condições é superior nos casos de PE com critérios de gravidade, de parto pré-termo e nos casos em que coexiste RCF (54).

Em relação ao feto, as manifestações clínicas da disfunção útero-placentar incluem RCF, oligohidrâmnios, descolamento prematuro da placenta, estado fetal não tranquilizador na vigilância anteparto, apresentando por isso, maior probabilidade de parto pré-termo espontâneo ou induzido (1). Um parto prematuro apresenta

complicações neonatais como enterocolite necrotizante, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e perturbação do neurodesenvolvimento (4).

Os filhos de mulheres com gestações complicadas por PE têm também risco aumentado de insulinoresistência, diabetes mellitus, doença arterial coronária e hipertensão arterial ao longo da vida (4).

## 7.2 Mecanismo de ação da aspirina

As prostaglandinas são moléculas lipossolúveis sintetizadas a partir do ácido araquidónico pela ação da cicloxigenase (Figura 2). A aspirina (AAS) pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e atua inibindo as duas isoenzimas cicloxigenase (COX 1 e 2).

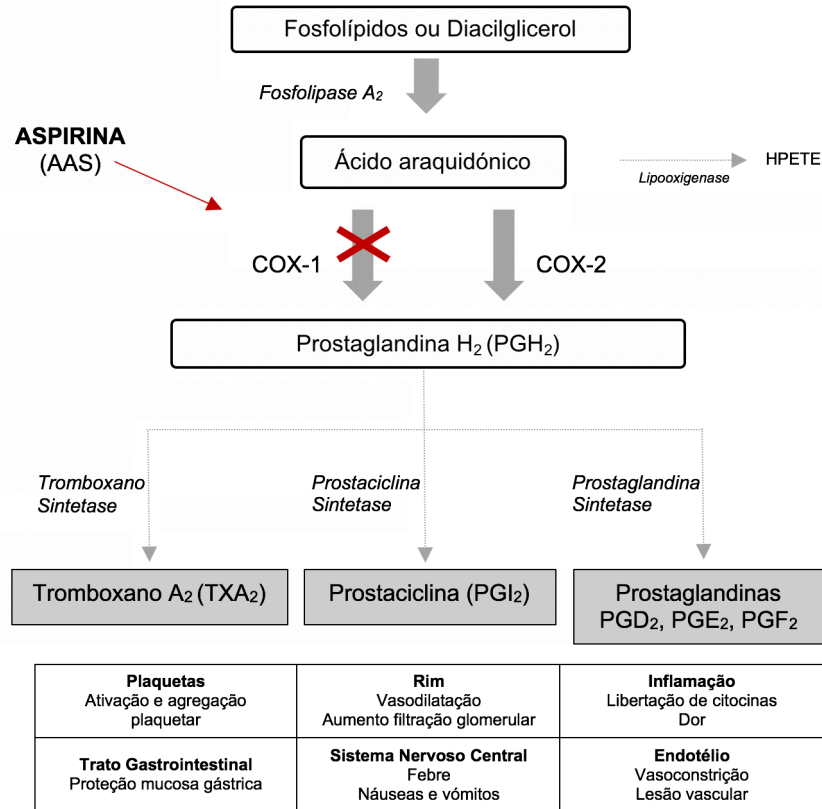
Em homeostasia, o ácido araquidónico é convertido em prostaglandina  $H_2$  ( $PGH_2$ ) pela ação da COX 1 (isoforma constitutiva), e pela COX 2 (isoforma indutiva) nos casos de reação inflamatória, hipóxia ou *stress* oxidativo. A síntese de prostaglandinas é dependente da  $PGH_2$ , a qual permite a produção endotelial de prostaciclina ( $PGI_2$ ) e a produção plaquetar de tromboxano ( $TXA_2$ ) (55).

Estes metabolitos apresentam ações opostas, tendo a  $PGI_2$  atividade endotelial essencialmente vasodilatadora e inibidora da atividade plaquetária e o  $TXA_2$ , um potente vasoconstritor, um mecanismo facilitador da agregação plaquetária (56, 57).

O AAS é transformado em ácido salicílico, o qual induz a acetilação da serina da COX, impedindo a sua ligação ao ácido araquidónico. O efeito do AAS na inibição da COX é dose dependente e a duração da ação depende da capacidade que a célula tem de sintetizar novamente a COX. Ou seja, a célula endotelial recupera rapidamente a sua capacidade de sintetizar COX, permitindo a secreção basal de  $PGI_2$ , ao passo que as plaquetas, por serem células anucleares, não conseguem compensar o estado de acetilação. Logo, a inibição da COX dura 7 a 10 dias – sobrevida plaquetária (55).

Com baixas doses de AAS, a aspirina inibe de forma irreversível a COX-1, resultando numa diminuição da síntese de  $TXA_2$ , sem afetar a produção de  $PGI_2$  (56). Em doses elevadas, ocorre inibição da COX-1 e 2, bloqueando de forma eficaz a produção de prostaglandinas. Efetivamente, Sibai *et al.* demonstraram que a toma de 60-80 mg de AAS por dia, diminuiu a produção de  $TXA_2$  em mais de 90% das grávidas após alguns dias de tratamento (58). Roberts *et al.* concluíram que a toma de 50 mg de AAS reduziu a produção de  $TXA_2$  em mais de 95% das grávidas, sem efeito na produção de  $PGI_2$ , enquanto que a toma diária de 100-300 mg, inibia a produção de  $TXA_2$  e  $PGI_2$  (59).

A aspirina apresenta outros efeitos independentes da inibição da cicloxigenase, diminui a formação de trombina e aumenta a fibrinólise; e ao nível do endotélio modifica a hemostase primária, através da diminuição da expressão do fator tecidual responsável pela adesão plaquetar (55).



**Figura 2:** Mecanismo de ação da aspirina, baseado em (2).

Na gestação normal, a relação entre os níveis de PGI<sub>2</sub> endotelial e de TXA<sub>2</sub> plaquetar, favorece a PGI<sub>2</sub>. Este “equilíbrio” regula a agregação plaquetar e a reatividade periférica dos vasos sanguíneos, mantendo um satisfatório fluxo útero-placentário (60).

Acredita-se que na PE, o TXA<sub>2</sub> aumenta significativamente em contraposição com a PGI<sub>2</sub>. O desequilíbrio entre estes dois fatores está presente desde as treze semanas de gestação em pacientes com alto risco de desenvolver PE e pode ser revertido com duas semanas de tratamento com baixa dose de AAS, que inibe a secreção de TXA<sub>2</sub>, e a agregação plaquetar, não alterando os níveis de PGI<sub>2</sub> endotelial, favorecendo desta forma a vasodilatação sistêmica (55).

Os estudos recentes comprovam que em ambientes hipóxicos, o AAS inibe a expressão de sFlt-1 no trofoblasto, o qual está presente em grandes quantidades em gestantes com PE e é responsável pelo desequilíbrio angiogénico descrito na patogénese da PE.

Foi colocada a hipótese de que o AAS teria benefício no fluxo sanguíneo útero-placentário e provocaria uma diminuição no risco de trombose pela redução do TXA<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>. Estudos correlacionaram os níveis de TXA<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> com os índices de pulsatilidade da artéria uterina e concluíram que o AAS diminuía a agregação plaquetária e inibia a vasoconstrição, perante um aumento do fluxo sanguíneo uterino (61).

Além das propriedades analgésicas, antipiréticas e antiagregantes plaquetárias, sabe-se que baixas doses de AAS aumentam os níveis de *aspirin-triggered lipoxins* (ATLs) (62). As ATLs são eucosanoides derivados do ácido araquidónico pela ação da lipoxigenase. Ligam-se aos mesmos recetores da lipoxina endógena A4, que apresenta uma ação imunomoduladora e antioxidante importante, bloqueando a produção de ROS pelas células endoteliais, inibindo a ativação do *nuclear factor kB* (NF-κB), e a secreção de *tumor necrosis factor* – α (TNF-α) pelas células T ativadas (62). Estudos laboratoriais demonstraram que ATL exógenas têm o potencial de reverter o processo inflamatório observado na PE, através do aumento da IL-10 e de óxido nítrico (NO), e da diminuição de TNF-α (62). Também está descrito um aumento da expressão do recetor da lipoxina A4 (ALX) na decídua durante o primeiro trimestre da gravidez saudável (63). Assim sendo, o doseamento da lipoxina A4 foi proposto como um potencial biomarcador para o rastreio de gestantes em risco, uma vez que as mulheres com PE estabelecida apresentam níveis duas vezes mais baixos, comparativamente com gestante saudáveis (64).

A primeira evidência científica da eficácia obstétrica do AAS surgiu, em 1985, por Beaufilets *et al.* num estudo randomizado em que participaram 102 gestantes com risco elevado de PE e/ou RCF. A prevalência de PE foi significativamente mais baixa no grupo tratado preventivamente com 150 mg de AAS, em comparação com o grupo de controlo (65). Desde essa descoberta, inúmeros estudos foram realizados, alguns com resultados inesperados.

Em 2001, uma meta-análise sobre a eficácia do AAS na prevenção da PE, mostrou que em pacientes de alto risco, a prescrição de uma baixa dose (60-160 mg) reduz o risco de PE em 15%, sem, no entanto, alterar a incidência de RCF (66).

Em 2007, Askie *et al.* concluíram uma redução moderada, mas estatisticamente significativa, do risco de PE e de parto antes das 34 semanas de gestação em 10%, assim como de complicações graves (67). Neste estudo, ficou também demonstrado que o benefício é superior quando o tratamento é iniciado antes das vinte semanas de gestação e a quando a dose é superior a 75 mg/dia. Adicionalmente, a eficácia do AAS foi analisada em vários subgrupos e provou-se que o AAS não reduziu o risco quando prescrito devido a determinados fatores de risco como nuliparidade, HTA crónica, DM



prévia, idade superior a 35 anos, gestação múltipla e antecedente de feto leve para idade gestacional (LIG).

Em 2010, Bujold *et al.* publicaram uma meta-análise em que foram analisados 34 ensaios clínicos aleatorizados e controlados, que avaliaram a toma de AAS (50-150 mg/dia) isolado ou combinado com dipiridamol (300 mg/dia) vs placebo. Concluíram que no grupo que iniciou a intervenção até às 16 semanas de gestação, inclusive, ocorreu uma redução significativa da incidência de PE (68). Perante esta evidência, com o objetivo de saber se a eficácia dos agentes antiagregantes plaquetários dependia da idade gestacional de início, Askie conduziu um estudo e acabou por concluir que o efeito do AAS em baixa dose na PE, e suas complicações, é consistente, independentemente da toma ter início antes ou depois das 16 semanas de gestação (69).

O debate sobre as indicações do AAS na prevenção da PE foi relançado em 2014 pela *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), que tinha como objetivo rever as recomendações da ACOG e atualizar a prática clínica e a prescrição obstétrica (55).

As recomendações atuais sobre a profilaxia da PE são variáveis, na medida em que algumas se baseiam na prevenção secundária, nos casos de PE prévia, e outras em fatores de risco maternos.

A meta-análise mais recente, publicada na *Cochrane* em 2019, incluiu mais de 40,000 pacientes em 77 ensaios clínicos, que avaliaram a eficácia do AAS em baixa dose na prevenção da PE e suas complicações. Evidenciou uma redução de 18% no risco de PE (RR=0,82; IC95%, 0,77 – 0,88), bem como redução do risco parto pré-termo, do nascimento de fetos LIG e de gravidezes com desfecho obstétrico adverso (70, 71).

### 7.3 Quem?

A identificação das grávidas que podem beneficiar do AAS como prevenção da PE é tarefa árdua.

A OMS recomenda uma dose baixa de AAS (75 mg/dia) para a prevenção de PE em mulheres que têm risco elevado de desenvolver a condição. Sendo que as mulheres são consideradas em situação de alto risco caso apresentem um ou mais dos fatores de risco: PE anterior, Diabetes Mellitus, HTA crónica, doença renal, doença autoimune e gestação múltipla (72).

A Sociedade Portuguesa de Hipertensão aconselha a que mulheres com alto risco de PE (HTA gestacional prévia; Doença Renal Crónica; doença autoimune, como Lúpus Eritematoso Sistémico ou Síndrome Antifosfolipídico; DM tipo 1/2 ; HTA crónica) ou com mais de um fator de risco moderado para PE (primeira gravidez; > 40 anos; o intervalo > 10 anos entre gravidezes; IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> na primeira consulta; história familiar de PE; gravidez múltipla), tomem 75 mg de AAS diariamente a partir das 12 semanas até ao nascimento do bebé, desde que tenham baixo risco de hemorragia gastrointestinal (73).

Atualmente, as recomendações sobre o rastreio e profilaxia da PE definidas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e pela *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) baseiam-se em características demográficas e fatores de risco maternos. Os fatores de risco elevado e moderado estão explicitados na Tabela 1.

De acordo com a NICE, grávidas com 1 fator de risco elevado para PE devem realizar profilaxia com 75 – 150 mg de AAS, diariamente, a partir das 12 semanas de gestação até ao parto. Gestantes com mais do que um fator de risco moderado também devem fazer prevenção do mesmo modo (50).

A ACOG recomenda a profilaxia com AAS em baixa dose (81 mg/dia), iniciada entre as 12 e as 28 semanas de gestação, idealmente antes das 16 semanas de idade gestacional, em grávidas com elevado risco (1 fator de risco elevado) ou em gestantes com mais do que um fator de risco moderado para PE (56). Sendo esta recomendação também defendida pela USPSTF (74), *Society of Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) e *American Diabetes Association* (ADA) (75).

De acrescentar que a USPSTF considera também a conceção com recurso a técnicas de procriação medicamente assistida como um fator de risco moderado e que o baixo estatuto socioeconómico é explicado pelo aumento do risco associado ao ambiente social, pelas desigualdades no que respeita ao acesso aos cuidados de saúde e na distribuição de recursos.

NICE	ACOG
<b>Fatores RISCO ELEVADO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença hipertensiva em gestação prévia</li> <li>• Doença renal crónica</li> <li>• Doença autoimune (lúpus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico)</li> <li>• DM tipo 1 ou 2</li> <li>• HTA crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História pessoal de PE (sobretudo se desfecho adverso)</li> <li>• Gestação múltipla</li> <li>• HTA crónica</li> <li>• DM tipo 1 ou 2</li> <li>• Doença renal</li> <li>• Doença autoimune (lúpus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico)</li> </ul>
<b>Fatores RISCO MODERADO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuliparidade</li> <li>• Idade <math>\geq 40</math> anos</li> <li>• Tempo entre gestações <math>&gt; 10</math> anos</li> <li>• IMC <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• História familiar de PE</li> <li>• Gestação múltipla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuliparidade</li> <li>• Obesidade (IMC <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• História familiar PE (mãe ou irmã)</li> <li>• Características sociodemográficas (afro-americanos; baixo estatuto socioeconómico)</li> <li>• Idade <math>\geq 35</math> anos</li> <li>• Fatores de risco pessoais (pequeno ou leve para idade gestacional; desfecho obstétrico adverso em gestação anterior; tempo entre gestações <math>&gt; 10</math> anos)</li> </ul>

**Tabela 1:** Fatores de risco elevado e moderado para desenvolver PE de acordo com as recomendações da NICE e da ACOG (50, 56).

Embora a maioria dos fatores de risco enumerados estejam estatisticamente associados ao aumento do risco de desenvolver PE e a sua identificação ser útil na prática clínica, o seu uso isolado é pouco eficaz, pois não têm em conta as possíveis interações entre os fatores maternos, que podem diminuir o risco de desenvolver PE, nem têm em consideração a possibilidade de existirem fatores protetores que diminuam o risco, como por exemplo, tensão arterial normal numa gravidez prévia ou o peso normal (76).

As recomendações da NICE apresentam taxas de deteção da PE pré-termo de 39%, da PE de termo igual a 34%, para uma taxa de falsos positivos de 10,2%. Por outro lado, o método de rastreio da USPSTF/ACOG apresenta uma taxa de deteção de 90% de PE pré-termo, 89% PE termo, com uma taxa de falsos positivos de 64,2% (77).

Os métodos de rastreio supramencionados não são os ideias e a procura de algoritmos que consigam prever com eficácia a PE, a utilizar no primeiro trimestre de gravidez, prende-se com o facto de haver necessidade de implementar medidas precoces, que consigam melhorar a placentação e dessa forma prevenir, ou pelo menos, reduzir a ocorrência da PE. Outro aspeto basilar foca-se na identificação de gestantes “em risco”, o que permitirá uma vigilância pré-natal individualizada de forma a reconhecer, precocemente, a instalação da PE e agir com prontidão. Para além da identificação de fatores maternos, a investigação realizada, na última década, identificou quatro potenciais biomarcadores, que podem ser avaliados entre as 11 – 13<sup>+6</sup> semanas de gestação: pressão arterial média (PAM); índice pulsatilidade (IP) artéria uterina; proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A); *placental growth factor* (PIGF).

### **Fatores maternos**

A realização de um questionário, entre as 11 – 13<sup>+6</sup> semanas de gestação, sobre as características maternas e a história clínica da grávida, mostrou prever 40% de todos os casos de PE e 48% dos casos de PE pré-termo (78). Estes resultados foram obtidos a partir do elencar de questões pertinentes, como:

- Características maternas: idade, peso, altura;
- Etnia materna: branca, afro-caribenha, sul-asiática, leste-asiática, mista;
- Antecedentes obstétricos: nulíparas, multíparas com antecedente pessoal de PE, multíparas sem antecedente de PE;
- Intervalo de tempo entre a última gestação e a atual (em anos);
- Idade gestacional no parto e peso nascimento, se parto depois das 24 semanas de gestação;
- História familiar de PE (mãe);
- Método de conceção: espontâneo, indução ovulatória, fecundação *in vitro* (FIV);
- Hábitos tabágicos;
- Antecedente pessoal de HTA crónica;
- Antecedente de DM: tipo 1, tipo 2, administração de insulina;
- Antecedente pessoal de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) ou Síndrome Antifosfolipídico (SAAF).

Inúmeros estudos concluíram que o risco de PE é mais elevado em grávidas com idade avançada, excesso de peso, grávidas afro-caribenhas ou sul-asiáticas, com história de HTA crónica, DM, LES e SAAF, com história familiar ou pessoal de PE e em gestantes que recorreram a FIV. Por outro lado, o risco de PE é menor em grávidas multíparas sem antecedente obstétrico de PE (4).

### **Pressão arterial média**

A pressão arterial média (PAM) é obtida a partir da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Apesar das pressões sistólica e diastólica estarem elevadas em mulheres que, subseqüentemente, vão desenvolver PE, a PAM mostrou ser o “marcador” mais eficaz. Com uma taxa de deteção de PE precoce que aumentou de 47% (baseada apenas em fatores maternos) para 76% (combinação dos fatores maternos e PAM), com uma taxa de falsos positivos de 10% (79). Para a sua correta medição, a grávida deve estar sentada, com os braços ao nível do coração e a braçadeira deve ser a adequada. Após um período de descanso de cinco minutos, a pressão arterial é avaliada nos dois braços simultaneamente, sendo necessárias duas medições com um minuto de intervalo. De referir que vários fatores podem influenciar a PAM, como a idade gestacional, IMC, tabagismo, história familiar de PE, HTA crónica e DM. Daí que a medição da PAM deverá ser ajustada aos valores múltiplos da mediana (MoM) (4).

### **Índice Pulsatilidade (IP) das artérias uterinas**

A avaliação *doppler* da circulação uteroplacentária é um exame não invasivo, em que a grávida permanece em decúbito dorsal e com a cabeceira ligeiramente elevada, sendo que a maioria dos algoritmos de rastreio da PE privilegiam a abordagem transabdominal. É útil uma vez que, vários estudos demonstraram a correlação entre o risco de PE e RCF com a presença de anomalias da fluxometria das artérias uterinas, nomeadamente índices de resistência aumentados e a presença de entalhes diastólicos (80).

A ecografia é realizada entre as 11-13<sup>+6</sup> semanas de gestação, com obtenção de uma imagem sagital do útero e da cavidade cervical. Utilizando a funcionalidade *doppler*, modo cor, as artérias uterinas são identificadas como vasos de alto fluxo sanguíneo (velocidade sistólica máxima > 60 cm/s) (81). De seguida, recorre-se ao *doppler* pulsátil para obter três formatos de onda, similares e consecutivos, procede-se à medição do IP (índice de resistência mais estável e útil neste contexto) e ao cálculo da média do IP das artérias uterinas direita e esquerda (4, 81).

Em Portugal, a maioria das grávidas tem acesso à realização da ecografia de vigilância do 1º trimestre com o objetivo de confirmar a viabilidade do feto e de avaliar o comprimento crânio-caudal, a frequência cardíaca, a medida da translucência da nuca e a anatomia do feto. Para além dos objetivos comuns a todas as ecografias preconizadas pelo Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco, como são a avaliação do número de fetos e placentas, da atividade cardíaca, dos movimentos fetais, da biometria e da localização da placenta e quantidade de líquido

amniótico (82). Um estudo demonstrou que o mesmo operador experiente que realiza a ecografia do 1º trimestre, poderá avaliar o IP com o objetivo de rastrear a PE com um tempo adicional de 5 minutos no tempo de consulta (80).

No primeiro trimestre de gravidez (entre 11 - 13<sup>+6</sup> semanas), a identificação de um IP superior ao percentil 90, permite detetar 48% dos casos de PE precoce, com uma taxa de falsos positivos de 8% e a taxa de deteção de PE tardia reduz-se para 26%, com uma taxa de falsos positivos igual a 7% (4). De notar que o IP pode ser influenciado por vários fatores como idade gestacional, a idade materna, a etnia (origem africana está associada a IP mais elevado), o IMC (IMC mais elevado associa-se a IP mais reduzido) e história de PE na gestação anterior (IP mais elevado) e antecedente pessoal de diabetes mellitus tipo 1 (4, 81). Se estivermos perante estas circunstâncias o valor do IP deve ser ajustado, associando-se estas características maternas e a idade gestacional, convertendo em MoM.

#### **Proteína plasmática A associada à gravidez**

A proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) é uma metaloproteinase que estimula *insulin-like growth factor* (IGF), desempenhando um papel importante no crescimento e desenvolvimento da placenta (4). Trata-se de um biomarcador utilizado no rastreio combinado das trissomias 13, 18 e 21 do primeiro trimestre de gravidez. A PE associa-se a níveis circulantes reduzidos da PAPP-A. Considera-se que um valor de PAPP-A inferior ao percentil 5 está presente em apenas 8-23% de mulheres com PE (4). Portanto, a medição isolada da PAPP-A não apresenta valor preditivo significativo para o rastreio da PE (83).

#### **Placental growth factor**

O *placental growth factor* (PIGF) é sobretudo expresso na placenta, mas também noutros tecidos, como o coração, pulmão, tiróide, fígado, músculo e osso, embora em menores concentrações. Numa gestação saudável, os níveis de PIGF são reduzidos no primeiro trimestre de gravidez, aumentando a partir da décima primeira semana, atingindo um pico máximo de concentração por volta da trigésima semana de gestação (84). Ora em mulheres que subsequentemente vão desenvolver PE, a concentração de PIGF é baixa, numa fase inicial da gravidez, permanecendo reduzida ao longo de toda a gestação. Este marcador isolado apresenta uma taxa de deteção de 55% e 33%, de PE precoce e tardia, respetivamente, com uma taxa de falsos positivos de 10% (85). Uma revisão sistemática demonstrou que este marcador bioquímico é superior na predição de PE comparativamente com outros marcadores moleculares (86). O valor obtido é influenciado por vários fatores, como a idade gestacional, idade e a etnia

maternas, o tabagismo, antecedentes obstétricos de PE, DM e FIV, pelo que os seus níveis séricos são apresentados em MoM, permitindo ajuste para as variáveis de confundimento (4).

O método de rastreio proposto pela *Fetal Medicine Foundation* (FMF) é um algoritmo multiparamétrico, que combina fatores maternos, os valores da pressão arterial média (PAM), do índice pulsatilidade (IP) das artérias uterinas e o doseamento do PIGF e/ou PAPP-A. Comparativamente com os métodos de rastreio recomendados pela NICE e pela ACOG, este método combinado apresenta melhores resultados na deteção de PE (Tabela 2).

Taxas de deteção				
Entidade	PE < 32 semanas de gestação	PE < 37 semanas de gestação	PE ≥ 37 semanas de gestação	Percentagem de falsos positivos
<b>NICE</b>	41%	39%	34%	10,2%
<b>ACOG</b>	94%	90%	89%	64,2%
<b>FMF</b>	100%	75%	43%	10,0%

**Tabela 2:** *Performance* dos algoritmos de rastreio da NICE, ACOG e FMF (77).

No estudo *Aspirin for Evidenced-Based Preeclampsia Prevention* (ASPREE), cerca de 1776 mulheres identificadas como tendo alto risco para PE pré-termo, através de um algoritmo que combinava fatores maternos e marcadores biofísicos (PAM, IP artéria uterina) e bioquímicos (PIGF), avaliados entre as 11-13<sup>+6</sup> semanas de gestação, foram randomizadas para receber AAS (150 mg/dia) *versus* placebo, desde as 11-14 semanas de gestação. A dose foi prescrita tendo em conta a evidência existente de que cerca de 10-30% das pacientes apresentam resistência ao AAS em baixa dose (87), e de que esta corresponderia à dosagem necessária para otimizar a função do trofoblasto *in vitro* (88). O uso deste algoritmo mais do que duplicou a sensibilidade de deteção da PE pré-termo, obtendo-se um valor igual a 82% (89). A PE pré-termo ocorreu em 1,6% das participantes do grupo em que foi prescrito AAS, em comparação com 4,3% do grupo placebo (OR = 0,38; IC 95%; 0,20-0,74; p=0,004), traduzindo-se numa redução de 62% na incidência da PE pré-termo. Contudo, não houve redução significativa na incidência de PE de termo (OR = 0,9; IC 95%; 0,57-1,57). A adesão à terapêutica foi avaliada em 80%, não se tendo detetado diferenças significativas dos efeitos adversos maternos (hemorragia vaginal, sintomas gastrointestinais) e neonatais entre o grupo de controlo e grupo experimental. O estudo ASPREE demonstrou um benefício incontestável nos

desfechos obstétricos, mas ficou por comprovar se a terapêutica preventiva com AAS em mulheres de alto risco para PE pré-termo tem a capacidade de minorar os efeitos deletérios das consequências cardiovasculares maternas a longo prazo (12). Um outro estudo posterior ao ensaio clínico ASPRE, avaliou o efeito do AAS de acordo com vários subgrupos: idade materna (< 30 ou ≥ 30 anos); IMC (< 25 ou ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>), raça (afro-caribenha, caucasiana, outras), método de concepção (espontâneo ou procriação medicamente assistida), tabagismo, história familiar de PE, antecedentes obstétricos (nuliparidade, multiparidade com antecedente de PE ou multiparidade na ausência de PE) e hipertensão crónica. Concluiu-se que não havia evidência de heterogeneidade do efeito do AAS nos subgrupos, com exceção da hipertensão crónica. No grupo de gestantes com hipertensão crónica a PE pré-termo ocorreu em 10,2% no grupo tratado com AAS, em comparação com 8,2% no grupo de controlo. De facto, a hipertensão crónica, que ocorre em 1-2% de todas as gestações é um dos fatores de risco mais importantes para a PE, comparativamente com outros fatores demográficos e patológicos maternos (78). Isto pode explicar-se pelo facto de que, na hipertensão crónica, já existe disfunção endotelial e inflamação ainda antes da gravidez, o que pode potenciar o desenvolvimento da síndrome clínica (90).

O estudo *Screening Program for Pre-eclampsia* (SPREE), foi desenhado com o objetivo de testar se a performance de um método de rastreio do primeiro trimestre, que combinava fatores maternos e biomarcadores, era superior ao método definido pela NICE. A *performance* do rastreio melhorou consideravelmente, independentemente da combinação de fatores adotada, em comparação com as *guidelines* da NICE (91).

A *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) adota e sustenta o algoritmo desenhado pela FMF e acrescenta que, não sendo possível a avaliação dos biomarcadores e/ou fluxometria das artérias uterinas, o teste de rastreio deve basear-se na combinação de fatores maternos e PAM. O doseamento da PAPP-A não melhorou a *performance* do rastreio combinado, mas pode ser útil se PIGF ou IP das artérias uterinas não estiver disponível. Em países com recursos limitados, variações do rastreio combinado do primeiro trimestre podem ser implementadas, contudo o rastreio universal deve contemplar os fatores maternos e a PAM (4).

A FIGO recomenda que todas as mulheres identificadas como tendo alto risco no rastreio combinado de PE pré-termo, devem iniciar profilaxia com AAS, entre 11-14<sup>+6</sup> semanas de gestação, na dose de 150 mg, por dia, ao deitar, até às 36 semanas de gestação, ou até ao parto (4). Ademais, encoraja todos os países a contemplar o rastreio combinado da PE pré-termo nos seus protocolos de vigilância do primeiro trimestre. A FIGO considera que o mesmo rastreio combinado pode ser adaptado a gestações múltiplas, com uma taxa de deteção de PE pré-termo igual a 99%, e com uma taxa de



falsos positivos de 75%. O risco aumentado de PE nas gestações múltiplas pode ser explicado pelo aumento da massa placentária, em detrimento de uma verdadeira insuficiência placentária. Efetivamente, a avaliação *doppler* das artérias uterinas de gestações múltiplas apresenta menor capacidade preditiva de PE e a expressão de fatores antiangiogénicos não está aumentada comparativamente com gestações simples que desenvolvem PE (2).

A eficácia clínica do rastreio combinado do primeiro trimestre já foi testada num sistema público de saúde tendo obtido resultados promissores. As gestantes foram rastreadas de acordo com um algoritmo que combinava fatores maternos, PAM, PAPP-A e IP das artérias uterinas e as mulheres identificadas como tendo risco elevado de PE pré-termo foram aconselhadas a fazer profilaxia com 150 mg de AAS. Em comparação com as recomendações da NICE, a implementação do rastreio combinado permitiu que algumas mulheres rastreadas como de alto risco, passassem a risco diminuído, duplicando as taxas de deteção de PE, permitindo a adesão quase total dos clínicos na prescrição de AAS e numa redução significativa da prevalência PE pré-termo (76).

<b>Entidade</b>	<b>Critérios para implementação</b>	<b>Dose de AAS</b>	<b>Recomendação</b>
<b>OMS (72)</b>	Grávida com antecedente obstétrico de PE, antecedentes pessoais de Diabetes Mellitus, Hipertensão crónica, doença renal, doença autoimune ou gestação múltipla	75 mg/dia	Iniciar antes das 20 semanas de gestação (se possível, desde as 12 semanas de gestação)
<b>Sociedade Portuguesa de Hipertensão (73)</b>	Grávida com um fator de risco elevado ou mais do que um fator de risco moderado, desde que apresente baixo risco de hemorragia gastrointestinal	75 mg/dia	A partir das 12 semanas de gestação até ao parto
<b>NICE (50)</b>	Um fator de risco elevado ou mais do que um moderado na primeira consulta pré-natal	75 – 150 mg/dia	A partir das 12 semanas de gestação até ao parto
<b>ACOG (56)</b>	Um fator de risco elevado ou mais do que um fator de risco moderado	81 mg/dia	Entre as 12 e as 28 semanas de gestação (idealmente antes das 16), até ao parto
<b>USPSTF (74)</b>	Um fator de risco elevado ou mais do que um fator de risco moderado (os mesmos fatores defendidos pela ACOG, sendo que a procriação medicamente assistida também é considerada um fator de risco moderado)	81 mg/dia	A partir das 12 semanas de gestação
<b>FIGO (4)</b>	Grávida considerada como tendo alto risco no rastreio combinado de PE pré-termo no 1º trimestre de gravidez	150 mg/dia	A partir das 11-14 <sup>+6</sup> semanas de gestação até 36 semanas de gestação, ou até ao parto

**Tabela 3:** Recomendações para a prescrição de aspirina, no âmbito da profilaxia da PE, de acordo com várias entidades.

#### 7.4 Como?

A recomendação de uma dose ótima de AAS para a profilaxia da PE pode beneficiar milhões de grávidas em todo o mundo, com baixo custo e com poucos riscos associados. As *guidelines* atuais recomendam o uso de AAS de baixa dose, que varia entre 81 – 150 mg. Apesar da grande maioria dos centros sugerir a prescrição de 100 mg diariamente, recentemente tem surgido a indicação de que 150 mg pode ser a dose mais benéfica (13).

A idade gestacional ótima para iniciar a profilaxia não é consensual. Alguns estudos sugerem um benefício superior quando iniciada antes das 16 semanas de gestação (68), outros concluíram não haver diferenças estatisticamente significativas (69). Ainda assim, a grande maioria das recomendações internacionais defende que o início da terapêutica deverá ser entre 12 e 28 semanas, idealmente antes das 16 semanas de gestação, e deverá ser mantida até ao fim da gravidez (56). De acordo com a FIGO, as gestantes identificadas como tendo alto risco para PE pré-termo, no rastreio combinado realizado no primeiro trimestre, devem iniciar entre as 11-14<sup>+6d</sup> semanas de gestação, profilaxia com 150 mg de AAS, até às 36 semanas de gestação, ou até ao parto ou até ao possível diagnóstico de PE (4).

Dos estudos realizados na área da cardiologia, sabe-se que a toma de AAS durante a noite está associada a uma maior redução da pressão arterial em comparação com a sua toma durante o dia (92), assim como níveis mais baixos de renina plasmática, e de excreção urinária de cortisol, dopamina e norepinefrina (93). Um estudo desenhado com o objetivo de avaliar o efeito do fármaco de acordo com a hora da terapêutica, demonstrou que no grupo de gestantes em que a ingestão de 100 mg de AAS decorreu ao deitar, apresentou a taxa mais baixa de PE e de RCF (94). Daí que frequentemente a toma seja recomendada ao deitar.

Aproximadamente 10% das gestantes referiram sintomas gastrointestinais, sem outros efeitos adversos reportados (95). A grande maioria das revisões sistemáticas não encontrou aumento da incidência de descolamento prematuro da placenta ou de risco de complicações hemorrágicas maternas, com a toma de AAS em baixa dose durante a gravidez. Todavia, em populações de baixo risco de PE, foi encontrado um risco aumentado de eventos hemorrágicos e hemorragia pós-parto (2, 96).

Tendo em conta o benefício evidente da profilaxia com AAS, na redução da incidência da PE, com baixo custo e perfil de segurança comprovado, alguns autores sugeriram que a sua toma fosse aconselhada a todas as grávidas. Contudo, ainda não existem ensaios randomizados que demonstrem o benefício da AAS de forma universal, nem evidência da segurança a longo prazo neste contexto. Aliás, para que um tratamento preventivo seja bem-sucedido, é fundamental que haja uma boa adesão à terapêutica.

A não adesão à profilaxia com AAS varia entre 20% a 45% das gestantes (13), e é de esperar que esta percentagem aumente se a profilaxia for sugerida a todas as gestantes (2, 97).

Sabe-se que o AAS atravessa a barreira placentar e altera o equilíbrio  $TXA_2/PGI_2$  e a agregação plaquetar no feto (55), no entanto, estudos caso-controlo, de grande dimensão, não reportaram aumento de cardiopatias, hemorragias cerebrais *in utero* ou outras anomalias congénitas (2, 56). A teratogenicidade associada ao AAS apenas ocorre em doses elevadas, 650 - 2600 mg/dia, com expressão clínica variada - cardiopatias e anomalias dos membros.

Uma meta-análise recente concluiu que AAS em baixa dose (100 mg/dia), iniciado antes ou às 16 semanas de gestação, reduz a mortalidade perinatal, independentemente do benefício na redução do risco de PE e de parto pré-termo; se iniciado depois das 16 semanas de gestação, também reduz a probabilidade de baixo Índice de Apgar ao quinto minuto de vida e de hemorragia periventricular (98).

Pacientes com alto risco de desenvolver PE com história de alergia à aspirina ou hipersensibilidade aos salicilatos não devem tomar AAS, devendo proceder-se a uma vigilância cuidada e a uma abordagem expectante. Isto inclui a avaliação frequente da pressão arterial em regime ambulatorio ou mesmo em casa, de forma a garantir a suspeição diagnóstica precoce de PE (4). Devido à possibilidade de ocorrer uma reação cruzada, este fármaco também está contraindicado em pacientes com história conhecida de hipersensibilidade a AINEs. A exposição de AAS em baixa dose em doentes com pólipos nasais pode resultar em broncoconstrição grave e por isso deve ser evitada. De modo semelhante, também está contraindicada em pacientes com asma que têm história pessoal de broncospasmo agudo induzido pela aspirina. As contraindicações relativas ao uso de aspirina incluem história de hemorragia gastrointestinal, doença ulcerosa péptica ativa e disfunção hepática grave (56). A decisão da manutenção de aspirina de baixa dose na presença de hemorragias na gravidez ou perante fatores de risco para hemorragia obstétrica deve ser avaliada de forma individualizada.

O eventual benefício de outros fármacos como a heparina, a metformina, a pravastatina, as vitaminas C e E, o magnésio e o ácido fólico para a profilaxia da PE pré-termo não está comprovado cientificamente e, por isso, a sua prescrição não está recomendada para esta finalidade (4).

## 8. Conclusão

A PE é uma patologia que, embora apresente uma prevalência relativamente baixa, afetando 2-8% de todas as grávidas, contribui em grande medida para a morbimortalidade materna e fetal.

Ainda que o mecanismo etiológico permaneça incerto, pensa-se que resulte da interação entre fatores genéticos, ambientais e uma placentação anômala. A hipótese defendida pela maioria dos investigadores, sustenta que a placenta anormal, promove a libertação de substâncias tóxicas na circulação materna. A PE desenvolve-se, então, em dois momentos. No primeiro estágio, o trofoblasto falha na transformação do epitélio proliferativo para o endotélio invasivo, provocando uma remodelação incompleta das artérias espiraladas, que se transformam em vasos resistentes ao fluxo sanguíneo, sensíveis aos estímulos vasoconstritores e que, por essa razão, condicionam má perfusão da placenta, resultando em *stress* oxidativo e na libertação de fatores antiangiogénicos como sFlt-1 e sENG. No segundo estágio, o desequilíbrio dos fatores angiogénicos circulantes, com a diminuição dos níveis de PIGF e de VEGF, e a libertação de citocinas inflamatórias, ocorre disfunção endotelial, vasoconstrição e fenómenos microembólicos, que contribuem para a disfunção multiorgânica da síndrome materna. Contudo, a evidência científica mais recente, sugere que a disfunção cardiovascular materna, pode ter um papel fulcral, ao provocar uma perfusão insuficiente. Na verdade, vários fatores associados a um risco aumentado de PE - idade materna avançada, obesidade, DM, HTA, doenças autoimunes – estão também associados às doenças cardiovasculares, sugerindo que estes fatores prejudicam indiretamente a placenta, através do compromisso da função materna cardiovascular.

O mecanismo exato pelo qual o AAS previne a PE em algumas grávidas ainda é incerto, mas várias hipóteses foram propostas: 1) melhoria da placentação, o que se traduz na necessidade de iniciar o AAS numa fase precoce da gravidez; 2) proteção da vasculatura materna, com a diminuição da reatividade plaquetária, através da diminuição de TXA<sub>2</sub> e do aumento de PGI<sub>2</sub>, o que justifica a toma de AAS ao longo de toda a gravidez. Adicionalmente, provou-se que o AAS, em baixas doses, aumenta os níveis de ATLS, que combatem o processo inflamatório, através do aumento da produção de IL-10 e de NO, e da diminuição de TNF- $\alpha$ .

A investigação nos últimos anos tem evoluído no sentido de identificar biomarcadores moleculares e criar algoritmos multiparamétricos, capazes de rastrear precocemente gestantes com maior probabilidade de desenvolver PE. A identificação de um subgrupo de alto risco permitiria não só a implementação de medidas preventivas, bem como garantir uma vigilância obstétrica individualizada.

Assim, comparando com os métodos de rastreio que se baseiam apenas nas características maternas e na história médica, o rastreio combinado associa-se a uma taxa de detecção de doença mais elevada, com baixa taxa de falsos positivos, sendo que a *performance* é superior na detecção de PE pré-termo.

As recomendações mais recentes, defendem a implementação do rastreio, entre as 11-13<sup>+6</sup> semanas de gestação, combinando fatores maternos, PAM, IP das artérias uterinas e o doseamento do PIGF, preferencialmente.

Inúmeros estudos comprovaram que o AAS em baixa dose tem efeito benéfico tanto na diminuição da incidência da PE, bem como na mortalidade perinatal, parto pré-termo e de recém-nascidos LIG. É uma terapêutica acessível, efetiva, segura, quer para a mãe como para o feto, justificando a sua implementação perante um rastreio positivo no primeiro trimestre. Ainda que não haja consenso, a dose de 150 mg de AAS, ao deitar, parece ser a mais eficaz.

Pode-se, então, concluir que o AAS tem eficácia comprovada na prevenção de PE e deve ser prescrito a todas as gestantes identificadas como tendo alto risco para desenvolver a patologia no rastreio combinado.

## **9. Agradecimentos**

À Professora Doutora Ana Luísa Areia, a minha orientadora, que prontamente se disponibilizou para supervisionar o meu trabalho. Pela receptividade em responder às minhas dúvidas e por todas as sugestões, o meu muito obrigada.

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto, minha coorientadora, pela revisão científica do presente trabalho.

À minha família, em especial à minha mãe, ao meu pai e às minhas avós, por todo o apoio que me deram ao longo de toda a minha vida, em especial nestes seis anos, em busca do meu sonho. Ao meu avô, pela sua grande inspiração, sei que ficaria muito orgulhoso.

À minha irmã, por me amar incondicionalmente e me ajudar em todos os momentos.

Ao Augusto, pela paciência, compreensão e por acreditar sempre em mim.

Às minhas amigas e colegas, por toda a amizade e carinho. Em especial, à Catarina que foi fundamental no meu percurso académico.

## 10. Referências bibliográficas

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135(6).
2. Rolnik DL, Department of Obstetrics and Gynaecology SoCS, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia, Nicolaides KH, Fetal Medicine Research Institute HBC, King's College Hospital, London, United Kingdom, Poon LC, liona.poon@cuhk.edu.hk, et al. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021;0(0).
3. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
4. LC P, A S, JA H, A K, E H, H D, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1).
5. L M, EJ B, K B, JL B, RJ D, DM L-J, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*. 2011;123(11).
6. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1-19.
7. Callaway LK, Lawlor DA, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, McIntyre HD. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):492.e1-7.
8. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800-9.
9. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Calışkan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273(1):43-9.
10. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9-19.



11. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3(Suppl 3):545-53.
12. B T. The ASPRE pre-eclampsia trial: implications for basic research and clinical practice. *Cardiovascular research.* 2018;114(8).
13. Shanmugalingam R, Hennessy A, Makris A. Aspirin in the prevention of preeclampsia: the conundrum of how, who and when. *Journal of Human Hypertension.* 2018;33(1):1-9.
14. M Ma, KM R, D K, MM C. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Current hypertension reports.* 2020;22(2).
15. LC C, CA C, J K, S T. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England).* 2021;398(10297).
16. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
17. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility: lippincott Williams & wilkins;* 2005.
18. L A, M B, C F, L C, MT M, F L, et al. PIGF Immunological Impact during Pregnancy. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(22).
19. Dias MF. *Lições de Ginecologia: Imprensa da Universidade de Coimbra/Coimbra University Press;* 2020.
20. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. 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.* 1997;99(9):2152-64.
21. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34(9):805-9.
22. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4299-308.
23. A R, HM B, A D, R N, KP C. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta.* 2004;25(10).
24. QT H, SS W, M Z, LP H, JW T, YH Y, et al. Advanced oxidation protein products enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts: a possible link between oxidative stress and preeclampsia. *Placenta.* 2013;34(10).
25. JE V, SW W. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy.* 2002;21(3).

26. JM R, L M, CY S, EA T, JC H, KJ L, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *The New England journal of medicine*. 2010;362(14).
27. GE L, B S, M K, BA I, A C, RF S, et al. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *Journal of leukocyte biology*. 2006;80(3).
28. J K, LM G, A M, F C. MHC-dependent inhibition of uterine NK cells impedes fetal growth and decidual vascular remodelling. *Nature communications*. 2014;5.
29. CW I, R S, I R, ATN T, S O. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14).
30. S DF. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Experimental & molecular medicine*. 2012;44(1).
31. K P, E S, T M, A F. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Przeglad menopauzalny = Menopause review*. 2019;18(2).
32. R M, S A, A G, RC V. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *Journal of pregnancy*. 2012;2012.
33. RJ L, C L, C Q, KF Y, SE M, BP S, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(10).
34. A M, B J, SK G. Preeclampsia: Disease biology and burden, its management strategies with reference to India. *Pregnancy hypertension*. 2019;15.
35. AI L, T K, V H, P O, LLE K, P S, et al. Analysis of Complement C3 Gene Reveals Susceptibility to Severe Preeclampsia. *Frontiers in immunology*. 2017;8.
36. F H, B L. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2013;69(4).
37. M S, R T, SA K. Pathogenesis of preeclampsia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015;24(2).
38. RA I, Y X. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(9).
39. G W, V H, T F, C L, B H, A J, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(7).
40. KL C, Z S, CV A, JD W, G T, ME DA, et al. Use of Antihypertensive Medications During Delivery Hospitalizations Complicated by Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(3).

41. I B, R P, L V, R R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(3).
42. K M, J Z, S J L, J D P, J C K. Phenotypes of Pregnant Women Who Subsequently Develop Hypertension in Pregnancy. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(14).
43. K L, B T. A perfusion confusion? *Placenta*. 2012;33(3).
44. Melchiorre K, Department of Obstetrics and Gynaecology SSTLHoP, Pescara, Italy, Giorgione V, Molecular and Clinical Sciences Research Institute SGsUoL, London, United Kingdom, Thilaganathan B, basky@pobox.com, et al. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021;0(0).
45. A K, R G-M, N M, M E, K H N. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;44(2).
46. C G-G, G G, S A A, F M, N K, P N, et al. Maternal Cardiac Assessment at 35 to 37 Weeks Improves Prediction of Development of Preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2020;76(2).
47. S J, B L, E K, B T, A K. Maternal and Perinatal Outcomes of White Coat Hypertension During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2020;76(1).
48. G M E, K K, N Ø, G S T, Ø N, R S. Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia: Cohort Norway Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016;67(6).
49. A D A, J M, T N. Neuropathological complications associated with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in pregnancy*. 2019;38(3).
50. National Guideline A. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)  
Copyright © NICE 2019.; 2019.
51. A H, A M. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2011;16(2).
52. O A B, B M S. Counseling, Management, and Outcome in Women With Severe Preeclampsia at 23 to 28 Weeks' Gestation. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(1).
53. E P, D P, W B, B J. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(6).

54. P W, R H, CS K, A B, RA K, C R, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2017;10(2).
55. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017;77(17):1819-31.
56. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(1).
57. A C. [The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art]. *Acta medica portuguesa*. 2015;28(4).
58. BM S, R M, CM C, C L. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(4).
59. MS R, RM J, LJ M, JH V, PR S. Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8490).
60. SW W. Eicosanoids in preeclampsia. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2004;70(2).
61. M H, H M, J R. Low-dose aspirin reduces uteroplacental vascular impedance in early and mid gestation in IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(5).
62. AP C. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Frontiers in immunology*. 2017;8.
63. LJ M, SC B, FC D, KJ S, HN J. A role for lipoxin A<sub>4</sub> as an anti-inflammatory mediator in the human endometrium. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2011;142(2).
64. M L, D B-O, J L, P B, Z B, M W. Lipoxin A 4 (LXA 4) as a potential first trimester biochemical marker of intrauterine growth disorders. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2017;30(20).
65. M B, S U, R D, JC C. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet (London, England)*. 1985;1(8433).
66. L D, D H-S, M K, J K. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322(7282).
67. LM A, L D, DJ H-S, LA S. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9575).
68. E B, S R, Y L, M B, F A, S M, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(2 Pt 1).

69. S M, L D, K H, L A. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(2).
70. L D, S M, KE H, AL S, LM A. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2019(10).
71. C RdC, M BV, J C, A VC. [Analysis of the Cochrane Review: Antiplatelet Agents for Preventing Pre-Eclampsia and Its Complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:CD004659]. *Acta medica portuguesa*. 2021;34(12).
72. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. 2011.
73. G M, R F, K N, J R, A Z, M B, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*. 2014;23(1).
74. KW D, MJ B, CM M, M C, AB C, EM D, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(12).
75. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1).
76. Guy GP, Leslie K, Diaz Gomez D, Forenc K, Buck E, Khalil A, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *Bjog*. 2021;128(2):149-56.
77. N OG, D W, LC P, DL R, A S, M dA, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(6).
78. D W, A S, R A, LC P, KH N. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(1).
79. LC P, NA K, C V, T C, KH N. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertension in pregnancy*. 2011;30(1).
80. L V, MN P, M K, J Z, B T, SE I, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(5).
81. A S, E H-A, F dSC, T G, P G, A K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics &*

gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019;53(1).

82. Graça P. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. 2015.

83. GC S, EJ S, JA C, DA A, AD C, JM C. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4).

84. K C, A H, A M. Placental growth factor and pre-eclampsia. *Journal of human hypertension*. 2017;31(12).

85. R A, E Z, LC P, S P, KH N. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(6).

86. Y Z, F Z, Y D. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15.

87. N C, GÉ R, N M, F M, D P, JM M, et al. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2009;31(11).

88. S P, HE Y, F DSC, AJ B, B K, SP B, 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. *The American journal of pathology*. 2016;186(12).

89. LC P, DL R, MY T, JL D, T T, R A, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(6).

90. LC P, D W, DL R, A S, JL D, T T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(5).

91. MY T, D W, A S, R A, S C, D J, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(6).

92. RC H, DE A, C C, JE L, A M, M R, et al. Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46(4).
93. JD S, MM H, SM P, M F, H P, JT T, et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin on plasma renin activity, aldosterone, cortisol, and catecholamines. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009;54(5).
94. DE A, R U, RC H. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiology international*. 2013;30(1-2).
95. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8898).
96. Ferreira SS, Martins AC, Magalhães AC, Martins H. Ácido acetilsalicílico na prevenção da pré-eclâmpsia: uma revisão baseada na evidência.
97. DW, LC P, DL R, A S, JL D, D V, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(6).
98. JM T, NT R, G H, S K. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(2).