

Pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais: uma revisão sistemática sobre a eficácia do uso de baixa dose de aspirina

*Laurem Oliveira e Silva
Lauro Antônio Dorneles Júnior
Tatiane Jozwiak
Verônica Almeida Oliveira
Yan Borges Etchebest
José Geraldo Lopes Ramos*

Introdução

A pré-eclâmpsia ainda é responsável por cerca de 2 a 8% das complicações gestacionais no mundo, sendo importante motivo de morbidade e mortalidade materna e fetal (1). Esta porcentagem é ainda maior entre mulheres de países subdesenvolvidos e emergentes. Conhecer a etiologia da pré-eclâmpsia é essencial para sua prevenção e tratamento, no entanto, a etiologia geral desta doença não está totalmente elucidada, sendo mais incompreensível em mulheres previamente hípidas. Dessa forma, faz-se necessário implementar estratégias de prevenção primária a fim de que esta comorbidade possa ser evitável.

Por definição, pré-eclâmpsia caracteriza uma disfunção na gravidez que ocorre em geral após a 20ª semana de gestação. Os critérios clássicos são definidos de acordo com o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) (1) que em seu boletim atualizado de junho de 2020 define como: pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou mais ou pressão arterial diastólica de 90 mmHg ou mais, que devem ser mensuradas em pelo menos duas ocasiões com 4 horas de intervalo, após a 20ª semana da gestação, de uma paciente previamente hípida, bem como, a presença de proteinúria acima de 300 mg em uma coleta de urina de 24 horas ou uma relação proteinúria/creatininúria acima de 0,3 em amostra de urina. Na ausência deste último dado, podem ser utilizados outros critérios como cefaleia, função renal e hepática, trombocitopenia, entre outros.

Diversos desfechos danosos estão relacionados com o quadro patológico da pré-eclâmpsia, entre eles a prematuridade, natimortalidade, mortalidade neonatal, descolamento de placenta e sangramento uterino. A manifestação mais grave é a evolução para eclâmpsia, caracterizada por crises convulsivas, responsáveis pelo alto índice de morte materna e fetal.

Acompanhando os desfechos desfavoráveis, vale ressaltar os custos hospitalares relacionados à pré-eclâmpsia, ou seja, custos de internação e terapêutica para gestantes, puérperas, recém nascidos prematuros. Em um estudo de coorte publicado em 2019 por Mallampati *et al.*, em que se realizaram estratégias de triagem e prevenção, relatou-se mais de 4200 casos de pré-eclâmpsia no grupo sem a intervenção e foi observado que os custos associados aos desfechos deletérios da pré-eclâmpsia foram um total de mais de 38 milhões de dólares (2).

Como formas de prevenção, foi levantada a hipótese de que na pré-eclâmpsia ocorre um desequilíbrio nos moduladores inflamatórios especialmente o tromboxano A₂, que atua na vasoconstrição e estimulação da agregação plaquetária (3). Desde então, tem-se estudado os efeitos da aspirina (ácido acetilsalicílico) em baixas doses com fins de reduzir os níveis séricos de tromboxano A₂, e desta forma obter a prevenção da pré-eclâmpsia.

Estudos como de Mallampati *et al.*, relatam que administrar aspirina como prevenção reduz tanto os casos quanto os custos relacionados aos desfechos de pré-eclâmpsia (2).

O objetivo desta revisão é relatar a eficácia do uso precoce de AAS em gestantes com menos de 16 semanas de gestação para a prevenção de pré-eclâmpsia e seus desfechos.

Métodos

Estratégia de busca

Nós conduzimos uma revisão sistemática com base na literatura atual publicada a partir de janeiro de 2010 até agosto de 2020 nas bases de dado MEDLINE/PubMed e Embase e para procurar na literatura cinza usamos o OpenGrey. Procuramos por ensaios clínicos randomizados que utilizaram aspirina como prevenção para complicações na gravidez. Nosso mecanismo de busca foi construído utilizando a estratégia PICO (4), portanto com

base nos termos relacionadas à intervenção (“aspirin” OR “aspirin/therapeutic use” e os nossos desfechos de interesse (“pregnancy complications”). Como nosso desfecho era relacionado a gravidez e o público eram mulheres, de maneira generalizada, não utilizamos o termo “women” em nossos mecanismos. Limitamos nossa revisão para estudos de língua inglesa e portuguesa. Os mecanismos de busca principais estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de buscas

Base de dados	Mecanismo de Busca	Número de artigos encontrados
PubMed	(Pregnancy complications[MeSH Terms]) AND "Aspirin/therapeutic use"[MH] OR ('pre eclampsia' OR 'eph complex' OR 'eph gestosis' OR 'eph toxemias' OR 'edema-proteinuria-hypertension gestosis' OR 'gestosis, eph' OR 'hypertension-edema-proteinuria gestosis' OR 'preeclampsia' OR 'preeclampsia eclampsia 1' OR 'pregnancy toxemias' OR 'proteinuria-edema-hypertension gestosis' OR 'toxemia of pregnancy' OR 'toxemias, pregnancy':ti,ab) AND ('aspirin' OR '2-(acetyloxy)benzoic acid' OR 'acetylsalicylic acid' OR 'acetysal' OR 'aclypyrin' OR 'aloxiprimum' OR 'colfarit' OR 'dispril' OR 'easprin' OR 'ecotrin' OR 'endosprin' OR 'magnecycl' OR 'micristin' OR 'polopirin' OR 'polopiryna' OR 'solprin' OR 'solupsan' OR 'zorprin':ti,ab) AND ('placebo' OR 'placebo-controlled':ti,ab)	38
Embase	('pregnancy disorder'/exp OR 'pregnancy disorder' OR 'preterm' OR 'pregnancy complications'/exp OR 'pregnancy complications' OR 'obstetrics'/exp OR 'obstetrics' OR 'pre eclampsia'/exp OR 'pre eclampsia' OR 'eph complex' OR 'eph gestosis'/exp OR 'eph gestosis' OR 'eph toxemias' OR 'edema-proteinuria-hypertension gestosis' OR 'gestosis, eph'/exp OR 'gestosis, eph' OR 'hypertension-edema-proteinuria gestosis' OR 'preeclampsia'/exp OR 'preeclampsia' OR 'preeclampsia eclampsia 1' OR 'pregnancy toxemias'/exp OR 'pregnancy toxemias' OR 'proteinuria-edema-hypertension gestosis' OR 'toxemia of pregnancy' OR 'toxemias, pregnancy':ti,ab) AND ('aspirin'/exp OR 'aspirin' OR '2-(acetyloxy)benzoic acid' OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR 'acetylsalicylic acid' OR 'acetysal'/exp OR 'acetysal' OR 'aclypyrin'/exp OR 'aloxiprimum' OR 'colfarit'/exp OR 'colfarit' OR 'dispril'/exp OR 'dispril' OR 'easprin'/exp OR 'easprin' OR 'ecotrin'/exp OR 'ecotrin' OR 'endosprin'/exp OR 'endosprin' OR 'magnecycl'/exp OR 'magnecycl' OR 'micristin'/exp OR 'micristin' OR 'polopirin' OR 'polopiryna'/exp OR 'polopiryna' OR 'solprin'/exp OR 'solprin' OR 'solupsan'/exp OR 'solupsan' OR 'zorprin':ti,ab) AND ('prevention'/exp OR 'prevention' OR 'control'/exp OR 'control' OR 'prevention and control'/exp OR 'prevention and control' OR 'preventive measures' OR 'preventive therapy'/exp OR 'preventive therapy' OR 'prophylaxis':ti,ab) AND ('placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo-controlled':ti,ab) AND [controlled clinical trial]/lim AND [2010-2020]/py AND (english)/lim OR (portuguese)/lim	71

Seleção dos estudos

Dois autores de maneira independente revisaram o título e o resumo de cada referência para determinar se o estudo deveria ser incluído na revisão. O fluxograma de seleção dos artigos pode ser visto na Figura 1. A decisão foi baseada nos seguintes critérios de elegibilidade. Os estudos deveriam:

1. Ser ensaios clínicos randomizados na qual a intervenção fosse comparada com placebo de maneira paralela;
2. Ter como intervenção a aspirina como profilaxia para desfechos gestacionais;
3. Ter a intervenção iniciada antes da décima sexta semana de gestação;

4. Ter no grupo intervenção e no grupo controle mais que 499 participantes (n) em cada grupo.

Excluimos artigos que:

1. O número de participantes era menor que 1000;
2. Não tivessem a distribuição pós-randomização, portanto, não tinham o tamanho do grupo intervenção e do grupo controle.

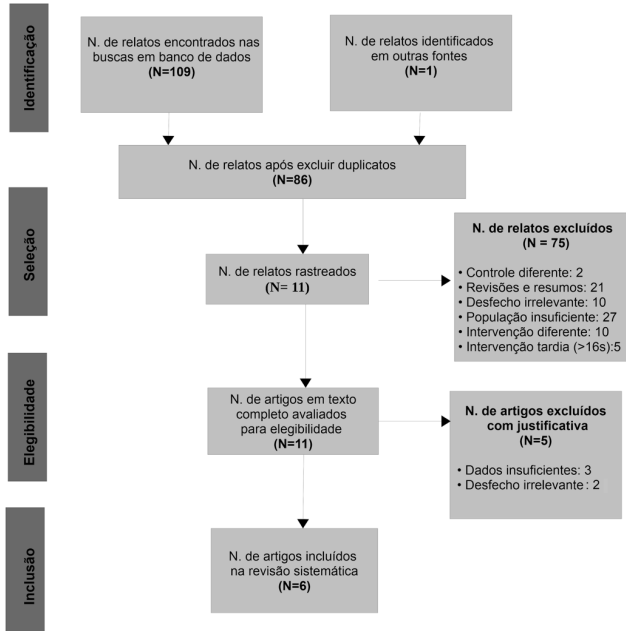


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.

Resumos e protocolos foram excluídos. Em casos de discordância, resolvemos discutindo e foi solicitada a análise de um terceiro autor para resolução. Os estudos incluídos foram lidos de forma completa após uma análise inicial e os que não preenchiam os critérios foram excluídos.

Extração de dados

Extraímos dados usando um banco de dados estruturado, criado e adaptado posteriormente a busca de artigos. Extraímos dados detalhados como as características do estudo, título, autor, tempo de *follow-up*, características da população, intervenção

utilizada, desfechos primários e secundários, tipo de análise realizadas, medidas de associação dos desfechos de interesse.

Análise de qualidade do estudo

Dois avaliadores, de maneira independente, avaliaram o risco de viés para cada estudo. Para isso utilizamos como ferramenta a Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane (5) que classifica cada tipo (seleção, performance, detecção, atrito, relato e outros vieses) em baixo risco, alto risco e risco incerto.

Resultados

Seleção dos estudos

Ao todo selecionamos 110 estudos. Após exclusão de artigos com duplicidade foram eliminados 24 relatos. Após revisão de acordo com os critérios de elegibilidade foram excluídos 75 estudos, por fim, 11 relatos foram integralmente acessados e lidos e 6 foram incluídos na revisão.

Características dos estudos

Foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados (Tabela 2), entre eles três análises secundárias. A população total avaliada no somatório dos estudos foi de 14242 mulheres, sendo que os artigos têm tamanhos de amostra que vão de 1128 até 11544. Os desfechos primários foram: pré-eclâmpsia, prematuridade, número de nascidos vivos, sangramento e perda fetal prematura. Todos os artigos demonstraram eficácia da terapia com aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia e de desfechos gestacionais desfavoráveis, sendo apenas um deles, *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6) estatisticamente significativo para a prevenção de pré-eclâmpsia e um, *Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses* (7), para a prevenção de sangramentos.

O estudo de Schisterman *et al.*, *Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial* (8), foi feito nos EUA. O objetivo foi investigar se a aspirina em baixas doses melhorou as taxas de nascidos vivos em mulheres com uma a duas perdas de gravidez anteriores. O

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Título	Autores	Local	Área de publicação	Ano de publicação	Objetivo da intervenção	Mulheres: N total	N no grupo placebo	N no grupo intervenção	Dose AAS	Controle	Comorbidades	Tempo de seguimento	Desfecho primário	Desfechos secundários	Tipo de Análise	Fonte de financiamento
Low-Dose Aspirin and Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial (9)	Silver, et al.	EUA	2015	2007 - 2011	Avaliar a associação entre baixas doses de aspirina iniciada antes da concepção e o risco de prematuridade.	1078	613	615	81 mg de aspirina em dose baixa 400 µg de ácido fólico (por dia)	Placebo + 400 µg de ácido fólico (por dia)	Mulheres com gestações anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Nascimento prematuro	Pre-ecclâmpsia ou hipertensão leve; morte fetal tardia; natimortalidade ou prematuridade	ITT	Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland);
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (6)	Raino, Espanha, Bógica, Israel	Raio Unido, Espanha, Bógica, Israel	2017	2014 - 2016	Avaliar a incidência de parto com pre-ecclâmpsia antes das 37 semanas de gestação	1620	822	798	150 mg por dia	Placebo	Alto risco de parto prematuro com algoritmo	11 a 14 semanas antes do parto ou até o final da gestação	Parto com pre-ecclâmpsia antes da 37ª semana de gestação	Desfechos adversos durante o parto: duração da primeira e da segunda fase do parto, 34ª e 37ª semana. E desfechos gestacionais: eclâmpsia, hipertensão gestacional, RN pequeno para a idade gestacional em mulheres sem pre-ecclâmpsia, aborto espontâneo ou natimorto	ITT	European Union Seventh Framework Program and the Fetal Medicine Foundation.
Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (11)	Schacterman, et al.	Índia, Paquistão, Zâmbia	2020	2016 - 2018	Avaliar baixas doses de aspirina para a prevenção de parto prematuro em mulheres com gestação única.	11 544	5764	5780	81 mg por dia	Placebo	Sem comorbidades	Iniciado entre 6 semanas e 13 dias de gravidez	Incidência do parto prematuro e número de gravidez até 34 semanas de idade gestacional.	Risco de mortalidade perinatal, perda fetal, parto prematuro precoce e a incidência de hipertensão induzida a luz antes de 34 semanas com distúrbios hipertensivos da gravidez.	ITT	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development.
Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from a randomised controlled trial (6)	Schacterman, et al.	EUA	2014	2007 - 2011	Investigar se aspirina em baixas doses melhora a taxa de nascidos vivos em mulheres com pré-ecclâmpsia antes da concepção.	1078	613	615	81 mg de aspirina em dose baixa +400µg ácido fólico (por dia)	Placebo + 400µg ácido fólico (por dia)	Mulheres com 1 ou 2 perdas gestacionais anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Taxa de nascidos vivos	Teste de gravidez de urina positivo / HCG gravidez confirmada pelo ultrassom, perdas gestacionais, hipertensão gestacional, diabetes gestacional, pre-ecclâmpsia, parto de baixo peso ao gestacional ao nascimento.	ITT e ITT modificada	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (US National Institutes of Health).
Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Pregnant Women Using Pregnancy Losses (8)	Ahrens, et al.	EUA	2016	2007 - 2011	Avaliar complicações e segurança da administração de aspirina em mulheres com pré-ecclâmpsia antes da concepção.	1078	613	615	81 mg de aspirina em dose baixa +400µg ácido fólico (por dia)	Placebo + 400µg ácido fólico (por dia)	Mulheres com 1 ou 2 perdas gestacionais anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Segurança do parto, incluindo AAS de baixa dose e complicações gestacionais	Não relacionados	ITT	Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland);
Expanded findings from a randomized controlled trial comparing low-dose aspirin and placebo in women with a history of pregnancy loss (10)	Mumford, et al.	EUA	2015	2007 - 2011	Avaliar a associação entre o tratamento diário, pré-concepcional, em baixas doses com aspirina de baixa dose e o risco de perdas gestacionais ou perdas por alteração genômica.	1078	613	615	81 mg de aspirina em dose baixa +400µg ácido fólico (por dia)	Placebo + 400µg ácido fólico (por dia)	Mulheres com 1 ou 2 perdas gestacionais anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Perda gestacional precoce, incluindo implanteção, aborto espontâneo e perda por desconhecida	Não relacionados	ITT	Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland)

Legenda: ITT: Intenção de tratar

tamanho da amostra foi de 1078 mulheres norte americanas entre 18 e 40 anos com uma ou duas perdas gestacionais prévias que foram randomizadas para receber tratamento com 81 mg por dia de aspirina (n=615) e o outro para receber placebo (n=613); sendo que ambos os grupos receberam suplementação de 400 µg de ácido fólico. Quanto ao desfecho primário, número de nascidos vivos, os grupos não diferiram significativamente, RR 1,10 (IC 95% 0,98 a 1,22), RAR 5,09 (IC 95% -0,84 a 11,02) valor $p = 0,0984$.

O estudo Silver *et al.* (9), análise secundária do estudo EAGeR, com as características descritas acima, teve a finalidade de avaliar a associação entre baixa dose de aspirina iniciada antes da concepção e o risco de prematuridade. O estudo demonstrou que a prematuridade foi 4,1% (22/535 no grupo em uso de aspirina e 5,7% (31/543 no grupo placebo) RR 0,72, (IC 95% 0,42–1,23).

O estudo publicado por Ahrens *et al.* (7), é uma análise secundária do estudo EAGeR – feito nos EUA com as características acima, e teve o objetivo de avaliar complicações e segurança da administração de aspirina em baixa dose na pré-concepção. Quanto aos desfechos, obteve que a dose de aspirina iniciada antes da concepção foi associada a uma baixa incidência de danos, RR 1,2 (IC 95% 23,7-6,2).

O estudo de Mumford *et al.* (10), análise secundária do EAGeR, avaliou qual é a associação entre o tratamento diário com aspirina em baixa dose (LDA) iniciado na pré-concepção e perdas de gravidez ou perdas euplóides (cromossomicamente normais) muito precoces entre mulheres com uma a duas perdas anteriores. Como resultados, perda clínica (pré-embriónica, embriónica, perda fetal, natimorto, gravidez ectópica, desconhecida) teve RR = 1,07 (IC 95% 0,78, 1,48) e falha na implantação RR = 1,06 (IC 95% 0,64-1,78).

A análise de Rolnik *et al.* (6), feita nos países Reino Unido, Espanha, Itália, Bélgica, Grécia e Israel teve amostra de 1620 mulheres com o objetivo de avaliar a incidência de parto prematuro com pré-eclâmpsia antes das 37 semanas de gestação, a dose de aspirina no grupo intervenção foi de 150 mg dia enquanto o grupo controle recebeu placebo. O resultado do estudo foi odds ratio no grupo aspirina de 0,38; (IC 95%, 0,20-0,74, $p = 0,004$).

O estudo de Hoffman *et al.* (11), teve N = 11544 e foi feito com dados da Índia, República Democrática do Congo, Guatemala,

Quênia, Paquistão e Zâmbia, o objetivo foi avaliar baixas doses de aspirina para a prevenção do parto prematuro em nulíparas com gravidez única. A dose no grupo intervenção foi de 81 mg (n=5780) o grupo controle recebeu placebo (n=5764). O estudo mostrou que nascimento prematuro antes 37 semanas ocorreu em 668 (11,6%) das mulheres que tomaram aspirina e 754 (13,1%) das que tomaram placebo RR 0,89 (IC 95% 0,81 a 98) e valor $p = 0,12$.

Eficácia da aspirina na prevenção de desfechos

De uma maneira geral esses estudos, quanto ao desfecho primário, demonstraram diminuição relativa da incidência de pré-eclâmpsia e prematuridade em gestantes dos grupos analisados; também foi evidenciada a segurança do uso de aspirina durante a gravidez. Com esses resultados, notamos que apenas um: *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6) foi estatisticamente significativo para a prevenção de pré-eclâmpsia e *Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses* (7) para a prevenção de sangramentos. Medidas de sumarização foram descritas anteriormente e estão disponíveis na Tabela 3.

Tabela 3. Medidas de sumarização dos estudos incluídos.

Título	Autores	Ano de publicação	Desfechos de interesse	Medida de sumarização	IC 95%	Valor p
Low-Dose Aspirin and Preterm Birth A Randomized Controlled Trial (9)	Silver, et al.	2015	Prematuridade	RR = 0.72	0.42-1.23	
			Pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional	RR = 0.93	0.54-1.62	
			Morte fetal tardia, natimorto, prematuridade	RR = 0.73	0.44-1.19	
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (6)	Rolinik, et al.	2017	Pré-termo com pré-eclâmpsia < 37 semanas	OD = 0.38	0.20-0.74	p = 0.004
			Pré-eclâmpsia < 34 semanas	OD = 0.18	0.03-1.03	
			Pré-eclâmpsia < 37 semanas	OD = 0.38	0.16-0.91	
			Pré-eclâmpsia ≥ 37 semanas	OD = 0.95	0.57-1.57	
			Natimorto, morte neonatal com pré-eclâmpsia	OD = 0.65	0.15-2.90	
Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (11)	Hoffman, et al.	2020	Aborto espontâneo ou morte neonatal	OD = 0.76	0.35-1.68	
			Hemorragia pré-parto	RR = 1.06	0.66-1.70	p = 0,85
			Hemorragia pós-parto	RR = 1,16	0,77-1,73	p = 0,48
			Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	RR = 1,06	0,85-1,33	p = 0,59
			Prematuridade	RR = 0,80	0,54-1,19	p = 0,27
			Perda fetal	RR = 0,88	0,70-1,09	p = 0,24
			Mortalidade neonatal	RR = 0,86	0,70-1,05	p = 0,13
Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial (8)	Schisterman, et al.	2014	Perda gestacional	RR = 1.06	0.77-1.46	p = 0,78
			Prematuridade	RR = 0.72	0.42-1.23	p = 0,26
			Hipertensão gestacional			p = 1,00
			Diabetes gestacional	RR = 1.01	0.44-2.32	p = 1,00
			Pré-eclâmpsia	RR = 1.08	0.67-1.76	p = 0,79
Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses (7)	Ahrens, et al.	2016	Contrações prematuras	DR = -1.20	-3.70-1.30	p = 0,38
			Sangramento vaginal ou hemorragia subcoriônica	DR = 6.20	1.40-11.0	p = 0,01
			Separação prematura da placenta	DR = 0.30	-0.80-1.40	p = 0,77
Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss (10)	Mumford, et al.	2015	Falha na implantação	RR = 1.06	0.64-1.78	
			Perda clínica (pré-embriônica, embriônica, perda fatal, natimorto, gravidez ectópica, desconhecida)	RR = 1.07	0.78-1.48	

Características da população em estudo

Nossa revisão sistemática incluiu 6 estudos totalizando uma população de 14242 mulheres, a maior parte delas na faixa etária de 20 a 29 anos. Dois estudos contaram com a participação significativa de mulheres com idades acima dos 30 anos e abaixo dos 20 anos (*Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6) e *Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, respectivamente (11). Uma das dificuldades encontradas na busca por artigos foi encontrar populações com baixo risco de pré-eclâmpsia (que definimos como < 6% de probabilidade de desenvolver nos grupos intervenção e controle), por conta disso, um dos ensaios adicionados (*Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia*) contava com mulheres de alto risco para pré-eclâmpsia, as quais foram selecionadas com base em algoritmo de riscos para os desfechos, e levaram em consideração dados obtidos de pressão arterial média, pulsatilidade da artéria uterina, proteína plasmática-A (PAP-A) associada à gravidez e fator de crescimento da placenta. As mulheres em média possuem sobrepeso (definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (12) como IMC entre 25 e 30), exceto no estudo *Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, no qual a média é de 21,0, considerada normal pela OMS.

Qualidade de dados dos estudos incluídos

De maneira geral os estudos demonstraram baixo risco de viés. Para a análise utilizamos a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados da ferramenta de colaboração Cochrane (5). Foi feita análise de maneira independente por duas pessoas para cada um dos artigos, eventuais discordâncias foram resolvidas por terceira opinião de um dos autores. O principal viés identificado foi o de detecção, no qual identificamos risco incerto no estudo EAGeR e suas análises secundárias, assim como no estudo de Rolnik, *et al.* No estudo de Hoffman, *et al.* foi identificado viés incerto no item "outros vieses". O resultado sumarizado das análises de viés está demonstrado na Figura 2.

Título	Autor	Viés de seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses
		1. Geração da sequência aleatória	2. Ocultação de alocação	3. Cegamento de participantes e profissionais	4. Cegamento de avaliadores de desfecho	5. Desfechos incompletos	6. Relato de desfecho seletivo	7. Outras fontes de viés
Low-Dose Aspirin and Preterm Birth A Randomized Controlled Trial (9)	Silver, et al.							
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (6)	Roinik, et al.							
Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (11)	Hoffman, et al.							
Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGER randomised trial (8)	Schisterman, et al.							
Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses (7)	Ahrens, et al.							
Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss (10)	Mumford, et al.							


Legenda: 

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos.

Discussão

A presente revisão sistemática incluiu um total de seis artigos, sendo três deles análises secundárias, analisando os efeitos do uso da aspirina para a prevenção de desfechos gestacionais desfavoráveis. No geral, os dados encontrados indicam eficácia da terapia com baixa dose de aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia e de desfechos gestacionais desfavoráveis, entretanto, apenas um é estatisticamente significativo.

A dose semanal total de aspirina variou de 567 mg a 1057 mg, e para a maior dose, caso do estudo *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6), o resultado no grupo aspirina teve relevância estatística. Todavia, ele foi definido e interpretado de forma diferente entre os estudos, visto que, um dos nossos critérios de seleção foi populações com baixo risco de pré-eclâmpsia e esse estudo contava com mulheres alto risco, as quais foram selecionadas com base em algoritmo de riscos para desfecho.

Um ponto forte desta revisão sistemática é que ela reuniu estudos individuais que além de testarem o efeito profilático do uso da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais, relatando diminuição da incidência de pré-eclâmpsia

e prematuridade em gestantes dos grupos analisados, também demonstrou a segurança do uso durante a gestação.

Nosso estudo teve algumas limitações que devem ser consideradas. Encontramos muitos desfechos parecidos, os quais também tiveram diversos critérios semelhantes, como dose de aspirina, controle, comorbidades e tempo de seguimento. Entretanto, isso explica-se pelo fato de que três estudos são análises secundárias. No entanto, a dose de aspirina de um dos estudos é quase duas vezes superior à dose dos demais. Sendo também este o único estudo com significância estatística.

Conclusão

Em conclusão, a presente revisão sistemática apresentou as evidências disponíveis sobre o uso profilático da aspirina em relação à prevenção da pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais desfavoráveis. Apesar de os estudos terem demonstrado validade interna quanto ao desfecho primário, só um deles teve valor estatístico significativo. Assim, mais estudos se fazem necessários, na intenção de elucidar se o diferencial para o resultado foi a dosagem, a população ou ambas.

Referências

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):1492-1495.
2. Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, Werner EF. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2019 Sep;134(3):537-544.
3. Schiff E, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989;321(6):351-6.
4. Santos Cristina Mamédio da Costa, Pimenta Cibele Andrucio de Mattos, Nobre Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet].* 2007; 15(3): 508-511.
5. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento.* 2013;18(1):38-44.

6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622.
7. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, Galai N, Townsend JM, Lynch AM, Leshner LL, Faraggi D, Zarek S, Schisterman EF. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):689-98.
8. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Perkins NJ, Mumford SL, Galai N. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet*. 2014 Jul 5;384(9937):29-36.
9. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Mumford SL, Sjaarda L, Schisterman EF. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2015 Apr;125(4):876-84.
10. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Galai N, Leshner LL, Faraggi D, Perkins NJ, Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016 Mar;31(3):657-65.
11. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, Lokangaka A, Tshetu A, Bose CL, Mwapule A, Mwenechanya M, Chomba E, Carlo WA, Chicuy J, Figueroa L, Garces A, Krebs NF, Jessani S, Zehra F, Saleem S, Goldenberg RL, Kurhe K, Das P, Patel A, Hibberd PL, Achieng E, Nyongesa P, Esamai F, Liechty EA, Goco N, Hemingway-Foday J, Moore J, Nolen TL, McClure EM, Koso-Thomas M, Miodovnik M, Silver R, Derman RJ; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):285-293. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):e53.
12. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Global> WHO; 2020 [acesso em 10 ago 2020]. Disponível em: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/.