



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**MATERNIDADE ESCOLA**  
**PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**



**MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO**

**O EFEITO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROFILAXIA DE PRÉ-  
ECLÂMPSIA NA PREVALÊNCIA DA DOENÇA E DE SUAS REPERCUSSÕES  
PERINATAIS**

RIO DE JANEIRO

2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**MATERNIDADE ESCOLA**  
**PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONALEM SAÚDE PERINATAL**

**MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO**

<http://lattes.cnpq.br/7974927174740042>

**O EFEITO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROFILAXIA DE PRÉ-  
ECLÂMPSIA NA PREVALÊNCIA DA DOENÇA E DE SUAS REPERCUSSÕES  
PERINATAIS**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Orientadora: Professora Dra. Rita Guérios Bornia  
<http://lattes.cnpq.br/9471218227037687>

Coorientadora: Karina Bilda de Castro Rezende  
<http://lattes.cnpq.br/5712393704487226>

Rio de Janeiro

2020

C268 Cardoso, Maria Isabel Martins Peixoto.  
O efeito da implementação do protocolo de profilaxia de pré-eclâmpsia na prevalência da doença e suas repercussões perinatais /Maria Isabel Martins Peixoto Cardoso -- Rio de Janeiro: UFRJ / Maternidade Escola, 2020.  
65f. ; 31 cm.  
Orientadora: Prof. Dra. Rita Guérios Bornia  
Coorientadora: Karina Bilda de Castro Rezende  
Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Perinatal)-  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Saúde Perinatal, 2020.  
Referências bibliográficas: f. 46  
1. Pré-eclâmpsia. 2. Aspirina. 3. Prematuridade. 4. Saúde Perinatal –  
Dissertação. I. Bórnia, Rita Guérios. II. Rezende, Karina Bilda de Castro.  
III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. III.  
Título.

CDD- 610.5

O EFEITO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROFILAXIA DE PRÉ-  
ECLÂMPSIA NA PREVALÊNCIA DA DOENÇA E DE SUAS REPERCUSSÕES  
PERINATAIS

Maria Isabel Martins Peixoto Cardoso

Orientadora: Rita Guérios Bornia

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal

Aprovada em 28 de Maio de 2020

---

Presidente, Profa. Rita Guérios Bornia

---

Prof. Cristos Pritsivelis

---

Profa. Cristiane Alves de Oliveira

Rio de Janeiro

Maio 2020

*Aos meus pais, Zaira e Carlos,  
meu companheiro Rodrigo e meu filho, João*

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Dra. Rita Guérios Bornia, pela orientação na elaboração deste trabalho, assim como pelo incentivo e oportunidade de ingressar na vida acadêmica através da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, aonde eu fiz e permaneço fazendo minha formação médica.

À Karina Bilda de Castro Rezende, pelos conhecimentos, paciência, respeito e exemplo de dedicação aos preceitos acadêmicos.

Ao Professor Dr. Joffre Amim Junior, Professora Dra. Ana Paula Esteves e aos demais professores do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, pelos ensinamentos e críticas.

Aos meus colegas de estudo e de trabalho pela leveza nos momentos difíceis, incentivo e auxílio para o desenvolvimento do projeto.

Ao Rodrigo, pela compreensão, carinho e apoio durante todos os anos de elaboração desse trabalho.

Ao meu filho, João, pelo amor e pureza.

Aos meus pais, pela busca incessante da ética e do conhecimento.

À Maternidade Escola da UFRJ, por manter em mim a paixão pela Obstetrícia.

***“Viva como se fosse morrer amanhã.  
Aprenda como se fosse viver para sempre.”***

Mahatma Gandhi

## RESUMO

CARDOSO, Maria Isabel Martins Peixoto. **O efeito da implementação do protocolo de profilaxia de pré-eclâmpsia na prevalência da doença e de suas repercussões perinatais.** Orientadora: Rita Guérios Bornia. Coorientadora: Karina Bilda de Castro Rezende, 2020. 65f. Dissertação (Mestrado em Saúde Perinatal) – Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

A pré-eclâmpsia(PE) está relacionada à altos índices de morbidade e mortalidade ao redor do mundo e em função disso, diversas estratégias de prevenção são estudadas. Baixas doses de aspirina promovem redução do risco de PE em mulheres de alto risco. OBJETIVOS:1)Avaliar o efeito da implementação do protocolo de profilaxia da PE e de suas repercussões perinatais com uso da aspirina em baixas doses(100mg/dia) nas gestantes assistidas na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro(ME/UFRJ), 2)Descrever a prevalência da PE e de suas principais complicações no biênio 2015/2016, na ME/UFRJ, após a implementação do protocolo que recomenda o uso da aspirina para pacientes de alto risco, 3)Comparar a prevalência da PE nas gestantes no biênio 2015/2016, de acordo com o local onde foi realizado o pré-natal(PN) e 4)Atualizar o protocolo de rastreio e profilaxia da PE da ME/UFRJ. METODOLOGIA: Calculamos a prevalência da PE total e de acordo com a idade gestacional(IG), assim como a razão de prevalência(RP) entre a prematuridade e PE, entre recém-natos(RN) pequenos para a idade gestacional(PIG) e PE e entre óbito fetal e PE e comparamos a prevalência da PE de acordo com o local aonde foi realizado o PN. RESULTADOS:A amostra final constou de 3468 casos, sendo 373 de PE total, com prevalência de 10,75%, IC95%:9,76-11,83; PE<34 com 0,89%, IC95%:0,62-1,26; PE<37 com 2,79%, IC95%:2,29-3,40 e PE>37 com 7,95%, IC95%:7,10-8,90. Em relação à prematuridade foram encontrados 413 casos, com prevalência de 11,9%, IC95%:10,87-13,03; 320 casos de PIG, com prevalência de 9,22%, IC95%:8,30-10,23 e 50 casos de óbito fetal, cuja prevalência foi de 1,44%, IC95%:1,09-1,89. Para as RP no grupo PE total observamos 97 casos de prematuros, com RP de 0,90, IC95%:0,79-1,01; 51 casos de PIG com RP de 1,16, IC95%:1,00-1,32 e 2 casos de óbito fetal com RP de 7,46, IC95%:5,26-9,65. Na PE<37 foram 27 casos de PIG, com RP de 1,42, IC95%:1,06-1,79 e 2 casos de óbito fetal, com RP de 2,62, IC95%:1,63-3,69. No grupo PE> 37 foram 24 casos de PIG, com RP de 1,09,

IC95%:0,91-1,27 e nenhum caso de óbito fetal. Calculamos a prevalência da PE de acordo com o local aonde foi realizado o PN. 1532 fizeram PN na instituição e 1936 fizeram em outro local e/ou não realizaram PN. Dos 373 casos de PE identificados, 226 realizaram PN na ME/UFRJ e 147 em outras unidades ou não fizeram PN. CONCLUSÕES: a prevalência da PE teve associação significativa com RN PIG, principalmente a PE prematura. Não houve associação entre PE total e a prematuridade e em relação ao óbito fetal, houve 2 casos relacionados a PE prematura, com significância estatística. Foi encontrado maior número de gestantes com diagnóstico de PE naquelas que realizaram PN na ME/UFRJ. A prescrição de aspirina para profilaxia da PE baseada somente em fatores de risco clínico não parece ser eficaz, promovendo a revisão e atualização do protocolo de rastreio e profilaxia da PE na ME/UFRJ.

**Palavras-chaves:** Pré-eclâmpsia. Aspirina. Recém-Nascido Prematuro. Morte fetal. Retardo do crescimento fetal.

## **ABSTRACT**

Pre-eclampsia (PE) is related to high morbidity and mortality rates around the world and as a result, several prevention strategies have been assessed. Low aspirin doses promote reduced PE risk in high-risk women. OBJECTIVES: 1) To evaluate the effect of implementing the PE prophylaxis protocol and its perinatal repercussions with the use of low aspirin doses (100mg/day) in pregnant women assisted at the Federal University of Rio de Janeiro Maternity School (ME/UFRJ), 2) Describe the prevalence of PE and its main complications in the 2015/2016 biennium at the ME/UFRJ after the implementation of the protocol that recommends the use of aspirin for high-risk patients, 3) Compare the prevalence of PE in pregnant women in the 2015/2016 biennium, according to where prenatal care (PN) was performed and 4) Update the ME/UFRJ PE screening and prophylaxis protocol. METHODOLOGY: We calculated the prevalence of total PE according to gestational age (GA), as well as the prevalence ratio (PR) between prematurity and PE, among newborns (NBs) small for gestational age (SGA) and PE and between fetal death and PE and compared the prevalence of PE according to the location where PN was performed. RESULTS: The final sample consisted of 3468 cases, totalling 373 PE, with a prevalence of 10.75%, 95% CI: 9.76-11.83; PE <34 at 0.89%, 95% CI: 0.62-1.26; PE <37 at 2.79%, 95% CI: 2.29-3.40 and PE > 37 at 7.95%, 95% CI: 7.10-8.90. A total of 413 prematurity cases were obtained, at a prevalence of 11.9%, 95% CI: 10.87-13.03; 320 SGA cases, at a prevalence of 9.22%, 95% CI: 8.30-10.23 and 50 fetal death cases, whose prevalence was 1.44%, 95% CI: 1.09-1.89. For PR in the total PE group, 97 cases of premature infants were detected, at a PR of 0.90, 95% CI: 0.79-1.01; 51 SGA cases at a PR of 1.16, 95% CI: 1.00-1.32 and two fetal death cases at PR of 7.46, 95% CI: 5.26-9.65. Concerning PE <37, 27 SGA cases were observed, with a PR of 1.42, 95% CI: 1.06-1.79 and two fetal death cases, with a PR of 2.62, 95% CI: 1.63-3, 69. In the PE group > 37, 24 SGA cases with a PR of 1.09, 95% CI: 0.91-1.27 and no fetal death cases were observed. We calculated the prevalence of PE according to the location where the PN was performed. A total of 1532 PN were performed at the institution and 1936, either elsewhere and/or did not perform PN. Of the 373 identified PE cases, 226 underwent NP at the ME/UFRJ and 147 at other units or did not undergo NP. CONCLUSIONS: the prevalence of PE was

significantly associated with SGA newborns, especially premature PE. No association between total PE and prematurity was noted, and concerning fetal death, two cases were related to premature PE, with statistical significance. A higher number of pregnant women presenting a PE diagnosis was found among those who underwent NP at the ME/UFRJ. Prescribing aspirin for PE prophylaxis based only on clinical risk factors does not appear to be effective, promoting the review and updating of the PE screening and prophylaxis protocol performed at the ME/UFRJ.

**Keywords:** Pre-eclampsia. Aspirin. Infant. Premature. Fetal death. Fetal growth restriction.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> – Quadro organizacional do Objetivo específico 1	23
<b>Quadro 2</b> – Quadro organizacional do Objetivo específico 2	25
<b>Quadro 3</b> – Quadro organizacional do Objetivo específico 3	27
<b>Figura 1</b> – Fluxograma: amostra e desfechos	29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Apresentação e classificação das variáveis do estudo	22
<b>Tabela 2</b> - Prevalência de resultados estudados	30
<b>Tabela 3</b> - Associação entre pré-eclâmpsia e desfechos perinatais	31
<b>Tabela 4</b> - Características da amostra de acordo com o local de realização do pré-natal.....	31
<b>Tabela 5</b> - Número de casos de pré-eclâmpsia x Local de realização do pré-natal	32

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS - ácido acetilsalicílico

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

CIR - crescimento intrauterino restrito

CLASP - *Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy*

DM - diabetes mellitus

DUM - data da última menstruação

EUA - Estados Unidos da América

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FIV - fertilização *in vitro*

FMF - *Fetal Medicine Foundation*

HAC- hipertensão arterial crônica

IC - intervalo de confiança

IG - idade gestacional

IMC - índice de massa corpórea

ISSHP - Sociedade Internacional de Estudo de Hipertensão na Gestação

LES - lúpus eritematoso sistêmico

ME/UFRJ - Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*

OMS - Organização Mundial de Saúde

P – prevalência

PA - pressão arterial

PAM - pressão arterial média

PAD - pressão arterial diastólica

PAPP-A - proteína plasmática A associada à gravidez

PAS - pressão arterial sistólica

PE - pré-eclâmpsia

PE<34 - pré-eclâmpsia precoce

PE<37- pré-eclâmpsia prematura

PE>37- pré-eclâmpsia tardia

PIG - pequeno para a idade gestacional

PLGF - fator de crescimento placentário

PIUt - índice de pulsatilidade da artéria uterina

PN - pré-natal

REUNI-RJ - central unificada de regulação

RN - recém nascido

RP - razão das prevalências

SAF - síndrome anticorpo antifosfolípido

SISREG - sistema nacional de regulação

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

*USPSTF - United States Preventive Services Task Force*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	6
<b>1.1 Objetivos</b>	8
1.1.1 Objetivo Geral	8
1.1.2 Objetivos Específicos	8
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	9
<b>2.1 Definição de pré-eclâmpsia</b>	9
<b>2.2 Etiopatogenia</b>	10
<b>2.3 Fatores de risco</b>	11
<b>2.4 Principais complicações perinatais</b>	12
<b>2.5 Predição da pré-eclâmpsia</b>	13
<b>2.6 Prevenção da pré-eclâmpsia</b>	15
<b>3 METODOLOGIA</b>	19
<b>3.1 Tipo de estudo</b>	19
<b>3.2 Local de estudo</b>	19
3.2.1 Caracterização do local de estudo	19
<b>3.3 População estudada</b>	20
<b>3.4 Critérios de inclusão</b>	20
<b>3.5 Descrição das variáveis</b>	20
<b>3.6 Garantia e controle da qualidade dos dados</b>	22
<b>3.7 Processamento e análise de dados</b>	22
<b>3.8 Considerações éticas</b>	28
<b>3.9 Riscos e Benefícios</b>	28
<b>4 RESULTADOS</b>	29
<b>5 DISCUSSÃO</b>	33
<b>6 CONCLUSÕES</b>	45
<b>REFERÊNCIAS</b>	46
<b>ANEXO A: Parecer do comitê de ética e pesquisa</b>	55
<b>ANEXO B: Parecer do comitê de ética e pesquisa</b>	58
<b>APÊNDICE A: Projeto aplicativo</b>	62

## 1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é doença específica da gravidez definida pela presença da hipertensão arterial, com ou sem proteinúria, após a 20ª semana de gestação em mulheres previamente normotensas (MOL *et al.*, 2016). É responsável por mais de 50 mil mortes maternas no mundo anualmente (MONE *et al.*, 2016). Nos Estados Unidos da América (EUA) 12% das mortes maternas são diretamente atribuídas à PE e à eclâmpsia, enquanto que na América Latina e no Caribe, as desordens hipertensivas são responsáveis por aproximadamente 26% dos casos de mortes maternas (ACOG, 2019). Complicações da PE contribuem para aproximadamente uma em cada dez mortes relacionadas à gestação atribuídas à anestesia, cardiomiopatia e ao descolamento de placenta. A morbidade é mais comum que a mortalidade e os pesquisadores estimam que mais de um terço da morbidade severa é relacionadas à PE (HENDERSON *et al.*, 2014; GILLON *et al.*, 2014; POON *et al.*, 2014).

A prevalência da PE é estimada em 3-5% das gestações (BUJOLD *et al.*, 2010; MOL *et al.*, 2016). Alguns estudos identificam valores menores de 2,8% dependendo dos critérios estipulados (BUJOLD, 2015; LEFREVE; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2014). Em países em desenvolvimento, a prevalência de PE pode chegar a 8% (ROBERGE *et al.*, 2016). No Brasil, através de uma revisão sistemática, foi identificada incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclâmpsia (ABALOS *et al.*, 2013). Outro estudo brasileiro descreveu a prevalência de eclâmpsia em 0,2% em áreas desenvolvidas, com mortalidade materna em torno de 0,8%, enquanto em áreas menos favorecidas, a prevalência foi de 8,1% e taxa de mortalidade de 22% (GIORDANO *et al.*, 2014).

Na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ), em estudo que analisou pacientes admitidas na instituição, nos anos de 2011 e 2012, Rezende *et al.* (2016), encontraram prevalência da PE de 6,74%. Neste estudo também foi encontrada associação significativa da PE com prematuridade, recém nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e óbito fetal.

Em 2014, a Sociedade Internacional de Estudo de Hipertensão na Gestação (ISSHP) revisou a classificação dos distúrbios hipertensivos na gestação em

hipertensão arterial crônica (HAC), hipertensão gestacional, PE com ou sem hipertensão crônica sobreposta e hipertensão do jaleco branco (TRANQUILLI *et al.*, 2014).

O Instituto Nacional para Excelência em Saúde e Cuidado (NICE) publicou em Agosto de 2010, no *Royal College of Obstetrician and Gynaecologists*, as recomendações sobre o manejo das desordens hipertensivas na gestação. Dentre as muitas orientações encontra-se o uso de baixas doses (75mg/dia) de aspirina para mulheres com pelo menos um fator de alto risco para PE ou 2 fatores de risco moderados. A ME/UFRJ, baseada nesses critérios e pelos critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2011, recomenda a profilaxia de PE com aspirina desde 2013 para as pacientes com os seguintes fatores de alto risco: HAC, história de doença hipertensiva durante gestação anterior, diabetes mellitus (DM) tipo 1 ou tipo 2, doença renal crônica, doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAF). Pacientes que apresentem mais de um dos fatores de risco moderado para o desenvolvimento de PE, também devem utilizar a aspirina como profilaxia: primigestas, idade materna maior ou igual a 40 anos, intervalo entre as gestações superior a 10 anos, índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 35kg/m<sup>2</sup> na primeira consulta, história familiar de PE e gestação múltipla (BORNIA; COSTA JÚNIOR; AMIM JUNIOR, 2013).

Mais recentemente, em Janeiro de 2019, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) reforça a recomendação do uso de baixas doses (81mg/dia) de aspirina em mulheres de alto risco para o desenvolvimento da PE, iniciada antes de 16 semanas e mantida até o parto (ACOG, 2019).

A revisão sistemática e meta-análise publicadas em 2016 por Roberge e colaboradores tiveram, por objetivo, demonstrar que a aspirina está associada à redução significativa da prevalência da PE, principalmente dos quadros severos, e de crescimento intrauterino restrito (CIR). A revisão incluiu 5.130 participantes de 21 estudos, com gestantes com 16 semanas ou menos de gravidez. A dose de aspirina variou entre 50 e 150 mg por dia. A conclusão foi que a aspirina tem um efeito dose-dependente na prevenção da PE, da PE severa e do CIR em mulheres consideradas de alto risco e que deve ser iniciada antes ou com 16 semanas de gestação.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito da implementação do protocolo de profilaxia da PE e de suas repercussões perinatais com uso da aspirina em baixas doses (100mg/dia) nas gestantes assistidas na ME/UFRJ.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

1- Descrever a prevalência da PE e de suas principais complicações perinatais no biênio 2015/2016, na ME/UFRJ, após a implementação do protocolo assistencial de profilaxia que recomenda o uso da aspirina em baixas doses para pacientes classificadas como alto risco.

2- Comparar a prevalência da PE nas gestantes no biênio 2015/2016, de acordo com o local onde foi realizado o pré-natal (PN).

3- Atualizar o protocolo de rastreio e profilaxia da PE da ME/UFRJ de acordo com os resultados encontrados nos objetivos específicos 1 e 2.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Definição de pré-eclâmpsia

A hipertensão gestacional é definida como pressão sistólica maior que 140mmHg ou pressão diastólica maior que 90 mmHg em duas ocasiões com diferença de 4 horas entre as mensurações, após a 20<sup>a</sup> semana de gestação em mulheres previamente normotensas. Considera-se proteinúria a eliminação de 300mg de proteína ou mais na urina em 24 horas e ela pode ou não estar presente para o diagnóstico de PE, associada às disfunções orgânicas maternas (ACOG, 2019). São muitas as classificações descritas para a síndrome hipertensiva, que pode ser caracterizada por HAC, hipertensão gestacional, PE com ou sem hipertensão crônica sobreposta e hipertensão do jaleco branco (TRANQUILLI *et al.*, 2014).

As atuais definições de PE pela ISSHP estabelecidas em 2014 incluem a hipertensão arterial com ou sem proteinúria e a presença de disfunções orgânicas maternas, como insuficiência renal (concentração sérica de creatinina maior que 1,1mg/dl ou o dobro da concentração sérica, sem outra doença renal), disfunção hepática (valores séricos das transaminases elevados em pelo menos duas vezes), complicações neurológicas (eclâmpsia, acidente vascular encefálico, alterações no *status* mental, cefaléias severas acompanhadas de hiperreflexia e escotomas persistentes), hematológicas (trombocitopenia) e disfunção uteroplacentária representada pelo crescimento intrauterino restrito (CIR) (TRANQUILLI *et al.*, 2014).

## 2.2 Etiopatogenia

A etiopatogenia da PE não é completamente compreendida. A doença é causada pela presença da placenta ou pela resposta materna à placentação. Dentre as hipóteses etiológicas estão a invasão trofoblástica anormal dos vasos uterinos; a intolerância imunológica entre os tecidos maternos e feto-placentário; má-adaptação às alterações cardiovasculares ou inflamatórias da gravidez e anormalidades genéticas (DEKKER; SIBAI, 2001; ROBERGE *et al.*, 2016b).

A PE é considerada uma doença em dois estágios. O primeiro é a invasão superficial da decídua pelo citotrofoblasto extravilositário, provocando placentação defeituosa e conseqüentemente hipóxia placentária. Este processo, por sua vez, promove a liberação de radicais livres de oxigênio na circulação materna e que causam a disfunção endotelial sistêmica. Justamente no segundo estágio da doença o alvo é a célula endotelial. A disfunção endotelial é responsável pela perfusão reduzida dos órgãos. O fator placentário que age na disfunção endotelial é atribuído às citocinas, ao estresse oxidativo e aos fatores anti-angiogênicos presentes na circulação materna (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

Muitos fatores placentários são vistos na circulação materna durante gestações saudáveis e que estão em níveis aumentados na PE. Estão incluídas as citocinas, hormônio liberador de corticotropina, espécies de radicais livres e activina A (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005), todos capazes de estimular uma resposta inflamatória materna.

A disfunção endotelial causa diminuição na produção e ativação das prostaciclina vasodilatadoras, principalmente a prostaciclina e o óxido nítrico. A relação aumentada do tromboxano A<sub>2</sub> com a prostaciclina poderia ainda reduzir o fluxo sanguíneo uteroplacentário, com trombozes nas artérias espiraladas e infarto placentário (CORREA *et al.*, 2016).

### 2.3 Fatores de risco

A doença tende a ter um curso mais brando em mulheres saudáveis e nulíparas, ao contrário do que ocorre com mulheres com HAC, história prévia de PE, DM pré-gestacional, trombofilias, doença renal crônica, doenças autoimunes como LES e SAF. Estes são fatores considerados de alto risco. Os fatores de risco moderado incluem nuligestas, idade maior ou igual 40 anos, intervalo entre as gestações de mais de 10 anos, IMC maior ou igual a 35kg/m<sup>2</sup>, síndrome do ovário policístico, história familiar de PE e gestação múltipla (BARTSCH *et al.*, 2016; SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). Entretanto não há consenso na literatura sobre os critérios que conferem alto risco. Para o *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* os critérios para o alto risco incluem um ou mais dos seguintes fatores: gestação prévia complicada por PE, especialmente as de início precoce e com desfechos adversos, gestações múltiplas, HAC, DM tipo I e II, doença renal, doenças autoimunes como LES e SAF (WERNER *et al.*, 2015).

Os critérios considerados moderados pela *USPSTF* são nuliparidade, obesidade com IMC maior que 30kg/m<sup>2</sup>, história familiar de mãe ou irmã com PE, idade maior ou igual a 35 anos, características sociodemográficas (raça negra, baixo nível socioeconômico) e fatores de risco pessoal (história de baixo peso ao nascer ou pequeno para a idade gestacional), anormalidades em gestação prévia e mais de 10 anos de intervalo entre as gestações. Para a OMS, os critérios incluem obesidade, HAC, DM, nuliparidade, gravidez na adolescência e condições que conduzem à hiperplacentação (WHO, 2011). Os protocolos assistenciais da ME/UFRJ indicam a profilaxia com aspirina, em baixas doses (100mg/dia), desde o final do ano de 2013, para a prevenção de PE nas gestantes portadoras de quaisquer das seguintes condições consideradas de alto risco: HAC, história de doença hipertensiva durante gestação anterior, DM tipo 1 ou tipo 2, doença renal crônica, doenças autoimunes, tais como LES ou SAF. Pacientes que apresentem mais de um dos fatores de risco a seguir são consideradas como portadoras de risco moderado para o desenvolvimento de PE e também devem utilizar a aspirina como profilaxia: primigestas, idade materna maior ou igual a 40 anos, intervalo entre as gestações superior a 10 anos, IMC maior ou igual a 35kg/m<sup>2</sup> na primeira consulta, história familiar de PE e gestação múltipla (BORNIA; COSTA JÚNIOR; AMIM

JUNIOR, 2013). Portanto, faz - se necessária a análise do impacto desta medida na prevalência da PE na população atendida

É fundamental que, no início do pré-natal (PN), sejam identificados os fatores de risco para o desenvolvimento da PE (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017) para que as gestantes possam ser referenciadas para unidades de saúde aptas à assistência de alto risco.

## **2.4 Principais complicações perinatais da PE**

Quando a PE é severa e precoce aumenta o risco de recém-nascido (RN) de baixo peso ao nascimento, prematuridade e óbito fetal (ODEGARD *et al.*, 2000). O RN de baixo peso ao nascer é caracterizado pelo peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Muitos casos de RN de baixo peso ao nascer são resultado de CIR que está presente em diversas condições associadas à gravidez, com mecanismos diferentes de desenvolvimento.

As principais causas de óbito perinatal são parto prematuro, anormalidades fetais e placentação anômala relacionada à PE e ao CIR (BUJOLD *et al.*, 2014). Uma meta-análise publicada por Roberge e colaboradores em 2013 demonstra que baixas doses de aspirina iniciadas até 16 semanas de gravidez promovem diminuição significativa da mortalidade perinatal, uma vez que há redução dos casos de PE, partos prematuros e CIR. A PE está relacionada à 15% dos partos prematuros nos EUA e é a principal causa de indicação de interrupção prematura iatrogênica da gravidez. A mortalidade perinatal é duas vezes maior nas gestações afetadas pela PE (LEFREVE; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE , 2014).

A PE aumenta em quatro vezes o risco de CIR e promove prejuízos à saúde fetal a curto e longo prazos. Aqueles afetados pelo CIR têm maior risco de desenvolver no futuro obesidade, doenças cardiovasculares, HAC e DM (BUJOLD *et al.*, 2010). A origem do desenvolvimento da PE e do CIR ainda é desconhecida, mas em ambas as situações existe um defeito na placentação, com inadequada perfusão uteroplacentária e isquemia. Conseqüentemente, há a presença de disfunção endotelial, com ativação do sistema de coagulação e agregação

plaquetária. O CIR está associado com morbidade perinatal e taxa de mortalidade de quatro a oito vezes maior. Afeta em torno de 3 a 10% das gestações (ALBERRY *et al.*, 2007).

A prematuridade está diretamente correlacionada com a PE precoce e severa. Dentre suas complicações estão dificuldades respiratórias, apnéia, icterícia, kernicterus, dificuldades na amamentação, hipoglicemia, convulsões, leucomalácia periventricular e hospitalização prolongada (DULEY *et al.*, 2019).

A PE causa mais de 76.000 mortes maternas e mais de 500.000 óbitos perinatais a cada ano nos EUA (KUKLINA *et al.*, 2009). Dentre as complicações graves estão a eclâmpsia, a síndrome HELLP (hemólise, aumento das enzimas hepáticas e diminuição das plaquetas), o infarto agudo do miocárdio e a coagulação intravascular disseminada, todas associadas com alto risco de morte materna. A administração da aspirina para prevenção da PE precoce está estabelecida, porém o mesmo não ocorre com a PE a termo. São necessários métodos mais eficientes para prevenção e predição da PE nestes casos, pois são condições mais frequentes e que impactam no sistema de saúde.

## 2.5 Predição da PE

A *Fetal Medicine Foundation (FMF)* desenvolveu algoritmo de predição da PE, atualizado periodicamente, através da identificação dos fatores de risco maternos, medida da pressão arterial média (PAM), da média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas (PIUt), e das dosagens no sangue materno da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) e do fator de crescimento placentário (PLGF) (AKOLEKAR *et al.*, 2011).

O rastreio pela história patológica progressiva e obstétrica inclui a pesquisa de idade materna avançada acima de 35 anos, aumento do peso corporal, raça oriunda de afro-caribenhos e sul-asiáticos, gestação prévia com PE, concepção por fertilização *in vitro* (FIV), história prévia de HAC, DM, LES ou SAF.

Muitos marcadores bioquímicos foram propostos pra predizer quais mulheres são mais propensas a desenvolver PE. Esses marcadores foram escolhidos baseados em anormalidades fisiopatológicas específicas que foram

associadas à PE, ou seja, disfunção placentária, ativação endotelial e da coagulação, inflamação sistêmica. A concentração materna desses biomarcadores foi relatada como aumentada ou reduzida na fase inicial das gestações, antes do desenvolvimento da PE. Tanto a PAPP-A quanto o PLGF estão relacionados com a predição precoce da PE. Baixas concentrações do PAPP-A são associadas com alta incidência de PE, assim como a baixa produção placentária de PLGF também está correlacionada com o desenvolvimento da doença (POON; NICOLAIDES, 2014).

Os marcadores biofísicos incluem a pressão arterial média (PAM) e o índice de pulsatilidade da artéria uterina (PIUt). A hipertensão arterial é consequência da vasoconstrição e do aumento da resistência vascular periférica. Na prática clínica, a adequada aferição da pressão arterial (PA) de forma não invasiva depende de um aparelho calibrado e de um operador habilitado para que os resultados sejam confiáveis. Para o cálculo correto da PAM, a paciente deve estar sentada, com o dorso apoiado e as pernas descruzadas. Duas medidas da PA devem ser feitas em cada braço, que devem estar apoiados e posicionados na altura da área cardíaca. Quatro aferições são feitas para o cálculo da PAM (POON; NICOLAIDES, 2014).

Estudo realizado no *King's College Hospital* em 2009 avaliou as desordens hipertensivas na gestação e o rastreamento pelo doppler das artérias uterinas entre 11 e 13 semanas de gravidez. Os resultados confirmaram que os PIUts medidos nesse período são maiores em gestações que subsequentemente desenvolveram PE, principalmente a forma precoce da desordem hipertensiva (POON *et al.*, 2009).

Em 2011, Akolekar *et al.*, publicaram modelo de predição da PE precoce, intermediária e tardia, por meio de fatores da história materna, marcadores bioquímicos e biofísicos mensurados entre 11 e 13 semanas de gestação. A subdivisão da PE precoce, intermediária e tardia é feita de acordo com a ocorrência de partos antes de 34 semanas, entre 34-37 semanas e após 37 semanas respectivamente. O risco da PE aumenta de acordo com o peso materno e diminui com a estatura. O risco é maior em mulheres de origem africanas e do Sul da Ásia do que em mulheres caucasianas. O risco também aumenta naquelas que engravidaram após o uso de indutores da ovulação, que têm história pessoal ou familiar de PE e nas portadoras de HAC e DM. De acordo com Akolekar *et al.* (2011), a combinação de características maternas com os marcadores bioquímicos e biofísicos medidos entre 11 e 13 semanas de gestação, identificam em torno de 90, 80, 60% das gestantes que desenvolverão subsequentemente PE precoce,

intermediária e tardia, com uma taxa de falso positivo de 5%. A estimativa precoce do risco de PE melhora o desfecho da gravidez ao modificar a assistência pré-natal e permitir que intervenções terapêuticas sejam feitas, como a administração de baixas doses de aspirina antes de 16 semanas de gestação.

A PE pode ser considerada uma entidade fisiopatológica única, com variados espectros de severidade e o rastreio precoce é importante porque permite identificar o grupo de alto risco. O algoritmo de detecção da PE que inclui fatores maternos, marcadores biofísicos e bioquímicos é capaz de detectar mais de 95% dos casos. (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

## 2.6 Prevenção da PE

Diferentes estratégias para prevenir a PE foram investigadas em estudos controlados e randomizados, mas nenhuma é totalmente efetiva. Um diagnóstico precoce da PE visa a possibilidade de pôr em prática medidas para prevenir o curso severo da doença e suas sequelas, como as convulsões da eclâmpsia ou a falência de múltiplos órgãos.

A PE é usualmente diagnosticada pela presença da hipertensão arterial associada à proteinúria. A hipertensão é classificada como severa quando a pressão arterial sistólica (PAS) é maior ou igual a 160mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) é maior ou igual a 110mmHg.

Dentre as diversas estratégias de intervenção para prevenção da PE está a administração de baixas doses (60-150mg) de aspirina. Pesquisas nessa área cresceram exponencialmente nas últimas três décadas, com o primeiro estudo randomizado e controlado publicado em 1985 (BEAUFILS *et al.*, 1985). A primeira meta-análise com uso da aspirina na gestação foi em 1991, com seis pequenos estudos e com o uso da aspirina no segundo e terceiro trimestres da gestação. Houve uma redução significativa no risco de hipertensão induzida pela gestação, no CIR e nos partos cesáreos (IMPERIALE; PETRULIS, 1991). Porém, é preciso considerar que foram estudos que analisaram número reduzido de casos e que utilizaram a droga no segundo trimestre da gravidez.

Muitos achados contraditórios são identificados entre grandes estudos e revisões sistemáticas. Como exemplo há o Estudo Colaborativo de Baixa Dose de

Aspirina na Gestação (CLASP), de 1994, um estudo randomizado e controlado, que recrutou 9356 gestantes, com uma incidência de PE de 7,6% no grupo controle e 6,7% no grupo da aspirina. Houve uma redução de 12%, não significativa, na ocorrência de PE. Como a PE é um problema de saúde pública mundial, muitas nações se empenham em demonstrar medidas preventivas efetivas. Nos EUA em cada sete partos prematuros ocorre pela PE e uma em cada dez mortes maternas está diretamente relacionada à PE e à eclâmpsia. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda, como nível A de evidência, baixas doses de aspirina (81mg/dia) para as gestantes com fatores de risco alto ou mais de um moderado para PE, entre 12-28 semanas de gestação e preferencialmente antes de 16 semanas, mantendo até o parto (ACOG, 2019). O USPSTF indica a aspirina em dose baixa para todas as mulheres com alto risco para PE ou com dois ou mais fatores de risco moderados. Concluiu-se que a administração universal para essas pacientes é custo-efetivo e reduz de forma significativa os casos de PE e de partos prematuros (HENDERSON *et al.*, 2014).

Roberge *et al.* (2013) analisaram a efetividade da aspirina quando administrada precocemente ( $\leq 16$  semanas) e tardiamente ( $\geq 16$  semanas) na redução do risco de morte perinatal e de outros efeitos adversos na gestação, incluindo a PE. Os resultados mostraram que a administração precoce da aspirina ( $\leq 16$  semanas) reduzia significativamente a morte perinatal, quadros de PE severa e CIR (VILLA *et al.*, 2012; BUJOLD *et al.*, 2010). A meta-análise mostrou que a aspirina reduzia consideravelmente o risco de PE e de parto prematuro quando administrada antes ou depois de 16 semanas, mas com um benefício maior se usada antes de 16 semanas. É importante considerar que todos estudaram número reduzido de casos e portanto com maior chance de superestimar os efeitos da profilaxia.

Os principais conflitos encontrados nos estudos são a seleção de quais pacientes serão mais beneficiadas, quando a terapia deve ser iniciada e qual a dose adequada da medicação que deve ser administrada. Muitos estudos randomizados focados na prevenção da PE com uso de aspirina consideraram o vasoespasmo e as anormalidades na coagulação presentes na PE como justificativa para a administração da medicação. Há um desequilíbrio na produção de tromboxano A2 e prostaciclina. O tratamento com baixas doses de aspirina visa inibir a biossíntese de tromboxano A2 (vasoconstrictor e agregador plaquetário) com mínimo efeito na

produção de prostaciclina (efeito relaxante) (VILLA *et al.*, 2012). A aspirina também inibe a agregação plaquetária.

Diferentes estudos mostraram eficácia com doses baixas de aspirina em mulheres com alto risco para o desenvolvimento da PE (LEFEVRE; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2014; BUJOLD *et al.*, 2014; ROBERGE *et al.*, 2012a). A OMS recomenda que baixas doses (75 mg) de aspirina sejam administradas para a prevenção de PE em mulheres de alto risco e devem ser iniciadas entre 12 e 20 semanas de gestação (WHO, 2011). O *NICE* orienta que mulheres de alto risco e aquelas com mais de um fator de risco moderado tomem 75 mg de aspirina por dia, a partir de 12 semanas de gravidez até o parto (*NICE*, 2010). A mesma recomendação é feita pela Associação Americana do Coração e pela Associação Americana de Acidente Vascular Encefálico (BUSHNELL *et al.*, 2014). O *ASPRE*<sup>1</sup> *TRIAL*, um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, europeu, avaliou a eficácia do uso da aspirina na dosagem de 150 mg/dia na redução da PE prematura em gestantes de alto risco identificadas pelo modelo preditivo da *FMF*. Os resultados apresentados demonstraram redução do risco de desenvolvimento da PE precoce em 62% dos casos, com a aspirina administrada antes de 14 semanas de gestação. Entretanto, não houve redução na incidência de outras complicações, assim como não houve diminuição de efeitos adversos para o feto e nem para o neonato.

Com a ampliação das indicações de uso da aspirina na gravidez há um aumento do risco de iatrogenia para mãe e para o feto. A aspirina atravessa a barreira placentária, alterando o balanço entre o tromboxano A<sub>2</sub> e a prostaglandina I<sub>2</sub> e a agregação plaquetária no feto. Portanto, a aspirina pode causar efeitos hematológicos no feto via circulação uteroplacentária (ATALLAH *et al.*, 2017). Quanto a teratogenicidade, não há descrição com o uso de aspirina em baixas dosagens, assim como influência no peso fetal ao nascimento e nem no tempo de duração da gestação. Em relação aos efeitos maternos são descritos desconforto gastrointestinal, entretanto não há aumento no risco de sangramento e nem de descolamento prematuro de placenta (BUJOLD *et al.*, 2010).

A suplementação de cálcio como prevenção da PE é recomendada pela OMS, na dose de 1,5g-2g/dia, via oral, para pacientes com fatores de risco para PE e baixa ingestão de cálcio (WHO, 2016). A revisão da Cochrane de 2018 sobre a

---

<sup>1</sup>Combined Multi-Marker Screening and Randomised Patient Treatment with Aspirin for Evidence Based Pre-eclampsia Prevention (THE FETAL MEDICINE FOUNDATION, 2016).

administração de cálcio durante a gestação para prevenção das desordens hipertensivas, também ratifica a ingestão de, no mínimo, 1g de cálcio por dia para prevenção de PE em mulheres com baixa ingestão (HOFMEYR *et al.*, 2018).

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico.

#### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado na ME/UFRJ.

##### **3.2.1 Caracterização do local de estudo**

A ME/UFRJ é instituição de ensino, certificada pelos Ministérios da Saúde e da Educação (Portaria Interministerial Número 285, de 24 de Março de 2015) localizada na cidade do Rio de Janeiro no Sudeste do Brasil. É vinculada à Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e recebe alunos de graduação e pós-graduação das faculdades da área da saúde. É unidade de referência da área programática (AP) 2.1 do município do Rio de Janeiro; atende à demanda de forma espontânea e referenciada. Realiza atendimento de PN de baixo e alto risco que inclui as consultas médicas e da equipe multiprofissional, todos os exames de ultrassonografia e/ou dopplerfluxometria necessários, além dos exames laboratoriais. Dentre os ambulatórios especializados estão os de assistência à gestantes com DM, obesidade, HAC, adolescentes, gestação gemelar e molar.

### 3.3 População estudada

Tratou-se de amostra de conveniência, que incluiu todas as gestantes admitidas para parto na ME/UFRJ (Sudeste do Brasil), no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2016. Além disso, também foram admitidas gestantes provenientes da rede privada ou mesmo que não realizaram PN.

### 3.4 Critérios de inclusão

Gestantes admitidas para parto na ME/UFRJ, com idade gestacional (IG) maior que 22 semanas e gestações únicas, no momento do parto.

### 3.5 Descrição das variáveis:

Foram consideradas como variáveis os desfechos estudados apresentados a seguir:

- **Pré-eclâmpsia (PE):** pressão sistólica maior que 140mmHg e/ou pressão diastólica maior que 90 mmHg em duas ocasiões, com intervalo de 4 horas entre as mensurações, a partir da 20<sup>a</sup> semana de gestação, em mulheres previamente normotensas, acompanhadas de uma ou mais alterações como proteinúria( $\geq 300\text{mg}/24\text{horas}$ ), disfunções orgânicas como hepática, neurológica, renal e pulmonar (ACOG, 2019). A PE é subclassificada em:
  - **PE < 34 sem (PE<34) ou PE precoce :** PE com parto antes de 34 semanas de IG (ROLNIK *et al.*, 2017).
  - **PE < 37 sem (PE<37) ou PE prematura:** PE com parto antes de 37 semanas de IG (ROLNIK *et al.*, 2017).
  - **PE  $\geq 37$  sem (PE>37) ou PE tardia:** PE com parto após 37 semanas de IG (ROLNIK *et al.*, 2017).

- **Prematuridade:** partos ocorridos antes de 37 semanas (WHO, 2015).
- **Baixo peso ao nascer:** RN com peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a IG, segundo INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (VILLAR *et al.*, 2014; 2016).
- **Óbito fetal:** fetos com peso maior ou igual a 500g e/ou IG maior ou igual a 22 semanas, também chamados de natimortos (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017; WHO, 2010).

Os casos que desenvolveram PE foram classificados de acordo com a IG que determinou a interrupção da gestação (AKOLEKAR *et al.*, 2013; O’GORMAN *et al.*, 2016b). A IG do parto foi calculada pela data da última menstruação (DUM) e pela ultrassonografia mais precoce apresentada pela paciente na internação. O instrumento de informação utilizado para coleta dos dados foi a ficha de internação na admissão da instituição.

As seguintes variáveis foram apresentadas como caracterização da amostra:

- **Idade materna:** calculada pela diferença em anos entre a data do parto e a data de nascimento apresentada pelo documento de identificação da paciente no registro de internação.
- **Paridade:** número de partos anteriores referidos pela paciente e descrito no boletim de atendimento. Se for igual a zero, a paciente será classificada como nulípara.
- **Local de pré-natal:** verificação no prontuário se o PN foi realizado na ME/UFRJ (sim ou não).

As variáveis do estudo foram listadas e classificadas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Apresentação e classificação das variáveis do estudo

PE<34 semanas	Categórica dicotômica
PE<37semanas	Categórica dicotômica
PE ≥37 semanas	Categórica dicotômica
Prematuridade	Categórica dicotômica
Baixo peso ao nascer	Categórica dicotômica
Óbito Fetal	Categórica dicotômica
Idade materna em anos	Numérica contínua
Paridade	Numérica discreta
Nulípara	Categórica nominal
Local de Pré-Natal	Categórica dicotômica

Fonte: Elaboração da autora, 2020

PE:pré-eclâmpsia

### 3.6 Garantia e Controle da Qualidade dos dados

Para garantir a qualidade dos dados, a coleta foi realizada com informações obtidas nos prontuários das pacientes. Caso houvesse inconsistência dos dados em relação aos valores das proteinúrias, estes foram confirmados diretamente com o laboratório da instituição. Importante ressaltar que muitas pacientes foram submetidas a internação clínica, o que permite uma exata classificação das síndromes hipertensivas na gestação.

### 3.7 Processamento e Análise dos dados

As informações e os desfechos dos casos foram verificados nos prontuários, digitados e armazenados em planilha EXCEL. Após a conclusão da coleta, os dados foram transferidos para banco de dados e analisados pelo programa STATA versão

13.0 (StataCorp, CollegeStation, TX,USA) de modo a cumprir os objetivos propostos nos quadros abaixo:

**Quadro 1:** Quadro organizacional do Objetivo específico 1

<b>Objetivo Específico 1</b>	Descrição da prevalência da PE e de suas principais complicações no biênio 2015/2016, na ME/UFRJ, após a implementação do protocolo assistencial de profilaxia que recomenda o uso da aspirina em baixas doses para pacientes classificadas como alto risco.
<b>Amostra</b>	Gestantes que tiveram parto na ME/UFRJ no biênio 2015/2016
<b>Tipo de dado</b>	Secundário
<b>Técnica de coleta de dados</b>	Verificação dos dados nos prontuários
<b>Forma de análise</b>	Quantitativa
<b>Etapas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificação dos casos de PE nas pacientes internadas no biênio 2015/2016.</li> <li>2. Descrição das características das amostras de acordo com a paridade e idade materna</li> <li>3. Comparação da idade e paridade conforme a ocorrência de PE.</li> <li>4. Estratificação dos nascimentos segundo a IG.</li> <li>5. Classificação dos pesos dos RN segundo IG.</li> <li>6. Verificação dos casos de óbito fetal.</li> <li>7. Verificação dos desfechos estudados.</li> <li>8. Cálculo da prevalência da PE total e de acordo com a IG.</li> <li>9. Verificação da prevalência de prematuridade, FIG e óbito fetal na amostra estudada.</li> <li>10. Cálculo da RP entre a prematuridade e PE, entre FIG e PE e entre óbito fetal e PE.</li> </ol>

Fonte: Elaboração da autora, 2020

Para atender às etapas do quadro 1 realizamos os seguintes cálculos:

### **Prevalência da PE e seus subtipos**

Para os anos de 2015 e 2016, o cálculo da prevalência (P) da PE foi calculada pela seguinte fórmula:

$$P = \frac{\text{Número (N}^0\text{) de parturientes com diagnóstico de PE}}{\text{N}^0 \text{ total de partos}}$$

### **Prevalência da prematuridade, baixo peso ao nascer e óbito fetal.**

- **Prematuridade** =  $\frac{\text{N}^0 \text{ de partos com IG} < 37 \text{ semanas}}{\text{N}^0 \text{ total de partos}}$
- **Baixo peso ao nascer** =  $\frac{\text{N}^0 \text{ de partos com RNs PIG}}{\text{N}^0 \text{ total de partos}}$
- **Óbito fetal** =  $\frac{\text{N}^0 \text{ de partos com natimortos} > 22 \text{ semanas de IG}}{\text{N}^0 \text{ total de partos}}$

### **Razão de prevalência (RP) da PE e seus desfechos**

Para os anos de 2015 e 2016, o cálculo da razão de prevalência (RP) da PE e seus desfechos foi calculada pela seguinte fórmula:

$$RP = \frac{\text{Prevalência do desfecho estudado}}{\text{Prevalência da PE}}$$

**Razão da prevalência (RP) da prematuridade, baixo peso ao nascer e óbito fetal.**

- **RP da Prematuridade** =  $\frac{\text{prevalência da prematuridade}}{\text{prevalência da PE}}$
- **RP dos RN com baixo peso ao nascer** =  $\frac{\text{prevalência dos RNs PIG}}{\text{prevalência da PE}}$
- **RP do Óbito fetal** =  $\frac{\text{prevalência do óbito fetal}}{\text{prevalência da PE}}$

**Quadro 2:** Quadro organizacional do Objetivo específico 2

<b>Objetivo Específico 2</b>	Comparação da prevalência da PE nas gestantes, de acordo com o local onde foi realizado o PN.
<b>Amostra</b>	Gestantes que tiveram parto na ME/UFRJ no biênio 2015/2016
<b>Tipo de dado</b>	Secundário
<b>Técnica de coleta de dados</b>	Verificação de informações referentes ao local de realização do PN.
<b>Forma de análise</b>	Quantitativa
<b>Etapas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Caracterização das pacientes de acordo com a idade e a paridade e classificação de acordo com o local aonde foi realizado o PN.</li> <li>2. Comparação da prevalência da PE de acordo com o local aonde foi realizado o PN.</li> </ol>

Fonte: Elaboração da autora, 2020

Para atender às etapas do quadro 2 realizamos os seguintes cálculos:

A idade foi apresentada pela média e comparada nos dois grupos, conforme a ocorrência de PE, pelo teste *t* de *Student* e a diferença foi considerada significativa se *p*-valor <0,05. A paridade categorizada em nulípara sim ou não foi comparada pelo teste *qui*-quadrado que foi considerado significativo se *p*-valor <0,05.

### **Prevalência de gestantes que faziam e não faziam PN na ME/UFRJ**

O cálculo da prevalência (P) foi realizada pela seguinte fórmula:

$$P = \frac{\text{Número (N}^0\text{) de gestantes que não faziam PN na ME/UFRJ}}{\text{N}^0\text{ total de partos}}$$

$$P = \frac{\text{Número (N}^0\text{) de gestantes que faziam PN na ME/UFRJ}}{\text{N}^0\text{ total de partos}}$$

A comparação com as prevalências de gestantes que não faziam PN na ME/UFRJ com aquelas que faziam foi feita pelos seus IC 95%, consideradas significativas se os limites do IC não se sobrepuserem. Também foi realizado teste de *qui*-quadrado, comparando a proporção dos locais de realização do PN, considerando significativo se *p*-valor < 0,05.

**Quadro 3:** Quadro organizacional do Objetivo específico 3

<b>Objetivo Específico 3</b>	Atualização do protocolo de profilaxia e rastreio da PE da ME/UFRJ, através dos resultados encontrados e dessa forma cumprindo o compromisso da instituição com a educação em saúde.
<b>Amostra</b>	Gestantes que tiveram parto na ME/UFRJ no biênio 2015/2016
<b>Tipo de dado</b>	Primário
<b>Técnica de coleta de dados</b>	Conclusões obtidas a partir dos objetivos 1 e 2
<b>Forma de análise</b>	Quantitativa
<b>Etapas</b>	<p>1- Revisão do protocolo de prescrição de ácido acetilsalicílico, a partir de fatores de risco clínico, quando o pré-natal se inicia antes de 16 semanas de gestação.</p> <p>2- Divulgação dos resultados encontrados através da atualização do protocolo assistencial da instituição.</p>

Fonte: Elaboração da autora, 2020

### **3.8 Considerações éticas**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ME/UFRJ, aprovado em 23 de Fevereiro de 2017, com número de parecer: 1.940.291(Anexo A). O projeto teve emenda aprovado pelo CEP ME/UFRJ em 11 de Dezembro de 2019 , com número de parecer: 3.759.938 (Anexo B).

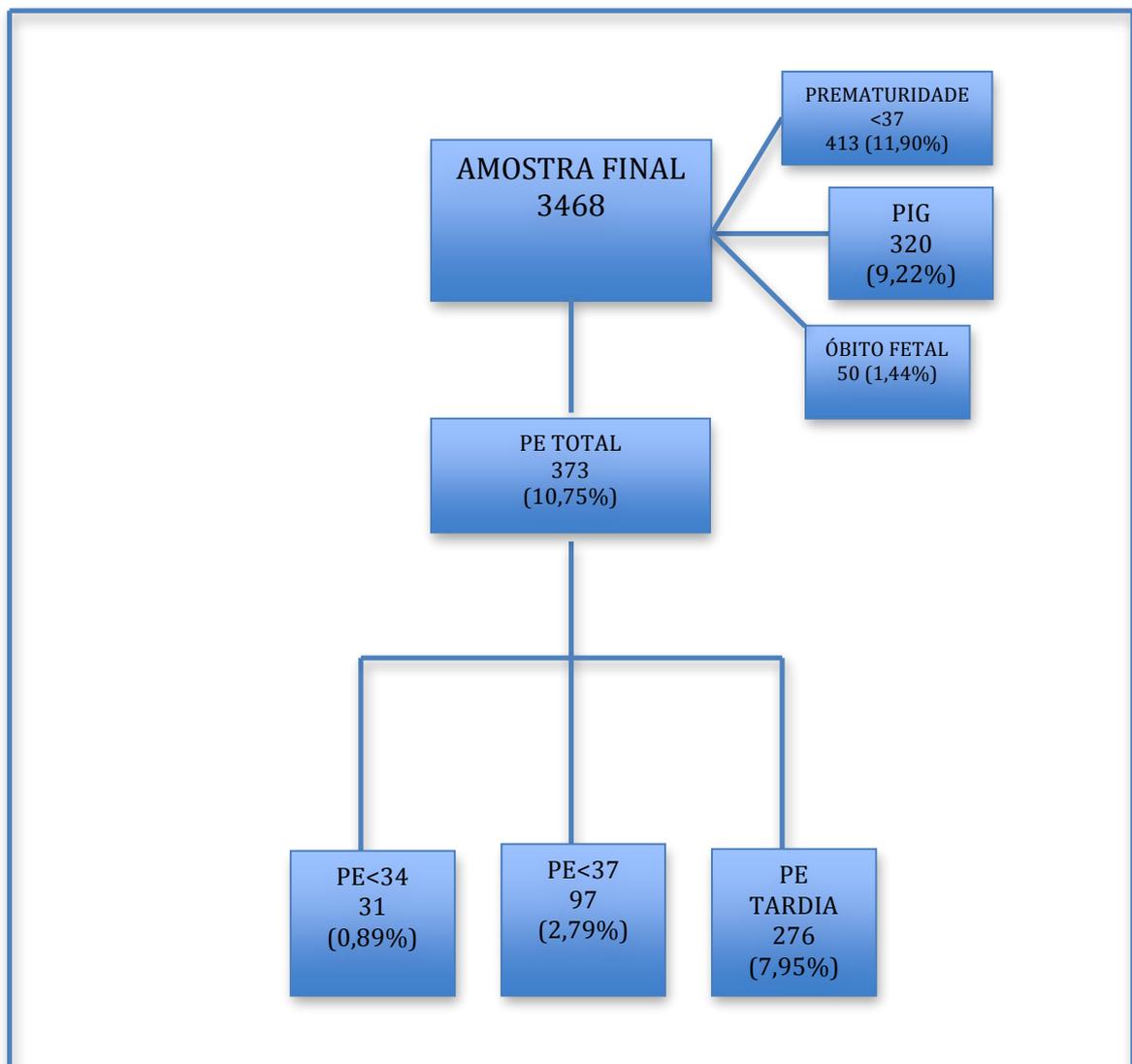
### **3.9 Riscos e Benefícios**

O presente estudo teve grande relevância pois representou a possibilidade de confirmação de uma forma de profilaxia de uma das doenças que trazem mais complicações para as nossas gestantes, associadas à altos custos em função da morbidade. Portanto, o estudo foi fundamental para a otimização da assistência pré-natal, visando os melhores desfechos perinatais.

## 4 RESULTADOS

Durante o período do estudo, de 01 de Janeiro de 2015 a 31 de Dezembro de 2016, ocorreram, na ME/UFRJ, 3468 partos de gestações únicas com mais de 22 semanas de evolução que compuseram a amostra. A figura 1 ilustra a amostra e os desfechos, que não são mutuamente exclusivos.

**Figura 1:** Fluxograma –amostra e desfechos



Fonte: Elaboração da autora, 2020

PE:pré-eclâmpsia; PIG: pequeno para a idade gestacional

A idade materna variou de 12 a 46 anos, com média de 27,6 (IC 95% 27,33 - 27,78) e mediana de 27 anos. Também identificamos que 605 (17,4%) gestantes apresentavam mais de 35 anos no momento da internação para o parto. A média de idade, em anos, no grupo que não desenvolveu PE foi de 27,49 e no grupo que desenvolveu PE foi de 28,07. Tal diferença, não se mostrou significativa ( $p=0,12$ ). A paridade variou de 0 a 11, sendo que 1638 (47,23%) eram nulíparas, das quais 1340 (38,8%) eram primigestas. Não houve associação da paridade, considerado a proporção de nulíparas, com a ocorrência de PE na amostra total ( $p=0,18$ ).

A tabela 2 mostra a prevalência da PE de acordo com a IG do parto, ou seja, antes de 34 semanas (PE precoce), antes (PE prematura) e depois de 37 semanas (PE tardia) e PE total, que constitui todos os casos de PE. Também apresenta a prevalência da prematuridade, de PIG e do óbito fetal, na população estudada. Todos com o IC 95% correspondente.

**Tabela 2:** Prevalência de resultados estudados em 3.468 gestações

RESULTADOS	N	PREVALÊNCIA (%)	95%IC
PE<34	31	0,89	0,62 - 1,26
PE<37	97	2,79	2,29 - 3,40
PE>37	276	7,95	7,10 - 8,90
PE TOTAL	373	10,75	9,76 - 11,83
PREMATURIDADE <37	413	11,90	10,87 - 13,03
PIG	320	9,22	8,30 - 10,23
ÓBITO FETAL	50	1,44	1,09 - 1,89

Fonte: Elaboração da autora, 2020

N: número de casos; %: percentual; IC: intervalo de confiança;  
 PE: pré-eclâmpsia; PE<34: pré-eclâmpsia precoce; PE<37: pré-eclâmpsia prematura; PE>37: pré-eclâmpsia tardia; PIG: pequeno para a idade gestacional

A amostra constou de 373 casos de PE, o que confere a prevalência de 10,75% (IC95%: 9,76-11,83) na amostra estudada. Ao se estratificar quanto à IG do parto, observou-se que dentre os casos de PE, 97(26%) foram prematuras e 31(8,3%) precoces.

Na mesma tabela 2 descrita acima, em relação à prematuridade, ou seja, partos ocorridos antes de 37 semanas de gestação, foram encontrados 413 casos, com prevalência de 11,9% (IC95%: 10,87-13,03). Também foram identificados 320

casos de PIG com prevalência de 9,22% (IC95%: 8,30-10,23) e 50 casos de óbito fetal, cuja prevalência foi de 1,44% (IC95%: 1,09-1,89).

A tabela 3 mostra a RP das três formas de apresentação da PE com a prematuridade, o PIG e o óbito fetal, com os respectivos IC 95% e com a associação do  $p$  valor.

**Tabela 3:** Associação entre PE e desfechos perinatais em 3468 gestações

	PREMATURIDADE				PIG				ÓBITO FETAL			
	N	RP	IC 95%	P	N	RP	IC 95%	P	N	RP	IC 95%	P
PE TOTAL	97	0,90	0,79 – 1,01	0,000	51	1,16	1,00-1,32	0,002	2	7,46	5,26-9,65	0,120
PE<37	97				27	1,42	1,06-1,79	0,001	2	2,62	1,63-3,60	0,007
PE>37	0				24	1,09	0,91-1,27	0,777	0			

Fonte: Elaboração da autora, 2020

PE: pré-eclâmpsia; PIG: pequeno para a idade gestacional; PE<37: pré-eclâmpsia prematura; PE>37: pré-eclâmpsia tardia; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança; N: número de casos

No grupo PE total observamos 97 casos de prematuros, com RP de 0,90 (IC95%: 0,79-1,01) e  $p=0,000$ ; 51 casos de PIG com RP de 1,16 (IC95%: 1,00-1,32) e  $p=0,002$  e 2 casos de óbito fetal com RP de 7,46 (IC95%: 5,26-9,65) e  $p=0,120$ . Na PE<37 foram 27 casos de PIG, com RP de 1,42 (IC95%: 1,06-1,79) e  $p=0,001$  e 2 casos de óbito fetal, com RP de 2,62 (IC95%: 1,63-3,60) e  $p=0,007$ . No grupo PE>37 foram 24 casos de PIG, com RP de 1,09 (IC95%: 0,91-1,27) e  $p=0,777$  e nenhum caso de óbito fetal.

A tabela 4 apresenta as características da amostra de acordo com os locais de realização do PN (realizado ou não na ME/UFRJ).

**Tabela 4:** Características da amostra de acordo com o local de realização do pré-natal

	PN ME	PN NÃO ME	$p$ -VALOR*
TOTAL DE CASOS	1532	1936	
NULÍPARAS (PARIDADE = 0)	710 (46,34)	983 (50,77)	0,01
IDADE	27,60 [27,26-27,94]	27,51 [27,21-27,82]	0,72

Fonte: Elaboração da autora, 2020

Os valores entre ( ) são percentuais e entre [ ] referem-se ao intervalo interquartil.

O  $p$ -valor foi calculado pelo teste *qui*-quadrado para a paridade e pelo teste *t* de Student para a idade e considerado significativo (\*) quando  $<0,05$ .

PN: pré-natal; ME: Maternidade Escola

Entre as 1532 pacientes que fizeram PN na ME/UFRJ, 710 (46,34%) eram nulíparas, em contraste com 1936 gestantes que fizeram pré-natal fora da ME/UFRJ ou nem realizaram pré-natal, dos quais 983 (50,77%) eram nulíparas, com  $p$ -valor significativo de 0,01. A média da idade de ambos os grupos foi semelhante, 27,60 para as pacientes que realizaram PN na ME/UFRJ e 27,51 para as demais, com um  $p$ -valor não significativo.

A tabela 5 apresenta a relação da ocorrência da PE com o local de realização do PN, ou seja, se ele foi ou não realizado na ME/UFRJ. A comparação das prevalências de ocorrência de PE de acordo com o local de PN foi feita pelos respectivos IC 95%. Foram consideradas significativas quando os limites do IC não se sobrepuseram.

**Tabela 5:** Número de casos de PE x Local de realização do PN

PN ME	PE SIM	IC95%	PE NÃO	IC95%	Total
<b>Sim</b>	226 (60,59%)	55,52 - 65,43	1306 (42,20%)	40,46 - 43,94	1532
<b>Não</b>	147 (39,41%)	34,56 - 44,47	1789 (57,80%)	56,05 - 59,53	1936
<b>Total</b>	373		3095		3468

Fonte: Elaboração da autora, 2020

PN: pré-natal; PE: pré-eclâmpsia; ME: maternidade escola; IC: intervalo de confiança

Dentre as 3468 pacientes incluídas na amostra, 1532 (44,2%) fizeram PN na instituição e 1936 (55,8%) fizeram em outro local e/ou não realizaram PN. Dos 373 casos de PE identificados na amostra, 226 (60,59%) realizaram PN na ME/UFRJ e 147 (39,41%) casos tiveram a assistência pré-natal em outras unidades ou não fizeram PN. 1306 (42,20%) gestantes não desenvolveram PE e fizeram PN na instituição envolvida. Ao estratificarmos a amostra, de acordo com o local de PN, observamos que a prevalência de PE dentre as pacientes do PN na ME/UFRJ foi de 14,75% (IC95%:13,06-16,61) e dentre os casos de PN externo foi de 7,59% (IC95%:6,49-8,86).

O objetivo 3 tem como resultado o protocolo de profilaxia e rastreio da PE para as pacientes assistidas na ME/UFRJ, reproduzido no Apêndice A, destacado na cor vermelha, e que apresenta a proposta de atualização desse protocolo.

## 5 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da implementação do protocolo de profilaxia da PE com o uso de aspirina em baixas doses e as principais complicações decorrentes da doença na ME/UFRJ, no período de 2015 e 2016. Além disso, comparamos a prevalência da PE de acordo com o local onde foi realizada a assistência pré-natal.

A amostra do nosso estudo foi composta por gestantes que internaram na ME/UFRJ no período supracitado, que fizeram ou não PN na instituição, e que evoluíram para parto nesta internação. Aproximadamente 35% das pacientes realizaram o PN na própria instituição, de acordo com as informações disponíveis na homepage da Maternidade, na aba “Indicadores Assistenciais” (ME/UFRJ, 2011). As demais foram oriundas de outras unidades referenciadas para a ME/UFRJ, da área programática (CAP 2.1), pelo programa Cegonha Carioca, e de outras unidades fora dessa área programática. Os desfechos da amostra final são descritas no fluxograma (Figura 1). Importante ressaltar que as pacientes que faziam o PN vieram, em sua maioria, referenciadas pelo Sistema Nacional de Regulação (SISREG), disponibilizado pelo Ministério da Saúde, on-line. Este abrange desde a rede básica até a internação hospitalar, a fim de otimizar e humanizar os serviços de saúde. Muitas são encaminhadas pelos fatores de risco que apresentam, como HAC, DM, história de doença hipertensiva em gestação anterior, obesidade, idade materna acima de 40 anos e história familiar de PE, para os quais a ME/UFRJ é referência. Todos são considerados como fatores predisponentes ao desenvolvimento da PE. Internaram também aquelas com risco gestacional habitual, que vieram por demanda espontânea ou pelas Unidades Básicas de Saúde que têm a ME/UFRJ como maternidade de referência para parto. A Central Unificada de Regulação (REUNI-RJ), através da Deliberação CIB-RJ nº 3.470 de 20 de Julho de 2015, define os critérios de regulação de pré-natal de alto risco para o município do Rio de Janeiro. Os critérios de inclusão no pré-natal da ME/UFRJ são HAS e DM (sem lesão de órgão alvo), adolescentes com idade inferior a 18 anos, pacientes pós-cirurgia bariátrica, gestantes com patologias da tireóide, gestação múltipla e pacientes com risco desconhecido.

Em 2013 foi incorporada nos protocolos assistenciais da instituição a prescrição do AAS para pacientes de alto risco para PE, segundo as recomendações do NICE e da OMS (BORNIA; COSTA JÚNIOR; AMIM JÚNIOR, 2013). O rastreio da PE pelo algoritmo da *FMF* 2012 não foi validado na ME/UFRJ, pois não mostrou bons resultados quando estudado para o rastreio da PE no primeiro trimestre na população da instituição. O teste demonstrou bom desempenho em afastar o risco para o desenvolvimento da PE, mas falhou na identificação dos casos que iriam desenvolvê-la (REZENDE *et al.*, 2019). Portanto, a prescrição do AAS foi baseada somente nos fatores de risco maternos e desde então não houve estudos para avaliar o impacto dessa medida na prevalência da PE e suas complicações. A dose recomendada é de 100mg por dia de AAS, à noite, a partir de 12 semanas, mantendo-o até 37 semanas. A FIGO, em 2019, publicou um guia de rastreio e prevenção da PE, no qual recomenda o rastreio universal, a partir da combinação dos fatores de risco maternos, com a medida da PAM, do PLGF sérico e do PIUt. Uma vez identificado o alto risco materno para PE, a profilaxia com AAS na dose de 150mg, à noite, deve ser iniciada entre 11 a 14 semanas e 6 dias até 36 semanas de IG, quando o parto deve ocorrer ou quando a PE é diagnosticada (POON *et al.*, 2019). De acordo com o guia de atenção ao pré-natal publicado pela Prefeitura da cidade do Rio de Janeiro, em 2016, a AAS deve ser prescrito em baixas doses (50-100mg/dia), após o primeiro trimestre de gestação, para as gestantes com alto risco para o desenvolvimento da PE, como as portadoras de história prévia de PE, DM, HAC, doença renal crônica, doença auto-imune e gestação múltipla (Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, 2016). Entretanto, verificamos, ao absorvermos essas gestantes de alto risco no PN da ME/UFRJ, que a maior parte não faz uso de AAS e nem receberam a orientação em utilizar a medicação.

A idade materna encontrada em nossa amostra variou de 12 a 46 anos, com média de 27,6 anos (IC95%: 27,33 - 27,78) e mediana de 27 anos. No *ASPRE TRIAL* a idade materna da amostra apresentou mediana de 31 anos (ROLNIK *et al.*, 2017). Também identificamos que 605 (17,4%) gestantes apresentavam mais de 35 anos no momento da internação para o parto. Ao confrontarmos com dados do Município do Rio de Janeiro, no qual 8,5% eram de mulheres com mais de 35 anos, verificamos que nossa amostra apresenta o dobro de pacientes com essa característica (DOMINGUES *et al.*, 2012). A idade materna avançada tem

associação com aumento de risco de desenvolvimento da PE, conforme descrito por Khalil *et al.* (2013), quando verificou um exponencial aumento do risco após os 40 anos de idade, com risco 1,5 vezes maior do que em mulheres abaixo dos 35 anos. De acordo com o NICE, idade materna igual ou maior que 40 anos é fator de risco moderado para PE (NICE, 2011). A OMS não cita a idade como fator de risco em seu documento de prevenção e tratamento da PE e eclâmpsia publicado em 2011 (WHO, 2011). Entretanto o Ministério da Saúde, através do Manual Técnico de Gestação de Alto Risco de 2012, considera idade materna acima de 35 anos como fator de risco para PE (BRASIL, 2012). Wright *et al.*, em 2015, publicaram modelo de rastreio de risco de PE a partir de características maternas e da história clínica, que foi incorporado no algoritmo da *FMF* 2015. Para a idade materna foi assumida relação definida como “*broken stick*”, com ponto de mudança aos 35 anos de idade, ou seja, aumento do risco de desenvolvimento de PE a partir da idade supracitada.

A paridade caracterizada na amostra foi definida com variação entre 0 e 11 gestações, sendo que 38,8% encontravam-se na primeira gestação. Esta condição é considerada fator de risco para PE quando associada com mais outro fator e descrita como causa de aumento do risco em três vezes, em revisão sistemática publicada em 2005 por Duckitt e Harrington. De acordo com Wright *et al.* (2015), mulheres cujas gestações anteriores não foram afetadas pela PE, em comparação com nulíparas, têm risco reduzido de desenvolvimento da PE na atual gestação e em múltiparas, o risco de PE na gestação vigente é inversamente proporcional a idade gestacional no momento do parto, sendo o risco mais marcante naquelas que tiveram PE. Mulheres com história prévia de PE, em contraste com nulíparas, tem risco 4 vezes maior para PE precoce e 2 vezes maior para PE tardia. A gestante sem história anterior de PE tem redução do risco de 3 a 4 vezes tanto para PE precoce como para PE tardia (POON *et al.*, 2010).

A prevalência da PE encontrada neste estudo foi de 10,75% (IC95%:9,76-11,83) em comparação com 6,74% (IC95%:6,04-7,51) publicada por Rezende *et al.* (2016) quando estudaram a prevalência da PE na população da mesma instituição nos anos de 2011 e 2012, anteriormente a implementação do protocolo de profilaxia da PE, que ocorreu em 2013. Rezende avaliou 4464 pacientes com gestação única, que internaram para parto no biênio supracitado. A prevalência de PE precoce (PE<34) foi de 0,78% (IC95%: 0,56-1,08) e de PE prematura (PE<37) foi de 1,92% (IC95%: 1,57-2,38). No nosso estudo houve justamente aumento significativo da

prevalência da PE principalmente as custas da fração tardia, com achado de 7,95% (IC95% 7,1-8,9). A PE precoce (PE<34) apresentou prevalência de 0,89% (IC95%: 0,62-1,26), maior do que a prevalência achada por Rezende e a PE prematura (PE<37) de 2,79% (IC95%: 2,29-3,40), maior que o biênio 2011-2012, conforme apresentado acima, com valor de significância limítrofe. Apesar de não ter havido redução da prevalência total, é importante considerar a possibilidade da profilaxia com a aspirina ter retardado a expressão clínica da PE, nos casos que a desenvolveram e por isso, talvez, a maior prevalência da forma tardia nessa amostra. Podemos ponderar, que se a amostra não tivesse sido exposta à profilaxia com a aspirina para prevenção de PE, teríamos ainda mais casos de PE principalmente nas formas precoce/prematura do que os relatados. A prevalência da PE encontrados varia de 8% em países em desenvolvimento (ROBERGE *et al.*, 2016a) a valores menores que 2,8% em outros locais (BUJOLD *et al.*, 2015). Estudo sobre a validação externa do algoritmo da *FMF* para predição de PE na população brasileira realizado na ME/UFRJ entre 2011 e 2015 foi publicado recentemente em 2019 e identificou prevalência de PE de 7,5%, 3 vezes maior que a relatada em vários outros estudos de rastreamento (REZENDE *et al.*, 2019; BASCHAT *et al.*, 2014; AKOLEKAR *et al.*, 2013). Akolekar *et al.*, em 2011, publicaram resultados de estudo prospectivo que incluiu 33.602 mulheres, com gestação única, que avaliou a predição de PE antes de 34 semanas, entre 34-37 semanas e após 37 semanas, a partir de fatores maternos e marcadores bioquímicos e biofísicos entre 11-13 semanas. A prevalência de PE encontrada foi de 0,3%, 0,6% e 1,3%, respectivamente.

O *ASPREE trial*, estudo duplo cego, placebo controlado, randomizado, multicêntrico, publicado em 2017, incluiu 1620 mulheres com gestações únicas e com maior risco para PE pretermo, para receberem 150mg de aspirina por dia ou placebo, a partir de 11 a 14 semanas até 36 semanas. O resultado foi uma redução significativa de 62% dos casos de PE pré-termo. Porém, não houve redução expressiva nos casos de PE a termo nas usuárias de aspirina (ROLNIK *et al.*, 2017). No nosso estudo tivemos aumento significativo dos casos de PE total, que não esperávamos, porém sabemos que fatores de risco como HAC, DM, obesidade, dose inadequada da aspirina e casos de resistência e falta de adesão à medicação podem ter influenciado nesse achado. Subgrupo de mulheres do *ASPREE trial* foi avaliado quanto ao efeito da aspirina na prevenção da PE pré-termo e não houve

benefício nesse sentido para as gestantes com HAC. A PE pré-termo ocorreu em 10,2% no grupo de usuárias da aspirina (OR=1,29%, IC95%: 0,33-5,12) (POON *et al.*, 2017). Wrigth *et al.* (2017), também analisaram subgrupo de gestantes do *ASPREE trial* em relação a adesão à aspirina e a prevenção de PE pré-termo. Houve benefício do uso da aspirina na prevenção da PE pré-termo naquelas que obtiveram boa adesão, considerada quando maior ou igual a 85%. Não avaliamos a adesão ao uso da aspirina, porém está em andamento estudo prospectivo para descrevê-la.

Em 2017 foi publicada metanálise que avaliou 23 estudos randomizados, envolvendo 30.670 mulheres. Verificou-se que o efeito da aspirina na prevenção da PE não teria relação com a IG de início (<16 *versus* ≥ 16 semanas de gestação), pois houve redução de 10% nos casos de PE, independentemente do momento de início da aspirina (MEHER *et al.*, 2017). Em contraste com esses achados, outra metanálise que incluiu 16 estudos, com 18.907 participantes encontrou grande benefício com início da aspirina antes de 16 semanas, assim como a dose diária ≥100mg, principalmente na prevenção da PE pré-termo, com redução de 70% aproximadamente dos casos, em comparação com a PE total (ROBERGE *et al.*, 2018). O protocolo de profilaxia da PE estabelecido na ME/UFRJ a partir de 2013 recomenda a dose de 100mg a partir de 12 semanas, enquanto o *ASPREE trial* já estabelece a dose de 150mg como a adequada. O regime de uso da aspirina proposto e publicado pela FIGO recentemente para a prevenção da PE pré-termo é de 150mg para mulheres com ou acima de 40kg, podendo ser administrado de diferentes formas de acordo com as doses farmacológicas existentes (POON *at al.*, 2019). Rezende *et al.* (2019), publicaram estudo sobre a validação externa do algoritmo da *FMF* para predição de PE na população brasileira, realizado na ME/UFRJ entre 2010 e 2015. A média do peso encontrado nas gestantes submetidas ao rastreio foi de 67kg.

Resposta inadequada à aspirina pode estar relacionada a resistência e muitas causas podem influenciar esse achado, como a farmacocinética, a farmacodinâmica e fatores genéticos (NAVARATNAM; ALFIREVIC, A.; ALFIREVIC, Z., 2016). Coorte prospectiva realizada na Inglaterra entre 2014 e 2016 avaliou a resistência à aspirina em 180 mulheres consideradas de alto risco para PE, com média de 10 semanas de IG de início da profilaxia. Concluiu-se que as respostas variáveis e indeterminadas ao uso da aspirina indicam adesão abaixo do esperado e/ou uso de doses inadequadas e que esses são os pontos que devem ser

otimizados para que se tenha melhor eficácia da aspirina (NAVARATNAM *et al.*, 2018). A dose preconizada no protocolo assistencial de profilaxia da PE na ME/UFRJ desde 2013 é de 100mg, o que suscita a discussão e reflexão sobre a necessidade de mudança da dose mediante os achados encontrados de aumento da prevalência da PE, além da verificação da adesão das gestantes ao uso do medicamento de forma correta.

A prevalência da prematuridade encontrada na amostra foi de 11,9% (IC95%: 10,87-13,03) em contraste com 9,78% (IC95%: 8,95-10,7) de Rezende *et al.* (2016). Mulheres que desenvolvem PE severa e precoce têm risco expressivamente aumentado de parto prematuro, sendo esta condição a principal indicação de antecipação do nascimento (ILEKIS *et al.*, 2007). Aproximadamente 25% dos casos de PE evoluem para parto antes de 37 semanas de gestação (POON *et al.*, 2019). Nosso estudo encontrou 26% de casos de PE culminando em parto com menos de 37 semanas. Recente metanálise envolvendo 17 estudos, com 28.797 participantes, sobre profilaxia da PE com uso de aspirina, identificou que as usuárias de baixas doses da medicação tiveram redução de 7% no risco de parto prematuro espontâneo antes de 37 semanas (RR 0,93; IC95%: 0,86-0,996) e de 14% antes de 34 semanas (RR 0,86; IC95%: 0,76-0,99) (VAN VLIET *et al.*, 2017). Quando avaliamos a RP da PE total em relação a prematuridade, conforme a tabela 2, verificamos efeito protetor, com valor de 0,90 (IC95%: 0,79-1,01) e  $p=0,000$ . Esse achado ratifica o efeito da aspirina na profilaxia da PE, principalmente, pré-termo.

Na nossa amostra, todos os bebês nascidos a partir 22 semanas foram avaliados em relação ao peso ao nascer. Utilizamos os parâmetros de peso abaixo do percentil 10 estabelecidos pelo INTERGROWTH-21<sup>st</sup> para classificar aqueles com baixo peso ao nascimento, considerando o sexo do recém-nascido. Entretanto, o INTERGROWTH-21<sup>ST</sup> classifica os pesos a partir de 24 semanas de IG e nossa amostra incluiu os partos ocorridos a partir de 22 semanas. Logo, para aqueles recém-natos nascidos entre 22 semanas e 23 semanas e 6 dias, foi utilizada a curva de Alexander (ALEXANDER *et al.*, 1996). A prevalência de recém-nascidos com PIG no nosso estudo foi de 9,22% (IC95%: 8,30-10,23), significativamente maior em comparação com 3,15% (IC95%: 2,69-3,71) encontrada no biênio 2011-2012 por Rezende *et al.* (2016). Inclusive, a curva de Alexander foi a utilizada por Rezende *et al.* (2016), pois era esta a referência na ME/UFRJ, naquele período, para classificar os RN segundo o peso ao nascer em adequados, pequenos ou grandes. É

importante reforçar que foram curvas de peso diferentes utilizadas nos biênios 2011-2012 em comparação com 2015-2016 e que isso pode ter sido um fator que justifique o aumento significativo da prevalência dos casos de FIG.

Foram encontrados em nossa amostra 50 casos de óbito fetal, com prevalência de 1,44% (IC95%: 1,09-1,89). Rezende *et al.* (2016) encontraram também 50 casos, com prevalência de 1,12% (IC95%: 0,85-1,47). Portanto, não houve aumento significativo. O risco de óbito fetal intrauterino tem associação com a severidade da PE e com as comorbidades preexistentes. A PE está correlacionada com insuficiência placentária, hipóxia, CIR e descolamento prematuro da placenta. Em 2016, foi publicado estudo prospectivo na Inglaterra, que incluiu 113.415 pacientes, com gestação única, para predição de óbito fetal de acordo com as características demográficas e obstétricas maternas. Dos 396 casos de óbito fetal, 230 (58%) foram secundários a causas placentárias e 166 (42%) por outros motivos e/ou causas desconhecidas. No mesmo estudo verificou-se associação dos casos de óbito fetal com aumento do peso materno, raça Afro-Caribenha, pacientes submetidas à técnicas de reprodução assistida, tabagistas, história de HAC, DM, LES e principalmente de óbito fetal prévio, com aumento do risco de aproximadamente 4 vezes maior (YERLIKAYA, *et al.*, 2016).

A tabela 3 mostra a associação entre a PE e seus desfechos perinatais, através do cálculo da RP da PE respectivamente, com a prematuridade, o RN FIG e o óbito fetal. Em relação a prematuridade, identificamos 97 casos, com RP de 0,90 (IC95%: 0,79-1,01) e  $p=0,000$ , em relação a PE total, na qual se incluem os casos de PE<37. Apesar do limite superior do IC da RP ter alcançado 1, o  $p$ -valor foi significativo. A PE>37 não teve correlação com a prematuridade, pois são casos relacionados a IG acima ou igual a 37 semanas e portanto, não contemplam o critério de prematuridade. Portanto, podemos constatar que não houve impacto da PE na taxa de prematuridade na ME/UFRJ, no biênio 2015/2016 e considerar que talvez o efeito da aspirina possa ter impactado por atuar, principalmente, nos casos de PE pré-termo. Também podemos ponderar, que caso a população não tivesse sido exposta ao protocolo de profilaxia da PE com a aspirina, além de termos mais casos de prematuridade, o efeito da PE na prematuridade seria positivo e significativo. Isso se reforça ao considerarmos que no biênio 2011/2012, quando não havia o protocolo de profilaxia da PE com a aspirina, a prematuridade teve RP em relação a PE total de 4,26 (IC95%: 3,34-5,17) e  $p=0,000$  e em relação a PE<37 de

12,47 (IC95%: 9,43-15,50) e  $p=0,000$  (REZENDE et al., 2016), ambas significativamente maiores em relação ao biênio de 2015-2016. As RP das complicações perinatais com a PE tardia no biênio 2011-2012, não foram publicadas por Rezende et al. (2016), pois a PE tardia não foi um dos desfechos estudados. O *ASPRE TRIAL*, já citado previamente, concluiu que a aspirina, quando iniciada de forma precoce, ou seja, antes de 16 semanas de gestação, promove redução nos casos de PE pré-termo (ROLNIK et al., 2017). Em 2007, foi publicado no *Lancet*, uma metanálise que incluiu 32.217 pacientes randomizadas para uso da aspirina em baixas doses versus placebo. Foi verificado redução significativa dos partos prematuros antes de 34 semanas de gestação nas mulheres que utilizaram aspirina, com RR de 0,90(IC95%: 0,83-0,98) (ASKIE et al., 2007). Revisão sistemática e metanálise publicada em 2017, incluiu 27.510 pacientes e encontrou redução de aproximadamente 7% nos casos de parto prematuro naquelas usuárias de aspirina por risco para PE, sendo o impacto maior nas pacientes com menos de 34 semanas de gestação, com redução de 14% (VAN VLIET et al., 2017).

Nosso estudo mostrou a associação da PE prematura (PE<37) com recém-natos PIG, com RP de 1,42 (IC95%: 1,06-1,79) e  $p=0,001$ , assim como a PE total e os casos de PIG, com RP de 1,16 (IC95%:1,00-1,32) e  $p=0,002$ , ou seja, ambos com significância estatística. Entretanto a associação não foi significativa entre a PE tardia (RP 1,09; IC95%: 0,91–1,27) e  $p=0,777$ , compatível com o fato da doença tardia ser menos deletéria, pois a manifestação da doença em fases mais tardias não impacta no desenvolvimento do concepto. Uma coorte prospectiva realizada nos EUA entre 2009-2013 avaliou as desordens hipertensivas na gestação com o crescimento fetal e somente as pacientes que desenvolveram PE severa e precoce demonstraram diferença significativa no crescimento fetal, quando comparado com mulheres normotensas (MATEUS et al., 2019). Metanálises de estudos randomizados e controlados que avaliaram a aspirina em comparação com o placebo ou com ausência de tratamento, mostrou redução na prevalência da PE e dos casos de RN PIG quando a aspirina era iniciada com menos de 16 semanas, sendo o efeito mais evidente na PE precoce (BUJOLD et al., 2010; ROBERGE et al., 2013). De acordo com Roberge et al. (2017), a hipótese de que a aspirina, quando iniciada antes de 16 semanas, reduz os casos de PE precoce e severa, assim como os de CIR, é baseada no impacto sobre a desordem placentária nas mulheres com fatores de risco para PE. Em relação aos casos de PIG no estudo de Rezende et

*al.*(2016), durante o biênio 2011-2012, verificaram RP de 2,69 (IC95%: 1,49-3,88) e  $p=0,000$  para PE total, maior do que nosso estudo, assim como a RP de 4,30 (IC95%: 1,68-9,1) e  $p=0,000$  para PE<37 .

Em relação ao óbito fetal, verificamos RP de 2,62 (IC95%: 1,63-3,60) e  $p=0,007$  para PE<37 e quando avaliamos com a PE total encontramos uma RP de 7,46 (IC95%: 5,26-9,65) e  $p=0,120$ , sem significância. Não obtivemos caso de óbito fetal em relação a PE tardia (PE>37) e portanto não é possível a realização do cálculo da RP. Em relação a este desfecho, Rezende *et al.* (2016), encontraram RP de 2,63 (IC95%: 0,64-4,61) e  $p=0,000$  em relação a PE total e RP de 8,28 (IC95%:1,67-14,88) e  $p=0,000$  em relação a PE<37. De acordo com a hipótese de que a aspirina atua na transformação das artérias espiraladas uterinas, diminuindo a desordem na placentação, uma metanálise que incluiu estudos randomizados sobre uso de baixas doses da medicação em mulheres de alto risco para PE, antes de 16 semanas, demonstrou redução nos casos de óbito fetal em aproximadamente 60% (RR 0,41; IC95%:0,19-0,92), sem o efeito benéfico quando a aspirina é administrada após 16 semanas de gestação (ROBERGE *et al.*, 2013). Em 2013, foi publicado nos EUA, estudo que avaliou a incidência de PE, seus fatores de risco e desfechos, tanto para a forma precoce como tardia da doença em 456.668 partos, entre os anos de 2003 e 2008. A PE precoce foi fator de alto risco para o óbito fetal, com risco 6 vezes maior em relação a PE tardia (LISONKOVA; JOSEPH, 2013). Semelhantemente ao nosso estudo que, apesar do número reduzido de casos de óbitos relacionados à PE no período analisado, a forma precoce foi a que apresentou relação significativa com o desfecho desfavorável.

O objetivo específico 2 do estudo contempla a comparação da prevalência da PE nas gestantes de acordo com o local onde foi realizado o PN e para tal, a caracterização da amostra de acordo com a idade e a paridade, é demonstrada na tabela 4. A média da idade foi semelhante nos grupos, aproximadamente 27 anos. As nulíparas foram em maior número, 50,77%, nas pacientes que não realizaram PN na ME/UFRJ, em comparação com 46,34% daquelas que tiveram a assistência pré-natal na instituição ( $p$ -valor = 0,01). Apesar do menor número de nulíparas que realizaram o PN na ME/UFRJ, o número de casos de PE foi maior nas que fizeram o PN na instituição, conforme os dados da tabela 5, provavelmente justificado pelo perfil da maternidade em receber gestante com fatores de risco. O maior número de nulíparas realizando o PN fora da ME/UFRJ também ocorre, possivelmente, por

contemplarem, em grande parte, pacientes na primeira gestação, sem risco agregado de uma história obstétrica desfavorável.

Conforme demonstrado na tabela 5, 1532 (44,2%) pacientes da amostra fizeram PN na ME/UFRJ e destes, 226 (14,75%) tiveram PE. A diferença significativa de ocorrência de PE dos casos oriundos da ME/UFRJ provavelmente é decorrente do perfil da instituição, referência para morbidades que sabidamente trazem maior risco para o desenvolvimento da PE. Indiretamente, a maior proporção de nulíparas na subamostra do nosso PN pode ser justificada pela presença de comorbidades que foram o motivo do encaminhamento para a ME/UFRJ. Entretanto, não avaliamos essa hipótese. O estudo prévio, realizado por Rezende *et al.* (2016), no biênio de 2011-2012, não estratificou a amostra segundo o local de realização do PN. Somente as pacientes que fazem o PN na ME/UFRJ estão expostas ao protocolo de profilaxia da PE da instituição. As gestantes referenciadas para o PN apresentam diferentes IG, que nem sempre são precoces, para se iniciar o protocolo de profilaxia da PE.

Este estudo mostrou que o protocolo de profilaxia com aspirina baseada somente nos critérios clínicos não reduziu a prevalência da PE, mesmo considerando as suas formas precoce e prematura. Deste modo, justifica-se a proposta de atualização e revisão do protocolo de rastreio e profilaxia da PE que foi baseada nos algoritmos desenvolvidos pela *FMF* e expressam o risco para PE na forma de uma fração que representa a probabilidade de desenvolvimento da doença na gestação, estratificada em relação à IG do parto. A calculadora do risco para PE é disponibilizada gratuitamente na webpage <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia> e no aplicativo móvel da *FMF*. O rastreio é considerado positivo quando risco é igual ou maior do que 1/150 baseado no teste combinado com os fatores maternos, medida da PAM e PIUt das artérias uterinas.

Pacientes que iniciam o PN antes de 14 semanas passariam a ser submetidas ao exame ultrassonográfico morfológico de 1º trimestre, que inclui o rastreio para a PE. As gestantes cujo rastreio indicar alto risco para a doença, receberão, na ocasião, a prescrição do AAS na dose 100 mg/dia, à noite, a partir de 12 semanas, mantendo-o até 37 semanas. O obstetra deverá acompanhar a adesão da paciente à profilaxia, registrando a mesma no prontuário.

Gestantes não submetidas ao rastreio de 1o trimestre, e portadoras de quaisquer das condições abaixo, devem iniciar até 16 semanas a profilaxia com o AAS:

- HAC
- História de doença hipertensiva durante gestação anterior
- DM tipo 1 ou tipo 2 ou Diabetes mellitus gestacional
- Doença renal crônica
- Doenças autoimunes, tais como LES ou SAF

Ou, mais de um dos fatores abaixo:

- Primeira gestação.
- Idade materna ou igual 40 anos
- Intervalo entre as gestações superior a 10 anos
- IMC maior ou igual a 35kg/m<sup>2</sup> na primeira consulta
- História familiar ou pessoal de PE
- Gestação múltipla

Conforme recomendado pela FIGO em 2019, todas as gestantes devem ser submetidas ao rastreio universal para PE pré-termo no primeiro trimestre, através da combinação dos fatores de risco materno, medida da PAM, do PIUt e da dosagem sérica do PLGF. Quando não é possível a mensuração dos marcadores bioquímicos e/ou do PIUt, pode-se utilizar da combinação dos fatores de risco materno com a PAM, porém há redução da eficácia e qualidade do rastreio. Inclusive a FIGO adota e apoia a conduta da *FMF* de recomendar a profilaxia da PE, para as mulheres consideradas de alto risco através do rastreio combinado no primeiro trimestre, com 150mg de aspirina (POON *et al.*, 2019).

Percebemos que uma limitação do nosso estudo foi na classificação das gestantes como portadoras de HAC, DM prévio e gestacional, uma vez que o instrumento de informação utilizado para coleta dos dados foi a ficha de internação na admissão da instituição, onde muitas vezes a referência sobre as comorbidades da gestante não eram descritas ou questionadas adequadamente pelo profissional. Outra limitação encontrada foi a inexistência de instrumento que pudesse verificar a

adesão das pacientes à aspirina. Entretanto, importante ressaltar, que tratou-se de estudo observacional e não ensaio clínico (de intervenção).

Outra limitação do nosso estudo, considerando isoladamente a avaliação do efeito da aspirina na prevenção da PE, em nossa amostra é justamente o fato do protocolo de profilaxia de PE utilizado na ME/UFRJ ser baseado somente nos fatores de risco materno e não no rastreio combinado. O rastreio para PE realizado entre 11-13 semanas de gestação proposto pelo algoritmo da *FMF* utilizando a combinação de fatores maternos, PAM, PIUt e PLGF é superior ao método recomendado pelo NICE e ACOG, conforme publicação de 2017 (O'GORMAN *et al.*, 2017) e Poon *et al.*, (2019).

Apesar do aumento da prevalência da PE encontrada no nosso estudo e de seu efeito aparentemente negativo, obtivemos efeito satisfatório em relação a prematuridade, considerando que a prevalência dos partos prematuros poderia ter sido maior. Esses achados agregaram mudança no protocolo assistencial de rastreio da PE, anteriormente baseado somente em fatores clínicos maternos e suscita a discussão para a modificação do protocolo assistencial de profilaxia da PE, com alteração da dose prescrita da aspirina. Percebeu-se a necessidade da criação de protocolo de avaliação da adesão à esta medicação, que já encontra-se em andamento. Serão necessários novos estudos para avaliação dessas intervenções e seus reais benefícios na prática clínica.

## 6 CONCLUSÕES

- A prevalência da PE na amostra estudada foi de 10,75% (IC95%: 9,76-11,83) e sua associação significativa com recém-nascidos PIG, com RP de 1,16 (IC95%: 1,00-1,32) e  $p=0,002$ . A associação entre PE total e a prematuridade não se mostrou significativa, com RP de 0,90 (IC95%: 0,79-1,01) e  $p=0,000$ . e A PE prematura teve associação com RN PIG, com RP de 1,42 (IC95% 1,06-1,79) e  $p=0,002$ . Em relação ao óbito fetal, foram 2 casos relacionados a PE prematura, com RP de 2,62 (IC95%: 1,63-3,60) e  $p=0,007$ , e nenhum caso de óbito fetal relacionado a PE tardia. A prescrição de aspirina, na dose de 100mg, para profilaxia da PE, baseada somente em fatores de risco clínicos, conforme a recomendação da OMS e NICE, parece não ser eficaz na redução da prevalência da PE, levantando os questionamentos quanto à dose adequada do medicamento e quanto ao rastreo adequado da PE no primeiro trimestre da gravidez. Os resultados deste estudo levaram à revisão do protocolo de rastreo e de profilaxia para a PE, assim como do cuidado com a adesão à prescrição da aspirina.
- O número de gestantes com diagnóstico de PE e que realizaram PN na ME/UFRJ foi maior do que o número de pacientes que realizaram PN fora da instituição ou que nem realizaram PN, com prevalência de 60,6% em comparação com 39,4%, respectivamente.
- Baseado nos resultados desse estudo, o protocolo de profilaxia e rastreo de PE da ME/UFRJ foi revisado e atualizado, e retificando o compromisso da instituição com a educação em saúde.

## REFERÊNCIAS

ABALOS, E. *et al.* Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v.170, n.1, p.1-7, 2013.

ALBERRY, M.; SOOTHILL, P. Management of fetal growth restriction: guidelines. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.**, v.92, n.1, p.62-67, 2007. DOI: 10.1136/adc.2005.082297.

ALEXANDER, G.R. *et al.* A United States national reference for fetal growth. **Obstet Gynecol.**, v.87, n.2, p. 163–168, 1996.

AKOLEKAR, R. *et al.* Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. **Prenat. Diagn.**, v.31, n.1, p.66-74, 2011.

AKOLEKAR, R. *et al.* Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. **Fetal Diagn Ther**, v.33, n.1, p.8-15, 2013.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS - ACOG. Task Force and Work Group. Hypertension in pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, v.122, n.5, p.p.1122-1131, 2013.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS - ACOG. **Practice advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia**: updated recommendations, 2016. Disponível em: <http://www.losolivos-obgyn.com/info/md/acog/Low-dose%20aspirin,%20ACOG%20Practice%20Advisory%202016.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2020.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS - ACOG. ACOG Practice Bulletin. n. 202. Gestational hypertension and preeclampsia. **Obstet. Gynecol.**, v.133, n.1, p.e1–e25, 2019.

ARNGRIMSSON, R. *et al.* Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.97, n.9, p.762-769, 1990.

ASKIE, L. *et al.* Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet**, v.369, n.9575, p.1791-1798, 2007.

ATALLAH, A. *et al.* Aspirin for prevention of preeclampsia. **Drugs**, v.77, n.17, p.1819-1831, 2017.

BARTSCH, E. *et al.* Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **BMJ**, v.353, n.i1753, p.1-10, 2016. DOI:org/10.1136/bmj.i1753.

BASCHAT, A. *et al.* Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.211, n. 5, p.514e1-e7, 2014.

BEAUFILS, M. *et al.* Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. **Lancet**, v.1, n.8433, p.840–842, 1985.

BORNIA, R. G.; COSTA JUNIOR, I. B.; AMIM JUNIOR, J. **Protocolos assistenciais**: Maternidade Escola: Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: POD, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: manual técnico. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial n° 285 de 24 de março de 2015. Redefine o Programa de certificação de Hospitais de Ensino(HE). Brasília, 2015. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0285\\_24\\_03\\_2015.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0285_24_03_2015.html). Acesso em: 10 mar. 2020.

BUJOLD, E. *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, v.116, n.2, p.402–414, 2010.

BUJOLD, E. *et al.* Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. **Prenat. Diagn.**, v.34, n.7, p.642–648, 2014.

BUJOLD, E. Low-dose aspirin reduces morbidity and mortality in pregnant women at high-risk for preeclampsia. **Evid. Based Nurs.**, v.18, n.3, p.71, 2015.

BUSHNELL, C. *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v.45, n.5, p.1545–1588, 2014.

CINCOTTA, R. B.; BRENNECKE, S. P. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v.60, n.1, p. 23-27, 1998.

COLLABORATIVE LOW-DOSE ASPIRIN STUDY IN PREGNANCY – CLASP. Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low- dose aspirin for the prevention and treatment of pre- eclampsia among 9364 pregnant women. **Lancet**, v.343, n.8898, p.619–629, 1994.

COMISSÃO INTERGESTORES BIPATITE (Rio de Janeiro). **Deliberação CIB-RJ nº 3470 de 20 de julho de 2015**. Pactua a criação de uma central unificada de regulação - Reuni-RJ - com o objetivo de ordenação do acesso dos usuários dos municípios fluminenses à serviços estratégicos localizados no Município do Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://138.68.60.75/images/portarias/agosto2015/dia05/delib3470.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2020.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 466 de de 12 de dezembro de 2012**. Trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a Resolução 196, Brasília, 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2020.

CORREA, P. J. *et al.* Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. **Hypertens. Pregnancy**, v.35, n.3, p.280-294, 2016.

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

DENISON, F. C. *et al.* Care of women with obesity in pregnancy. Green top Guideline n.72. **BJOG**, v.126, n.3, p.e62-e106, 2019. DOI: 10.1111/1471-0528.15386.

DEKKER, G.; SIBAI, B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. **Lancet**, v.357, n.9251, p.209–215, 2001.

DOMINGUES, R. M. S. M. *et al.* Avaliação da adequação da assistência pré-natal na rede SUS do Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v.28, n.3, p.425-437, 2012.

DULEY, L. *et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v.2019, n.10, 2019. DOI: 10.1002/14651858. CD004659.pub3.

DUCKITT, K.; HARRINGTON, D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. **BMJ**, v.330, n.7491, p.565, 2005. DOI: 10.1136/bmj\_38380.674340E0.

FIGO WORKING GROUP ON GOOD CLINICAL PRACTICE IN MATERNAL-FETAL MEDICINE - FIGO. Good clinical practice advice: first trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v.144, n.3, p.325-329, 2019.

GILLON, T. E. R. *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. **PLoS ONE**, v.9, n.12, p.1–20, 2014.

GIORDANO, J. C. *et al.* The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. **PLoS ONE**, v.9, n.5, p.e97401, 2014.

HENDERSON, J. T. *et al.* Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the u.s. preventive services task force. **Ann. Int. Med.**, v.160, n.10, p.695–703, 2014.

HOFMEYR, G. J. *et al.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v.10, p.CD001059, 2018. CD001059.pub5.

ILEKIS, J. V. *et al.* Preeclampsia - a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop. **Reprod. Sci.**, v.14, n.6, p.508-523, 2007. DOI: 10.1177/1933719107306232.

IMPERIALE, T.F.; PETRULIS, A. S. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. **JAMA**, v.266, n.2, p.260–264, 1991.

KHALIL, A. *et al.* Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.42, n.6, p.634-643, 2013. DOI: 10.1002/uog.12494.

KUKLINA, E. *et al.* Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.113, n.6, p.1299-1306, 2009.

LEFEVRE, M. L.; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Ann. Int. Med.**, v.161, n.11, p.819–826, 2014.

LISONKOVA, S.; JOSEPH, K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.209, n.6, p.544.e1-e12, 2013.

MATERNIDADE ESCOLA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – ME/UFRJ. **Relatório Divisão Adjunta de Atenção à Saúde: indicadores assistenciais**, 2019. Disponível em: <http://www.maternidade.ufrj.br/portal/index.php/atencaoasaude/indicadores-assistenciais>. Acesso em: 06 mar. 2020.

MATEUS, J. *et al.* Fetal growth patterns in pregnancy-associated hypertensive disorders: NICHD fetal growth studies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.1, p.e1-e.16, 2019.

MEHER, S. *et al.* Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.216, n.2, p.121-128, 2017. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.016. .

MOL, B. W. J. *et al.* Pre-eclampsia. **Lancet**, v.387, n.10022, p.999–1011, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.

MONE, F. *et al.* An open-label randomized-controlled trial of low dose aspirin with an early screening test for pre-eclampsia and growth restriction (TEST): trial protocol. **Contemp. Clin. Trials**, v.49, p.143–148, 2016. DOI: 10.1016/j.cct.2016.07.003

MONTENEGRO, C. A. B.; PEREIRA, M. N.; REZENDE FILHO, J. de. Hipertensão crônica. *In*: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. **Rezende: obstetrícia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.490-494.

MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. Crescimento intra-uterino restrito. *In*: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. **Rezende: obstetrícia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.410-416.

MONTENEGRO, C. A. B.; BURLÁ, M.; REZENDE FILHO, J. de. Toxemia gravídica: pré-eclâmpsia/eclâmpsia. *In*: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. **Rezende: obstetrícia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.277-293.

MONTENEGRO, C. A. B. *et al.* Assistência pré-natal. *In*: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. **Rezende: obstetrícia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.152-162.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE - NICE. **Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman**. London: RCOG Press, 2010. (NICE Clinical Guideline, n.62). Disponível em:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg062niceguideline.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2020.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. **Hypertension in pregnancy**: diagnosis and management Level (CG107). Manchester: NICE, 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG107>. Acesso em: 25 out. 2016.

NAVARATNAM, K. *et al.* Aspirin non-responsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v.221, p.144-150, 2018. DOI: 10.1016/j\_ejogrb.2017.12.052. Trabalho aceito para publicação em: 30 dez. 2017.

NAVARATNAM, K.; ALFIREVIC, A.; ALFIREVIC, Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? **BJOG**, v.123, n.9, p.1481-1487, 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.13914. Trabalho aceito para publicação em: 26 dez. 2015.

ODEGARD, R. A. *et al.* Preeclampsia and fetal growth. **Obstet. Gynecol.**, v.96, n.6, p.950-955, 2000.

O'GORMAN, N. *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.49, n.6, p.756-760, 2017. DOI: 10.1002/uog.17455.

O'GORMAN, N. *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.214, n.1, p.103e1-e12, 2016a.

O'GORMAN, N. *et al.* Study protocol for the randomised controlled trial : combined multimarker screening and randomised patient treatment with aspirin for evidence-based preeclampsia prevention (ASPRES). **BMJ Open**, v.6, n.6, p.e011801, 2016b.

POON, L. C. *et al.* First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. **Hypertension**, v.53, n.5, p.812–819, 2009.

POON, L. C. *et al.* Birth weight in live births and stillbirths. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.48, n.5, p.602-606, 2016. DOI: 10.1002/uog.17287.

POON, L. C. *et al.* ASPRES trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.217, n.5, p. 1-21, 2017. DOI 10.1016/j.ajog.2017.07.038. Trabalho aceito para publicação em: 31 jul. 2017.

POON, L. C. *et al.* Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. **J. Hum. Hypertens.**, v.24, n.2, p.104-110, 2010.

POON, L. C. *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v.145, n.supl.1, p.1-33, 2019. DOI: 10.1002/ijgo.12802.

POON, L. C.; NICOLAIDES, K. H. Early prediction of preeclampsia. **Obstet. Gynecol. Int.**, v.2014, p.297397, 2014. DOI: 10.1155/2014/297397.

REZENDE, K. B. de C. *et al.* Preeclampsia: prevalence and perinatal repercussions in a university Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Pregnancy Hypertens.**, v.6, n.4, p.253-255, 2016. DOI: 10.1016/j\_preghy.2016.08.229. Trabalho aceito para publicação em: 5 agost. 2016.

REZENDE, K. B. de C. *et al.* External validation of the Fetal Medicine Foundation algorithm for the prediction of preeclampsia in a Brazilian population. **Pregnancy Hypertension**, v.17, p.64-68, 2019. Trabalho aceito para publicação em: 8 mar. 2019.

ROBERGE, S. *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v.67, n.12, p.760–762, 2012a.

ROBERGE, S. *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Fetal Diagn. Ther.**, v.31, n.3, p.141–146, 2012b.

ROBERGE, S. *et al.* Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.41, n.5, p.491–499, 2013.

ROBERGE, S. *et al.* Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials. **Am. J. Perinatol.**, v.33, n.8, p.781–785, 2016a.

ROBERGE, S.; ODIBO, A. O.; BUJOLD, E. Aspirin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction. **Clin. Lab. Med.**, v.36, n.2, p.319–329, 2016b.

ROBERGE, S. *et al.* The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.216, n.2, p.110-120, 2017.

ROBERGE, S. *et al.* Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.218, n.3, p.287-293, 2018. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561. Trabalho aceito para publicação em: 7 nov. 2017.

ROLNIK, D. L. *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. **N. Engl. J. Med.**, v.377, n.7, p.613-622, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS - RCOG. **Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy.** London: NICE, 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/evidence/full-guideline-pdf-6836184830>. Acesso em: 09 mar. 2020.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Coleção Guia de Referência Rápida Atenção ao Pré-Natal Rotinas para gestantes de baixo risco. Versão profissional. **SMS/RJ**, PCRJ, 2016.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINE, M. Pre-eclampsia. **Lancet**, v.365, n.9461, p.785-799, 2005.

TRANQUILLI, A. L. *et al.* The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertens.**, v.4, n.2, p.97-104, 2014. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.

VAN VLIET, E. O. *et al.* Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **Obstet Gynecol**, v.129, n.2, p.327-336, 2017.

VILLA, P. M. *et al.* Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: A randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. **BJOG**, v.120, n.1, p.64-74, 2012.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet.**, v.384, n.9946, p.857-868, 2014.

VILLAR, J. *et al.* INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. **Lancet.** v. 387, n.10021, p.844-845, 2016.

WERNER, E. F. *et al.* A cost–benefit analysis of low-dose aspirin prophylaxis for the prevention of preeclampsia in the United States. **Obstet. Gynecol.**, v.126, n.6, p.1242–1250, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **International classification of diseases 10<sup>th</sup> revision (ICD-10)**. Geneva: World Health Organization, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Who Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Who Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes**. Geneva: World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Make every mother and child count**. Geneva: World Health Organization, 2005. (The World Health Report, 2005). Disponível em: [http://www.who.int/whr/2005/whr2005\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf). Acesso em: 09 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Who Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience**. Geneva: World Health Organization, 2016.

WRIGHT, D. *et al.* ASPRE trial. Influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.217, n.6, p.685e1–e5, 2017. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.110. Trabalho aceito para publicação em: 31 agost. 2017.

WRIGHT, D. *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.213, n.1, p.62e1–e10, 2015. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018. Trabalho aceito para publicação em: 13 fev. 2015.

YERLIKAYA, G. *et al.* Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, v.48, n.5, p.607–612, 2016. DOI: 10.1002/uog.17290.

ZHONG-CHENG, L. *et al.* The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. **Paediatr. Perinat. Epidemiol.**, v.21, n.supl. 1, p. 36–45, 2007.

ZUGAIB, M. Assistência pré-natal. *In*: ZUGAIB, M. **Zugaib Obstetrícia**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2012. p.205-224.

**ANEXO A: Parecer do comitê de ética e pesquisa**



UFRJ - MATERNIDADE  
ESCOLA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DO USO DA ASPIRINA EM BAIXAS DOSES NA PROFILAXIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا E SUAS REPERCUSSÕES PERINATAIS

**Pesquisador:** MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 64328717.4.0000.5275

**Instituição Proponente:** Maternidade-Escola da UFRJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.940.291

#### Apresentação do Projeto:

A pré-eclâmpsia está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade ao redor do mundo. Tem uma prevalência estimada em torno de 2-8% e está correlacionada com muitos casos de partos pré-termos e crescimento intra-uterino restrito. Múltiplos fatores de risco podem estar presentes, sendo a história obstétrica pregressa de pré-eclâmpsia considerada um fator de alto risco, dentre outros. Em função da morbidade causada pela PE severa diversas estratégias de prevenção são estudadas. Baixas doses de aspirina promovem redução do risco de PE em mulheres de alto risco. Se administrada precocemente, podem diminuir os casos de partos prematuros relacionados a PE e suas sequelas, além de reduzir a morbidade materna. Os objetivos do projeto são 1) Comparar a prevalência da PE na Maternidade Escola da UFRJ nos anos de 2015 e 2016 com a dos anos de 2011 e 2012, 2) Estratificar a prevalência da PE nas gestantes, segundo a realização do pré-natal da ME-UFRJ e o uso da aspirina em baixas doses. Será um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico. A população estudada será de gestantes admitidas na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com idade gestacional no parto maior que 22 semanas, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2016, independente do local e/ou da realização de pré-natal. Será calculada a prevalência da PE nos anos de 2015 e 2016 e comparadas com a prevalência do biênio 2011/2012

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

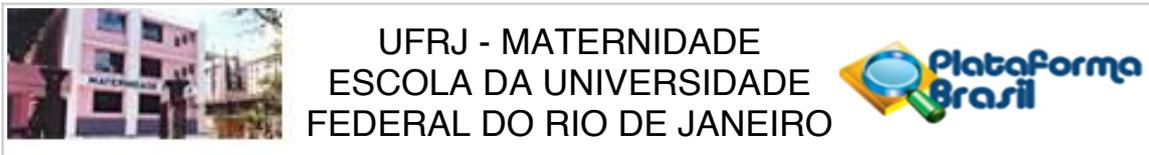
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 1.940.291

pela razão das prevalências (RP) e seu intervalo de confiança (IC) 95%. Será considerada significativa se os limites do IC não alcançarem o 1. Também será realizado teste de qui-quadrado comparando as proporções entre os dois períodos, considerando significativo se  $p\text{-valor} < 0,05$ .

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Estudar o impacto da implementação da aspirina em baixas doses (100mg/dia) na prevenção da pré-eclâmpsia nas gestantes assistidas na Maternidade Escola da UFRJ.

Objetivos Secundários:

1. Comparar a prevalência da PE, na Maternidade Escola da UFRJ, após o início do uso da aspirina para a profilaxia da doença, com a prevalência já estabelecida no biênio 2011/2012, quando a profilaxia não era utilizada. 2. Estratificar a prevalência da PE nas gestantes, de acordo com o local onde foi realizado o pré-natal e com o uso da aspirina. 3. Cotejar as prevalências das principais complicações perinatais da pré-eclâmpsia com as observadas no biênio 2011/2012.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo que não envolve riscos às pacientes estudadas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto tem grande relevância pois representa a confirmação de uma forma de profilaxia de uma das doenças que trazem mais complicações para as nossas gestantes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Por se tratar de revisão de prontuários não há necessidade de uso de termos de consentimento.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

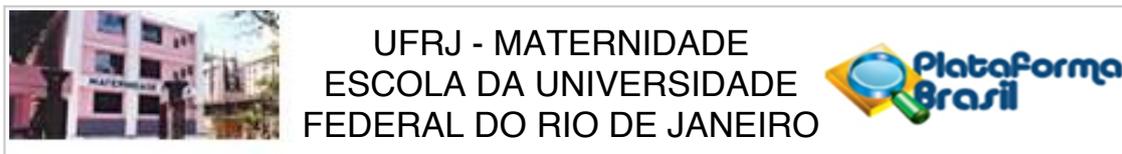
O projeto não tem pendências, sendo recomendada a sua aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, no inciso XI.2., cabe ao pesquisador:

- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 1.940.291

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_848357.pdf	31/01/2017 16:33:16		Aceito
Outros	termo.pdf	31/01/2017 16:31:49	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetofinal.pdf	31/01/2017 16:30:24	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito
Outros	curriculo.pdf	31/01/2017 16:26:56	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoMarialsabel.doc	12/01/2017 11:24:20	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Fevereiro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Ivo Basílio da Costa Júnior**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br

## ANEXO B: Parecer do comitê de ética e pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** O EFEITO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROFILAXIA DE PRÉ-ECLÂMPZIA NA PREVALÊNCIA DA DOENÇA E DE SUAS REPERCUSSÕES PERINATAIS

**Pesquisador:** MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 64328717.4.0000.5275

**Instituição Proponente:** Maternidade-Escola da UFRJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.759.938

#### Apresentação do Projeto:

O presente Projeto, intitulado "O efeito da implementação do protocolo de profilaxia de pré-eclâmpsia na prevalência da doença e de suas repercussões perinatais", apresentado a este Comitê de Ética, refere-se a uma Emenda do projeto anteriormente denominado "O efeito do uso da aspirina na prevalência da pré-eclâmpsia e em suas repercussões perinatais", para alteração do título, assim como da apresentação dos objetivos e do cronograma.

O projeto anterior foi submetido e aprovado em 23 de fevereiro de 2017, sob parecer número 1.910.291.

O estudo proposto é para apresentação de Dissertação de Mestrado da pesquisadora, matriculada no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

A solicitação de alteração do título é justificada para que represente melhor os resultados alcançados no estudo, segundo a pesquisadora e sua equipe. A modificação na elaboração dos objetivos é para que se compreenda melhor o que foi estudado e analisado. O novo cronograma apresentado é para retratar as etapas do estudo, corretamente.

A proposta do estudo foi analisar o impacto da administração da aspirina, em baixas doses, nas gestantes consideradas de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (grande causa de morbidade materna e perinatal, assim como de mortalidade materna), admitidas para parto na

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

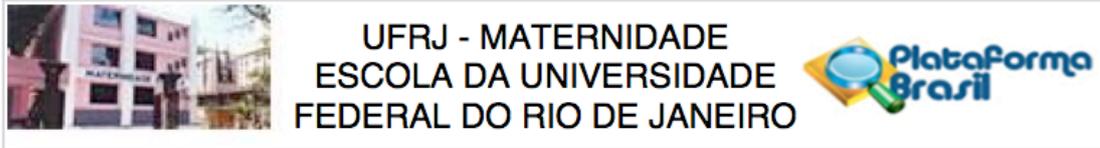
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 3.759.938

Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O projeto tem grande relevância clínica e científica, uma vez que representa a possibilidade de profilaxia de uma doença que pode trazer grandes complicações para as gestantes.

Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico.

**Objetivo da Pesquisa:**

São divididos em:

Geral: - avaliar o efeito da implementação do protocolo de rastreio e profilaxia da pré-eclâmpsia e de suas repercussões perinatais com uso da aspirina em baixas doses (100mg/dia) nas gestantes assistidas na ME/UFRJ.;

e

Específicos: - descrever a prevalência da pré-eclâmpsia e de suas principais complicações, no biênio 2015/2016, na ME/UFRJ, após a implementação do protocolo assistencial de profilaxia que recomenda o uso da aspirina em baixas doses para pacientes classificadas como alto risco; - comparar a prevalência da pré-eclâmpsia nas gestantes no biênio 2015/2016, de acordo com o local onde foi realizado o pré-natal.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora, o estudo não apresenta risco às gestantes que constituíram a amostra (n=3468), pois consiste na análise de dados retrospectivos, constantes em prontuários, de caráter observacional e sem intervenção. Foi apresentada a solicitação de dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por tratar-se de dados de prontuários, retrospectivos.

Compromete-se a manter a confidencialidade dos dados, com acesso dos mesmos, apenas pela pesquisadora e demais membros da equipe.

Justifica-se a realização do estudo, com vistas à melhoria na assistência pré-natal e, conseqüentemente, melhores desfechos perinatais.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora tem graduação em Medicina, com experiência na área pretendida do estudo.

Projeto apresentado de forma adequada, com destaques para as solicitações apresentadas na presente Emenda.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Folha de Rosto: adequada;

- Projeto de Pesquisa: apresentado, em sua versão original e com alteração para a presente

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 3.759.938

emenda;

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: apresentada dispensa, com justificativa adequada;
- Termo de compromisso de utilização e divulgação dos dados: apresentado adequadamente, desde a primeira versão do projeto;
- Endereços para Currículo da pesquisadora e membros da equipe: apresentados;
- Orçamento: adequado;
- Cronograma: modificado para a Emenda. Atenção que as datas estão diferentes no Projeto e no Arquivo "informações básicas do Projeto".

**Recomendações:**

Corrigir dados do Cronograma, de modo a ter-se uma única informação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem inadequações.

Projeto adequado, com metodologia bem estruturada, que atende às exigências éticas nas pesquisas com seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Importante lembrar que de acordo com a Resolução CNS 466/2012, no inciso XI.2., assim como a Resolução CNS 510/2016, cabe ao pesquisador:

- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais a cada 6 meses e o relatório final ao término do projeto (o site da após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados. Plataforma Brasil tem um link para relatório);
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos

OBS.: O parecer consubstanciado, emitido pelo colegiado, encontra-se disponível na árvore lateral esquerda de arquivos, na pasta "Pareceres".

Caso o pesquisador necessite submeter uma emenda futuramente, favor seguir o modelo e orientações de preenchimento disponibilizados no site do CEP ME-UFRJ.

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 3.759.938

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1470852_E1.pdf	13/11/2019 12:05:54		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	13/11/2019 12:05:15	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito
Outros	EMENDA_CEP_MariaIsABEL.doc	12/11/2019 16:10:31	KARINA BILDA DE CASTRO REZENDE	Aceito
Outros	PROJETO_CORRIGIDO_com_destaque.doc	12/11/2019 16:09:54	KARINA BILDA DE CASTRO REZENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CORRIGIDO_Maria_Isabel.doc	12/11/2019 16:07:50	KARINA BILDA DE CASTRO REZENDE	Aceito
Outros	termo.pdf	31/01/2017 16:31:49	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito
Outros	curriculo.pdf	31/01/2017 16:26:56	MARIA ISABEL MARTINS PEIXOTO CARDOSO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Dezembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Ivo Basílio da Costa Júnior**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br

## APÊNDICE A: Projeto aplicativo

	<b>Pré-Eclâmpsia / Eclâmpsia</b>	<b>OBSTETRÍCIA</b>
	Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro	<b>68</b>

Pré-eclâmpsia (PE) é doença exclusiva da gestação humana e se caracteriza pelo aparecimento de hipertensão e proteinúria após a 20<sup>a</sup> semana de gestação. Na sua vigência, a mortalidade perinatal está aumentada de cinco vezes.

### FORMAS CLÍNICAS

- **Hipertensão gestacional** – Hipertensão sem proteinúria, após 20 semanas de gravidez, cujos níveis tensionais retornam ao normal 6 a 12 semanas pós-parto.
- **Pré-eclâmpsia leve** – quadro 1
- **Pré-eclâmpsia grave** – quadro 1
- **Pré-eclâmpsia superajuntada** – aparecimento da PE em gestante hipertensa crônica – quadro 1.
- **Síndrome HELLP** – Forma grave de PE caracterizada por: Hemólise, Elevação da enzimas hepáticas e Plaquetopenia.

**Quadro 1** – Diagnóstico diferencial entre PE leve, grave e superajuntada

Pré-eclâmpsia leve	Pré-eclâmpsia grave	Pré-eclâmpsia superajuntada
PA $\geq$ 140/90 (2 ocasiões espaçadas de 4h)	PA $\geq$ 160/110 (2 ocasiões espaçadas de 4h)	Aumento súbito da PA
Proteinúria $\geq$ 300 mg/24h	Proteinúria $\geq$ 5 g/24h	Aparecimento ou aumento súbito da proteinúria
	Oligúria (< 500 ml/24h)	Hiperuricemia
	Dor epigástrica ou no quadrante superior direito	Síndrome HELLP
	Distúrbios visuais ou cerebrais	
	Trombocitopenia < 100.000/ mm <sup>3</sup>	
	Edema de pulmão ou cianose	

### Predição

O rastreio da PE que incorpora e combina dados da história com características físicas maternas, marcadores biofísicos e/ou bioquímicos, aplicado entre 11 e 13<sup>+6</sup> semanas, consiste na abordagem mais promissora de predição precoce, e deve ser realizado universalmente. Os algoritmos desenvolvidos pela *Fetal Medicine Foundation (FMF)* expressam o risco para PE na forma de uma fração que representa a probabilidade de desenvolvimento da doença na gestação, estratificada em relação à IG do parto. A calculadora do risco para PE é disponibilizada gratuitamente na webpage

considerado positivo quando risco é igual ou maior do que 1/150 baseado no teste combinado com os fatores maternos, medida da pressão arterial média (PAM) e índice de pulsatilidade (PI) das artérias uterinas.

## PROFILAXIA

Pacientes que iniciam o pré-natal antes de 14 semanas serão submetidas ao exame ultrassonográfico morfológico de 1º trimestre, que inclui o rastreio para a pré-eclâmpsia. (Ver capítulo Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia). As gestantes cujo rastreio indicar alto risco para a doença, receberão, na ocasião, a prescrição do ácido acetilsalicílico (AAS) na dose 100 mg/dia, à noite, a partir de 12 semanas, mantendo-o até 37 semanas. O obstetra deverá acompanhar a adesão da paciente à profilaxia, registrando a mesma no prontuário.

Gestantes não submetidas ao rastreio de 1º trimestre, e portadoras de quaisquer das condições abaixo, devem iniciar até 16 semanas a profilaxia com o AAS:

- Hipertensão arterial crônica.
- História de doença hipertensiva durante gestação anterior.
- Diabetes tipo 1 ou tipo 2 ou Diabetes mellitus gestacional
- Doença renal crônica.
- Doenças autoimunes, tais como Lupus Eritematoso Sistêmico ou Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo.

Ou, mais de um dos fatores abaixo:

- Primeira gestação.
- Idade materna  $\geq 40$  anos.
- Intervalo entre as gestações superior a 10 anos.
- IMC maior ou igual a 35 na primeira consulta.
- História familiar ou pessoal de pré-eclâmpsia.
- Gestação múltipla.

## CONDUTA

### PRÉ-ECLÂMPسيا LEVE

- Tratamento ambulatorial com consultas semanais
- Períodos de repouso diários em decúbito lateral.
- Dieta normossódica e hiperproteica.
- **Não prescrever diuréticos**
- **Evitar dieta hipossódica.**
- Avaliação da viabilidade fetal (ver rotina específica).
- Avaliação laboratorial: proteinúria de 24 horas, clearance da creatinina, hematócrito, hematoscopia, contagem de plaquetas, uréia, creatinina, ácido úrico, proteínas totais e frações, enzimas hepáticas e bilirrubinas.
- Interromper a gestação apenas se ocorrer comprometimento da viabilidade fetal.

### PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE

- Internação da paciente e estabilização do quadro clínico.
- Controle rígido da pressão arterial (PA) e dos sintomas.

contagem de plaquetas, uréia, creatinina, ácido úrico, proteínas totais e frações, enzimas hepáticas e bilirrubinas.

- Interromper a gestação apenas se ocorrer comprometimento da viabilidade fetal.

### Pré-Eclampsia Grave

- Internação da paciente e estabilização do quadro clínico.
- Controle rígido da pressão arterial (PA) e dos sintomas.
- Cateterismo venoso e vesical.
- Dieta normossódica e hiperproteica.
- Avaliação da viabilidade fetal (ver rotina específica).
- Aceleração da maturidade fetal (ver rotina específica).
- Avaliação laboratorial conforme rotina da *Pré-Eclampsia Leve*, a cada 3 dias.
- **Hipotensor**
  - Ataque (manter PA diastólica entre 90 e 100mmHg):
    - ★ *Hidralazina*: 5 mg EV, em *bolus*, lentamente, durante um a dois minutos, repetida a cada 15 minutos (diluir 1 ampola de 20 mg em água destilada – qsp 20 ml – e aplicar 5 ml). A dose de *bolus* máximo é de 20 mg. A queda na pressão sanguínea começa dentro de 10 a 30 minutos e dura de duas a quatro horas.
  - Manutenção (caso a PA diastólica se estabilize em valores < 100mmHg):
    - ★ *Hidralazina*: 25 a 50 mg VO de 6/6 horas (dose máxima de 200 mg/dia) e/ou
    - ★ *Metildopa*: 250 a 750 mg VO de 6/6 horas (dose máxima de 3g/dia).
- **Profilaxia da convulsão**
  - Ataque:
    - ★ *Sulfato de Magnésio*: 4 g EV, em dose única (diluir 8 ml da solução a 50% em 42 ml de soro glicosado a 5% e administrar, com bomba de infusão, em 10 minutos).
  - Manutenção:
    - ★ *Sulfato de Magnésio*: 1 a 2 g por hora, EV (diluir 20 ml da solução a 50% em 480 ml de soro glicosado a 5% e administrar com bomba de infusão 50 a 100 ml por hora).
  - Só continuar a medicação se
    - ★ Diurese > 30 ml por hora
    - ★ Frequência respiratória > 10 IRPM.
    - ★ Reflexo patelar presente.
  - Manter a medicação por 24 horas após o parto.
  - Antídoto do *Sulfato de Magnésio*:
    - ★ *Gluconato de Cálcio*: 1g EV, perfundidos em 10 minutos.
- **Interromper a gestação:**
  - **Quatro horas após estabilizado o quadro clínico**, se gravidez  $\geq$  34 semanas.
  - Quarenta e oito horas depois de iniciada a aceleração da maturidade pulmonar fetal, se gravidez < 34 semanas e se a resposta clínica e laboratorial ao tratamento for adequada.
  - Se ocorrer comprometimento da viabilidade fetal.

### Eclâmpsia

- Internação da paciente com assistência intensiva
- Garantir permeabilidade das vias aéreas; aspiração de secreções; *Oxigênio* sob cateter nasal.
- Cateterismo venoso e vesical com controle horário da diurese.
- Contenção da paciente no leito e proteção da língua durante a convulsão.
- Avaliação laboratorial:
  - De urgência coagulação sanguínea (*TAP, PTT, fibrinogênio*), série vermelha e plaquetas.

- Complementar conforme rotina da *Pré-Eclampsia Leve*.
- *Hidralazina* parenteral e *Sulfato de Magnésio* conforme rotina da *Pré-Eclampsia Grave*.
- Tratamento das complicações clínicas, como o *Edema Agudo de Pulmão*, se presente.
- Interromper a gestação **4 horas depois de estabilizado o quadro clínico**, em qualquer idade gestacional.
- Manter o tratamento até 48 a 72 horas após o parto.

#### **Síndrome HELLP**

- Avaliar coagulação pelo teste de *Wiener* (ver *Coagulação Intravascular Disseminada*).
- Avaliação laboratorial:
  - De urgência coagulação sanguínea (*TAP, PTT, fibrinogênio*), série vermelha e plaquetas.
  - Complementar conforme rotina da *Pré-Eclampsia Leve*.
- Correção dos distúrbios da coagulação, se presentes.
  - Corrigir o *TAP* e o *PTT* prolongados.
  - Manter o *fibrinogênio plasmático* > 100 mg%.
    - ★ Uma unidade de *crioprecipitado* contém 250 mg de fibrinogênio (01 unidade de crioprecipitado aumenta o fibrinogênio em 10 mg).
    - ★ Uma unidade de *plasma fresco* contém 500 mg de fibrinogênio.
  - Transfundir *concentrado de plaquetas* quando sua contagem for < 50.000/mm<sup>3</sup>
    - ★ Uma unidade de concentrado de plaquetas eleva a contagem em 5.000/mm<sup>3</sup>.
    - ★ A quantidade usualmente transfundida está em torno de 6 a 8 unidades.
- Ultra-sonografia para investigar hematoma subcapsular hepático.
- Estabilização do quadro clínico.
- Interrupção da gravidez.

#### **Hipertensão Gestacional**

- Conduzir como a *Pré-Eclâmpsia Leve*.

#### **Pré-Eclampsia Superajuntada**

- Conduzir como se fosse *Pré-Eclâmpsia pura*

#### **Leitura Sugerida**

- AMES, M. M.; RUEDA, J.J.; CAUGHEY, A.B. Ambulatory management of chronic hipertension in pregnancy. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v.55, n.3, p.744-755, 2012.
- AUGUST, P. **Management of hypertension in pregnant and postpartum women**. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/contents/management-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-women?source=see\\_link&anchor=H3#H8](http://www.uptodate.com/contents/management-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-women?source=see_link&anchor=H3#H8)>. Acesso em: 07 jan. 2013.
- MONTENEGRO, C.A.B.; REZENDE FILHO, J. Toxemia gravídica: pré-eclampsia/eclampsia. In: MONTENEGRO, C.A.B; REZENDE FILHO, J. **Obstetrícia Fundamental**. 12.ed., 2011, p.243-256.