

# Antiagregantes plaquetários para prevenção da pré-eclâmpsia e suas complicações: uma Revisão Cochrane

Lelia Duley<sup>1\*</sup>, Shireen Meher<sup>2</sup>, Kylie E Hunter<sup>3</sup>, Anna Lene Seidler<sup>3</sup>, Lisa M Askie<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nottingham Clinical Trials Unit, Nottingham Health Science Partners, Nottingham, UK

<sup>2</sup> Birmingham Women's Hospital, Birmingham, UK

<sup>3</sup> NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Camperdown, Australia

\* Autor correspondente. Endereço de e-mail: [lelia.duley@nottingham.ac.uk](mailto:lelia.duley@nottingham.ac.uk)

## Introdução

A pré-eclâmpsia está associada a uma produção intravascular deficiente de prostaciclina, um vasodilatador, e à produção excessiva de tromboxano, um vasoconstritor e promotor da agregação plaquetária. Essas observações levaram à hipótese de que os antiagregantes plaquetários, e especialmente a aspirina em baixa dose, poderiam prevenir ou retardar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

## Objetivos

Avaliar a efetividade e a segurança do uso dos antiagregantes plaquetários, como o AAS e o dipiridamol, em mulheres com risco de desenvolver pré-eclâmpsia.

## Métodos de busca

Para esta atualização, fizemos buscas nas seguintes bases de dados, em 30 de março de 2018: Cochrane Pregnancy and Childbirth Trials Register, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) e nas listas de referências dos estudos recuperados. Atualizamos a busca em setembro de 2019 e adicionamos os resultados à seção dos estudos aguardando classificação.

## Crítérios de seleção

Incluimos todos os ensaios clínicos randomizados que compararam antiagregantes plaquetários versus placebo ou não usar um agente antiagregante. Incluimos os estudos publicados

apenas em forma de resumo se eles apresentassem informações suficientes. Os ensaios clínicos randomizados por cluster também foram elegíveis para inclusão na revisão. Porém, nossa busca não identificou nenhum estudo desse tipo. Os estudos quasi-randomizados foram excluídos. As participantes foram gestantes com risco de desenvolver pré-eclâmpsia. As intervenções consistiram na administração de um antiagregante plaquetário (como o AAS em dose baixa ou o dipiridamol) versus placebo ou não oferecer nenhum agente antiagregante.

## Coleta dos dados e análises

Dois autores de revisão, trabalhando de forma independente, selecionaram os estudos e fizeram a extração dos dados. Para os desfechos binários, calculamos o risco relativo (RR) e seu intervalo de confiança (IC) de 95%, em uma análise por intenção de tratar. Para esta atualização, incorporamos dados de participantes individuais (DPI) provenientes dos ensaios clínicos nos quais estes estavam disponíveis. Também incluímos dados agregados (DA) quando os DPI não estavam disponíveis. Com isso, pudemos fazer análises confiáveis de subgrupos e adicionamos dois novos desfechos-chave. Avaliamos o risco de viés dos estudos incluídos e criamos uma tabela "Resumo dos achados" usando o GRADE.

## Principais resultados

A revisão atual inclui 77 ensaios clínicos (40.249 mulheres e seus bebês). Porém, três estudos (envolvendo 233 mulheres) não tinham dados que pudessem ser incluídos nas metanálises. Nove dos

estudos eram grandes (> 1000 mulheres recrutadas), representando 80% das mulheres recrutadas. Embora os estudos tenham sido realizados em muitos países, os nove grandes estudos envolveram apenas mulheres de países de renda alta e/ou média-alta. Trinta e seis estudos traziam DPI (34.514 mulheres), incluindo oito dos nove grandes estudos. Todos os grandes estudos, e a maioria dos estudos incluídos na revisão, testaram o uso do AAS em baixa dose de forma isolada (isto é, sem outros remédios associados). As doses, nos grandes estudos, foram de 50 mg (1 estudo, 1106 mulheres), 60 mg (5 estudos, 22.322 mulheres), 75 mg (1 estudo, 3697 mulheres), 100 mg (1 estudo, 3294 mulheres) e 150 mg (1 estudo, 1776 mulheres). A maioria dos estudos tinha ou baixo risco de viés ou um risco de viés incerto. Todos os grandes estudos tinham baixo risco de viés.

### Antiagregantes plaquetários versus placebo/nenhum tratamento

O uso de antiagregantes plaquetários reduziu o risco de pré-eclâmpsia com proteinúria em 18% (36.716 mulheres, 60 estudos, RR 0,82, IC 95% 0,77 a 0,88; evidência de alta qualidade). O número necessário para tratar (NNT) foi 61 (IC 95% 45 a 92). Houve uma pequena redução (9%) no RR de parto prematuro abaixo de 37 semanas (35.212 mulheres, 47 estudos; RR 0,91, IC 95% 0,87 a 0,95, evidência de alta qualidade), NNT de 61 (IC 95% 42 a 114), e uma redução de 14% nas mortes fetais, mortes neonatais ou mortes anteriores à alta hospitalar (35.391 bebês, 52 estudos; RR 0,85, IC 95% 0,76 a 0,95; evidência de alta qualidade), com NNT de 197 (IC 95% 115 a 681). Os antiagregantes plaquetários reduziram discretamente o risco de ter um bebê pequeno para a idade gestacional (35.761 bebês, 50 estudos; RR 0,84, IC 95% 0,76 a 0,92; evidência de alta qualidade), NNT de 146 (IC 95% 90 a 386), e de gestações com desfechos adversos graves (um desfecho composto que inclui morte materna, morte neonatal, pré-eclâmpsia, pequeno para a idade gestacional e parto prematuro) (RR 0,90, IC 95% 0,85 a 0,96; 17.382 mulheres; 13 estudos, evidência de alta qualidade), NNT de 54 (IC 95% 34 a 132). Os antiagregantes plaquetários provavelmente aumentam um pouco o risco de hemorragia pós-parto > 500 mL (23.769 mulheres, 19 estudos; RR 1,06, IC 95% 1,00 a 1,12; evidência de moderada qualidade devido à heterogeneidade clínica). O uso dos antiagregantes plaquetários provavelmente aumenta discretamente o risco de descolamento prematuro da placenta, embora, para esse desfecho, a qualidade da evidência tenha sido rebaixada devido ao amplo intervalo de confiança, o qual inclui a possibilidade de nenhum efeito (30.775 mulheres; 29

estudos; RR 1,21, IC 95% 0,95 a 1,54; evidência de moderada qualidade).

Os dados de dois grandes estudos que avaliaram crianças com 18 meses de idade (incluindo resultados de mais de 5000 crianças) não identificaram diferenças claras no desenvolvimento infantil entre os dois grupos.

### Conclusão dos autores

A administração de baixas doses de AAS durante a gestação está associada a benefícios pequenos a moderados, incluindo a redução do risco de ter pré-eclâmpsia (16 a menos para cada 1000 mulheres tratadas), parto prematuro (16 a menos por 1000 tratadas), nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional (7 a menos por 1000 tratadas) e morte fetal ou neonatal (5 a menos por 1000 mulheres tratadas). No geral, a administração de antiagregantes plaquetários para 1000 mulheres resultou em 20 gestações a menos com desfechos adversos graves. A qualidade da evidência para todos esses desfechos foi alta. O AAS provavelmente aumenta um pouco o risco de hemorragia pós-parto > 500 mL. Porém, a qualidade da evidência para este desfecho foi rebaixada para moderada devido a questões relacionadas à heterogeneidade clínica nas mensurações das perdas sanguíneas. Os antiagregantes plaquetários provavelmente aumentam um pouco o risco de ter descolamento prematuro da placenta. Porém, a qualidade da evidência foi rebaixada para moderada devido ao baixo número de eventos, e, portanto, ao amplo IC 95%.

No geral, os antiagregantes plaquetários melhoram os desfechos e, nessas doses, parecem ser seguros. A identificação de mulheres que são mais propensas a responder às doses baixas de AAS melhoraria o direcionamento do tratamento. Como quase todas as mulheres desta revisão foram incluídas nos estudos após a 12ª semana de gestação, não está claro se o início do tratamento antes dessa idade gestacional traria benefícios adicionais sem aumentar os efeitos adversos. Embora tenha havido alguns indícios de que doses mais altas de AAS seriam mais efetivas, mais estudos devem ser feitos para examinar essa possibilidade.

### Informações da seção

Esta seção reproduz artigos publicados anteriormente pela Cochrane Database of Systematic Reviews e é realizada em coordenação com Patricia Jabre, Yannick Auffret, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran,

Patrick Miroux, Nordine Nekhili e Youri Yourdanov do grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care.