

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOSÉ CLÁUDIO SANTOS NASCIMENTO

**ASPIRINA EM BAIXAS DOSES NA PROFILAXIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA: Revisão
bibliográfica (1985-1992)**

São Luís – MA

1992

JOSÉ CLÁUDIO SANTOS NASCIMENTO

**ASPIRINA EM BAIXAS DOSES NA PROFILAXIA DA PRÉ-ECLÂMPsia: Revisão
bibliográfica (1985-1992)**

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão para obtenção
de título de graduado em Medicina.

São Luís
1992

Nascimento, José Cláudio Santos

Aspirina em baixas doses na profilaxia da pré-eclâmpsia: revisão bibliográfica (1985-1992). José Cláudio Santos Nascimento. - São Luís, 1992.

32f.

Orientador: Profa. Dra. Ana Maria Bringel.

Monografia (Graduação em Medicina) - Curso de Medicina – Universidade Federal do Maranhão – UFMA, 1992.

1. Aspirina. 2. Aspirina - baixas doses 3. Pré-eclâmpsia. I. Título.

CDU 618.3-008.6“1985/1992”

JOSÉ CLÁUDIO SANTOS NASCIMENTO

**ASPIRINA EM BAIXAS DOSES NA PROFILAXIA DA PRÉ-ECLÂMPsia: Revisão
bibliográfica (1985-1992)**

Monografia apresentada ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão para obtenção
de título de graduado em Medicina.

APROVADA EM / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Maria Bringel (Orientadora)

Segundo Examinador

Terceiro Examinador

In Memoriam

**MIGUEL ARCANJO DO NASCIMENTO e
SUZETE SANTOS NASCIMENTO.**

A meu irmão **CLEBER DOS SANTOS
NASCIMENTO** que sofreu comigo as
decepções vividas na obtenção dessa
vitória, servindo de apoio e estímulo.

**“No novo tempo, apesar dos castigos;
estamos crescidos, estamos atentos,
estamos mais vivos pra nos
socorrer...”**

VITOR MARTINS / IVAN LINS

AGRADECIMENTOS

A **ROSIMEIRE DE JESUS CABRAL NASCIMENTO**, esposa e companheira assídua, pela participação fundamental nos momentos mais difíceis.

A professora **ANA MARIA BRINGEL**, pela orientação e paciência imprescindíveis na elaboração deste trabalho.

A **ROBERTO BARBOSA**, pela colaboração.

A **DEUSERVAL ALVES BRITO**, pela amizade.

Ao Dr. **ÁLVARO NAGIG ATALILLAH** (EPM) pelo trabalho incansável na avaliação do uso de aspirina em baixas doses, incluindo esclarecimento para realização deste trabalho.

Por fim, ao tio **KOARACY GOMES DOS SANTOS**, pela ajuda no momento mais crítico de toda caminhada: o começo.

RESUMO

Estudo da eficácia de baixas doses de aspirina na profilaxia da pré-eclâmpsia. Esta revisão ratifica o pressuposto de que a aspirina em baixas doses reduz a síntese de agentes vasoconstritores (tromboxano A_2) sem comprometer a produção de agentes vasodilatadores (prostaciclina) implicados na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Isso ocorreria por quatro fatores: maior sensibilidade das plaquetas à aspirina, sua inibição é irreversível, o lado materno consumiria maior quantidade de droga pouco afetando a produção da prostaciclina do lado fetal e pelo maior poder de recuperação das células endoteliais frente à inibição provocada pela aspirina.

ABSTRACT

Low-dose aspirin in pregnancy to prevent preeclampsia: review. This study offers a substantial review of the ways in which low-dose aspirin reduces the synthesis of vasoconstrictors agents (thromboxane A_2) without hindering the production of vasodilators (prostacyclin) implicated in the pathophysiology of preeclampsia. Four reasons seem to be responsible for this: platelets are very sensitive to the inhibitory effect of aspirin; this inhibition isn't reversible; mother's aspirin consumption is such that it does not impair the fetal production of prostacyclin; the rapid recovery of the endothelial cell after inhibition of aspirin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	MOLÉSTIA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GRAVIDEZ	11
2.1	Conceito	11
2.2	Teorias etiopatogênicas	12
2.2.1	Teoria do aumento da pressão abdominal.....	12
2.2.2	Teoria de isquemia renal	13
2.2.3	Teoria hormonal	13
2.2.4	Teoria metabólica	14
2.2.5	Teoria da isquemia uteroplacentária.....	15
2.2.6	Teoria genética (familiar)	15
2.3	Fisiopatologia	16
2.3.1	Aparelho circulatório.....	16
2.3.2	Alterações hemodinâmicas.....	17
2.3.3	Alterações hematológicas.....	18
2.3.4	Retina.....	19
2.3.5	Metabolismo hidrossalino	19
2.3.6	Alterações renais.....	20
2.3.7	Alterações hormonais.....	21
2.3.8	Alterações cerebrais.....	21
2.3.9	Alterações hepáticas	22
2.3.10	Alterações cardiopulmonares	23
2.3.11	Alterações uteroplacentárias	23
2.4	Clínica	24
3	MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS DA ASPIRINA	26
3.1	Aspirina e pré-eclâmpsia	27
3.2	Aspirina e organismo fetal	29
4	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	31

CDU 618.3-008.6

ASPIRINA EM BAIXAS DOSES NA PROFILAXIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا: Revisão
bibliográfica (1985-1992)

José Cláudio Santos Nascimento*

1 INTRODUÇÃO

A profilaxia da pré-eclâmpسيا com baixas doses de aspirina baseia-se na hipótese de que os metabólitos do ácido araquidônico estejam implicados na fisiopatologia desta doença.

WALLENBARG (1991)¹⁴ confirma o envolvimento do sistema tromboxano-prostaciclina na fisiopatologia da pré-eclâmpسيا quando consegue diminuir a incidência de reatividade vascular alterada (sensibilidade aumentada) a infusão de angiotensina II (grupo de risco para desenvolver a pré-eclâmpسيا) com aspirina em baixas doses.

A produção de tromboxano A_2 pela placenta toxêmica é cerca de três vezes maior que na gravidez normal. Vale dizer, enquanto na gravidez normal a placenta elabora quantidades aproximadamente iguais de tromboxano A_2 e prostaciclina, na toxêmica a relação tromboxano A_2 / prostaciclina é maior que 7, fazendo predominar os efeitos do tromboxano – aumenta a vasoconstrição, a agregação plaquetária, atividade uterina e reduz o fluxo uteroplacentário¹⁰.

O conhecimento da ligação entre a produção de prostaciclina pelas células endoteliais e de tromboxano pelas plaquetas com a pré-eclâmpسيا tem possibilitado uma avaliação racional da profilaxia desta doença. Os estudos se fundamentam na idéia de que a administração de aspirina em baixas doses (40-150mg / dia) possa inibir a produção de prostaglandina sem prejuízo às prostaciclina (PGI₂) produzidas pelas células endoteliais que podem ter suas enzimas ressintetizadas; ao contrário do que ocorre com a produção de tromboxano (TXA₂) pelas plaquetas que teria sua inibição irreversível.

* Concludente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

A possibilidade de prevenção secundária que consiste em reverter, estacionar ou apenas retardar a evolução da doença, talvez seja possível, graças á participação das prostaglandinas na fisiopatologia desta enfermidade, e a ação predominantemente seletiva da aspirina em baixas doses na produção das mesmas. A busca de métodos para a identificação precoce da pré-eclâmpsia com a finalidade de relacionar as pacientes de risco foi marcada pelo doppler da artéria uterina (presença ou não da incisura diastólica com 26 semanas de gravidez)⁶.

2 MOLÉSTIA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GRAVIDEZ

2.1 Conceito

É a entidade mórbida exclusiva e que só surge durante a gestação, principalmente de primigestas, que se instala clinicamente depois da 20ª semana, pela deflagração de uma hipertensão aguda associada ao edema e, muito frequentemente, à proteinúria, e que, eventualmente, exhibe alterações de coagulação e função hepática, e ainda poderá ter desfecho em convulsão e coma. Fica patente que a moléstia pode ter, às vezes, uma evolução difásica em que, no seu aspecto de hipertensão, edema e proteinúria, é conhecida como pré-eclâmpsia e, quando se associa a convulsão, eclâmpsia. A pré-eclâmpsia, por seu turno, exhibe um aspecto de intensidade: forma leve e grave e a eclâmpsia é o pior quadro^{2,5,6}.

Hipertensão

Define-se, arbitrariamente, como hipertensão a pressão arterial (P.A.) que é igual ou superior a 140/90 mmHg. Exige-se que seja a medida feita, pelo menos, em duas ocasiões, espaçadas no mínimo por 6 horas, e com o paciente em repouso^{2,5,6}.

Há tendência em considerar, durante a gestação, níveis de hipertensão mais baixos que os estabelecidos, levando em conta, não a mortalidade materna, relativamente inexpressiva, mas o obituario fetal^{2,5,6}.

Padrões americanos recomendam, como limites superiores da normalidade, em qualquer fase da gravidez, as cifras de 130/80 mmHg; acréscimos de 30 mmHg na pressão sistólica (PS) ou de 15 mmHg na diastólica (PD) são também considerados anormais, independente dos valores absolutos atingidos^{2,5,6}.

PAM = Pressão arterial média.

PAM = (Pressão Sistólica) + (Pressão Diastólica x 2)

Um aumento de 20 mmHg na PAM, na gestação, é considerado significativo ou, caso seja conhecida a PA prévia, considere-se hipertensão um valor de PAM de 90 mmHg ou maior no segundo trimestre ou 95 mmHg ou mais no terceiro trimestre².

Proteinúria

É considerada proteinúria significativa, no terceiro trimestre, aquela $\geq 2+$ (1,0 – 3,0g/l). Estudos mais recentes tendem a aceitar, como importante também proteinúria de 1+(0,5 – 1,0g/l) desde que associada à PD ≥ 85 mmHg^{2,5,6}.

A propósito de proteinúria, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas lhe dá valor quando os teores são de 3g ou mais numa coleta de 24 horas, ou a concentração é maior que 1g/ l em amostra isolada ou obtida em duas ou mais vezes, com espaço de tempo de pelo menos 6 horas^{2,5,6}.

Edema

O edema é apreciado diversamente pelos autores. Fala-se, hoje, em bom ou mau edema. O primeiro, gravitacional, está localizado nos membros inferiores e o segundo no abdome, mãos e face².

Inicialmente constitui o chamado edema oculto, aumento subitâneo de peso igual ou superior a 500g/semana. Posteriormente, torna-se visível e é do tipo generalizado (dedos das mãos, face e abdome) ou anasarca. Conquanto o edema generalizado seja mais assíduo na toxêmica, ele é comum na gravidez normal, e foi proposto retirá-lo da tríade sintomática característica da pré-eclâmpsia o que não é sancionado pela observação dos experientes^{2,6}.

2.2 Teorias etiopatogênicas

2.2.1 Teoria do aumento da pressão abdominal

Ocorreria compressão do útero, rins e fígado. Em consequência, haverá necrose da placenta, do tecido renal hepático, com desencadeamento da MHEG

(PARAMORE, 1926; TEOBALD, 1932). Em 1953, WYLIE voltou a defender a teoria, baseado no fato de não ocorrer nos quadrúpedes.

Em favor desta teoria, temos a maior incidência de MHEG em primigestas, que apresentam maior resistência da parede abdominal e nas gestações com volume exagerado e inexistência da doença em quadrúpedes^{2,6}.

2.2.2 Teoria de isquemia renal

Em 1878 SPIEGELBERG sustentava que a pré-eclâmpsia resultava de reflexo renal vaso constritivo, conseqüente à distensão uterina⁶.

Os trabalhos de TRETAK (1950), em que o autor demonstrou a isquemia do córtex renal motivaram novos estudos. Passou-se a admitir que o útero grávido provocaria compressão e isquemia renal nas primigestas e nos casos de hipertensão uterina. O principal defensor desta teoria tem sido SOPHIAN (1953). Em coelhos foi possível provocar o “shunt de Trueta”^{2,6}.

A maioria dos autores tem a opinião de SMITH (1951), de que na mulher não ocorre o mecanismo obtido experimentalmente em coelhos^{4,7}.

2.2.3 Teoria hormonal

O hipófise, as suprarrenais e a placenta são as três glândulas que suscitaram teorias relacionadas com a etiologia^{2,6}.

a) Teoria Hipofisária

Em 1918, HOFBANDER afirmava que hiperfunção do lobo posterior da hipófise seria responsável pela MHEG. O aumento da secreção de vasopressina ocasionaria a hipertensão e o edema. As convulsões ocorreriam em virtude do espasmo arteriolar cerebral.

A obtenção da oligúria e hipertensão em coelhos pela injeção de plasma de pré-eclâmpsia, por HOFFMAN e ANSELMINO (1931), reforçaram a teoria. Trabalhos de MAGALHÃES (1945), com infusões de vasopressina, também valorizam-na. Outro fato que fala a favor da importância do lobo posterior da hipófise

é o aumento da contratilidade uterina, que seria explicada por meio da liberação de ocitocina^{2,6}.

b) Teoria Suprarrenálica

A descoberta da ação dos hormônios corticóides sobre o metabolismo do Na⁺ e da água alertou os estudiosos sobre eventual relação com o gênese da MHEG. TOBIN (1949) defendeu a opinião de que a gestação poderia atuar como estado de stress com o aparecimento da síndrome da adaptação de Selye. Outro autor que sugeria possível ação das supra-renais foi JEFFCOATE (1966), que observou pré-eclâmpsia em 100 gestante com moléstia de Addison^{2,6}.

c) Teoria Placentária

Fundamentalmente procurou-se relacionar o aparecimento da doença com aumento da gonadotrofina coriônica. Desde que SMITH e SMITH (1948) verificaram aumento do hormônio placentário em pré-eclâmpsia e queda do estrogênio e progesterona^{2,6}.

Os trabalhos de JEFFCOATE e SCOTT (1959) reforçaram a teoria. Estes autores verificam 80% de MHEG em gestantes imunizadas pelo fator Rh e com fetos hidróticos. Soube-se pelos estudos de HEILEG (1945) que em tais casos o citotrofoblasto e o sinciotrofoblasto estão muito desenvolvidos. Cumpre assinalar fato idêntico na mola hidatiforme, no diabetes, condições que se produz maior quantidade de gonadotrofina coriônica.

O estudo das teorias relacionadas com as glândulas nos leva acreditar que é possível a participação de todas na gênese da MHEG^{2,6}.

2.2.4 Teoria metabólica

Numa grande experiência no Sul dos E.U.A. BREWER (1969) refere-se á MHEG como “a doença da má nutrição”. DAVIES retruca, dizendo que a análise da dieta é confundida com a tendência da amostra da população clínica, com cuidados pré-natais e as recomendações médicas, além do diagnóstico correto. Os estudos que demonstraram redução na incidência da MHEG por suplementação da dieta tem

contra si que as variáveis apontadas estão presentes e, por si só, explicam a diminuição. Todos esses trabalhos não informam sobre distribuição etária e sobre a paridade, o que seria da mais elevada importância^{2,6}.

Concluindo, a Comissão Especial da Organização Mundial de Saúde assim se manifestou sobre este palpitante tema: “É difícil, com as provas existentes, estabelecer o papel preciso da nutrição na MHEG, a não ser admitir que o estado nutricional do paciente pode talvez modificar a evolução da doença.” Vai além: parece não haver qualquer base científico para acreditar que a deficiência ou excesso de qualquer nutriente essencial predisponha à pré-eclâmpsia e à eclâmpsia⁶.

2.2.5 Teoria da isquemia uteroplacentária

Em 1949, VANBROWDIFK BASTIAANSE e MASTBOOM produziram isquemia em cadelas prenhas e, aplicando o clampe de GOLDBLATT nas artérias uterinas após prévia ligadura das ovarianas, obtiveram hipertensão.

Daí por diante, numeroso grupo de investigadores confirmaram a redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário mas como apenas uma só medida pode ser feita, não tinham certeza se a redução do fluxo era anterior ou posterior à instalação da síndrome clínica.

Mas recentemente surgiram provas de que a diminuição do fluxo antecede a instalação da MHEG. Assim, as alterações placentárias, em sua maioria, são secundárias à hipóxia ou á isquemia, como espessamento da membrana trofoblástica, nós e brotos sinciciais, endarterite obliterante dos vasos fetais e proliferação do citotrofoblasto^{2,6}.

2.2.6 Teoria genética

Remota a (1873) ELLIOT referência a um caso fatal de eclâmpsia na sua quinta gravidez. Cada uma das cinco filhas desta mãe tiveram eclâmpsia e três morrem dela.

BROCKLEHURST e ROSS (1960) publicaram 11 casos de eclâmpsia e muito de pré-eclâmpsia em quatro gerações de uma família consanguínea.

Atualizando os aspectos fisiopatológicos dentro da imunologia para COOPER e cols (1989) e KILPATRICK e cols (1989) parece haver uma predisposição para a MHEG que está associada com o antígeno HLA-DR₄. As pesquisas dirigidas à imunidade humoral e ao complemento revelam anticorpos circulantes dirigidos contra o trofoblasto, a glicoproteína amniótica e laminina que é um componente glicoproteico comum da membrana basal do trofoblasto e do glomérulo renal. WARE e cols (1989) em 7 de 43 gestantes com pré-eclâmpsia grave encontraram cifras aumentadas do anticorpo antifosfolípidios e várias exibiram doenças tromboembólica.

A Clínica Obstétrica da Escola Paulista de Medicina, teve oportunidade de reforçar a teoria genética em população de hipertensas crônicas que fizeram troca de consorte.

2.3 Fisiopatologia

2.3.1 Aparelho circulatório

A gravidez normal está associada a um aumento no volume intravascular e débito cardíaco. Há concordância dos autores em aceitar que na pré-eclâmpsia o volume intravascular está reduzido. A propriedade invasiva das medidas cardíacas tem demonstrado um aumento tanto no índice cardíaco quanto na resistência vascular periférica. Outros idênticos estudos mostram um índice cardíaco semelhante ao da gravidez normal com aumento da resistência vascular periférica. Trazendo aparentemente mais confusão, outros registros publicados mostram um índice cardíaco diminuído com resistência vascular periférica normal. Estas assertivas discrepantes podem ser consequência de uma labilidade cardiovascular presente na doença ou fases evolutivas da mesma ou consequência de drogas terapêuticas e restrições rígidas de sódio utilizados nas pacientes antes dos registros invasivos. Outras críticas que se fazem a estas pesquisas é que algumas pacientes exibiam insuficiência cardíaca congestiva declarada. Com respeito a isto, sabe-se que a maior parte das pacientes têm coração saudável, mas 3 a 10% delas, entretanto, apresentam anormalidades significativas na função ventricular esquerda, que não são detectáveis pelo exame clínico rotineiro^{2,5,6}.

O angiospasm universal, que aumenta a resistência periférica e leva à hipertensão, é sinal frequente e característico da moléstia, facilmente evidenciado no leito vascular subunguel, na conjuntiva bulbar e ao exame oftalmoscópico. O vasospasmo apresenta o aspecto de um rosário em que zonas de constrição se alternam com zonas de dilatação. O revestimento endotelial das regiões dilatadas distende-se e rompe-se, coadjuvado pela ação direta da angiotensina II que estimula sua contração. Nestas falhas, assim produzidas, depositam-se fibrinogênio e plaquetas, com posterior necrose da camada muscular média, determinando coagulação intravascular, plaquetopenia e hemorragias⁵.

Observa-se, outrossim uma reatividade vascular alterada (sensibilidade aumentada), que pode se manifestar a partir da 18^a semana. Quando se elege aumento de 20 mmHg na pressão arterial diastólica, entre a 28^a e 32^a semanas, com uma infusão de angiotensina II em dose igual ou inferior a 7ug/kg/min, 90% vão manifestar toxemia. Uma resposta pressora também pode ser induzida pela posição supina depois da toxêmica pré-clínica ficar em decúbito lateral. Este teste aplicado entre a 26^a e 32^a semanas em que a pressão arterial diastólica aumenta 20 mmHg ou mais, mostra que 76% virão a deflagrar a hipertensão induzida pela gravidez (GANT e cols)^{5,6}.

Um confiável e abundante acervo de dados morfológicos e bioquímicos mostrou uma nítida presença de lesão endotelial na MHEG desagregando o processo bioquímico normal⁶.

Em 1989, ROBERTS e cols. Postularam que a lesão endotelial de por si explica, na MHEG, a ativação de plaquetas, o aumento na formação de fibrina, o aumento de permeabilidade de vascular, as alterações na síntese de prostaglandinas e aumentada sensibilidade vascular; o citado desarranjo deflaga hipertensão e perturba as funções cerebral, renal e hepático^{5,6}.

2.3.2 Alterações hemodinâmicas

Cinco observações gerais devem ser feitas com relação às alterações hemodinâmicas na MHEG; antes do tratamento, a contratilidade miocárdica é raramente alterada e encontra-se na faixa normal ou hiperdinâmica; a pós-carga, que reflete a resistência vascular sistêmica, está elevada na ausência de intervenções terapêuticas; o débito cardíaco varia inversamente com a resistência

vascular, e como há aumento dessa, o mesmo cai. A utilização de fármacos que reduzem a resistência vascular, por exemplo, hidralazina, resulta em aumento do débito cardíaco; a pré-carga ventricular medida pela pressão capilar pulmonar, está normal ou baixa na pré-eclâmpsia grave ou eclampsia, exceto quando há administração excessiva de volume^{2,5,6}.

2.3.3 Alterações hematológicas

Estudos de vários autores ainda não demonstraram modificações patognomônicas na concentração de eletrólitos no sangue de gestantes toxêmicas. Alteração relevante e já enfatizada é que nos casos graves da moléstia a hipervolemia da gravidez normal diminui, podendo até estar ausente. Isto quer dizer que a paciente tem volume sanguíneo menor, é hemoconcentrada e está mais sujeita ao estado de choque hipovolêmico do que a grávida normal durante as perdas sanguíneas do parto. A seguir, este processo, devido ao vasospasmo e a hemoconcentração, determina a hemólise microangiopática, em que um esfregaço de sangue periférico exhibe hemácias fragmentadas, podendo ser uma das causas da icterícia. Além desta anemia hemolítica, têm sido relatados distúrbios da coagulação sanguínea, de nítida verificação nos casos graves, que devem ser encaradas como consequências e não como causa da moléstia.

Cabe ainda mencionar a hiperuricemia que, na ausência de tratamento com diuréticos, teria valor diagnóstico e prognóstico. No que diz respeito às proteínas plasmáticas, as principais não sofrem alterações, a não ser durante o processo de agravamento da moléstia^{5,6}.

Fazendo parte da “Síndrome Hellp”, 10% das pacientes podem ter diminuição das cifras plaquetárias caracterizando uma trombocitopenia quando os valores estão abaixo de 100.000. A queda de plaquetas provavelmente é consequência do seu consumo nas zonas dilatadas arteriolares do rosário angiopástico (PRITCHARD, 1975). Uma variante de pré-eclâmpicas é aquela que mostra evidência de coagulopatia na ausência de cifras tensionais altas e alterações urinárias mínimas ou ausentes. Algumas destas pacientes, enganosamente, têm sido diagnosticadas como portadoras de púrpura trombocitopênica trombótica⁵.

A coagulação intravascular disseminada (CID) se inicia quando pró-coagulantes solúveis são ativados em várias maneiras. Assim, o fibrinogênio

sofrendo ação da trombina e convertido em monômero de fibrina que pode ser polimerizado dentro de vasos de múltiplos órgãos, formando-se o coágulo de fibrina. Esse processo ativa o sistema fibrinolítico de tal maneira que a fibrina é degradada em uma série de produtos solúveis de degradação.

Os fragmentos de fibrina podem impedir a coagulação tanto por prolongar o tempo de polimerização para formar um coágulo, como se incorporar em polímeros da fibrina para formar um coágulo anormal que é destituído de propriedade hemostática⁶.

2.3.4 Retina

A constrição pode aparecer num caso isolado numa fase pré-clínica, ou múltipla em todas as arteríolas. A constrição focal mais comumente é vista como uma série de espasmos na metade proximal da arteríola retiniana: arteríola em “salsicha ou rosário”⁶.

O espasmo arteriolar retiniano é de natureza funcional, mas há autores como WAGENER (1934) que afirma que se o distúrbio tem longa duração poderão se instalar alterações anatômicas irreversíveis. Assim, se aparece retinopatia, poderá haver seqüela residual da visão, levando WAGENER (1934), HALLUM (1936) e FINNERTY (1954) indicarem antecipação do parto antes do aparecimento da retinopatia ou sua presença. Confirmada retinopatia, há risco potencial de surgir descolamento de retina que, pelo geral, tem bom prognóstico com recuperação da visão 10 a 14 dias após o parto. Deixando-se a gravidez prosseguir, todavia, surge possibilidade de recuperação incompleta, com perda parcial da visão e, até mesmo, cegueira definitiva, como já observamos uma vez numa primigesta com eclampsia intercorrente⁵.

O exame oftalmoscópico seriado constitui subsídio importante para apreciar, o processo angiospástico se instalando⁶.

2.3.5 Metabolismo hidrossalino

Geralmente há maior acúmulo de líquido extracelular na gravidez toxêmica quando comparada com a normal, principalmente na pré-eclâmpsia grave e eclampsia. Tem sido salientado, recentemente, alteração na distribuição dos

líquidos, nos compartimentos aquosos do organismo. O volume do líquido extravascular está elevado e FRIEDBERG relatou aumento na fixação do sódio e água nos colóides, dentre os quais os mucopolissacarídeos do tecido conjuntivo. Na pré-eclâmpsia grave (eclampsia iminente) e eclampsia há, mais nitidamente, saída de líquido do compartimento vascular para o extravascular, devido à acentuação do evento fundamental desta patologia que é o vasospasmo. Como resultado, há contração de volume com hemoconcentração, elevação dos níveis de proteínas séricas e, conseqüentemente aumento do edema, que é agravado pela oligúria vasospástica. PRITCHAR e MacDonald (1976) negam grandes alterações nas concentrações de eletrólitos, a não ser que tenha havido administração intensa de diuréticos, restrição rígida de sódio ou administração de água e quantidade suficiente de ocitocina para produzir antidiurese. Durante uma convulsão, a concentração de bicarbonato diminui^{5,6}.

2.3.6 Alterações renais

A pré-eclâmpsia é a causa mais comum da síndrome nefrótica durante a gravidez (proteinúria acima de 3,5g/24hs).

Deve-se ressaltar, todavia, que 20% das mulheres que deflagram convulsões eclâmpicas podem não exibir proteinúria⁵.

A proteinúria da pré-eclâmpsia habitualmente é de seletividade moderada, não obstante uma seleção de proteína mais seletiva, principalmente albumina, pode ocorrer precocemente na evolução da doença. Acresce, outrossim, salientar que o proteinograma não tem sido útil em diferenciar com a gravidez. O mesmo se diga dos padrões de proteinúria de pequeno peso molecular ou proteinúria tubular. Embora a depuração de creatinina geralmente esteja diminuída, não é parâmetro útil no diagnóstico diferencial^{5,6}.

Sabe-se que a oligúria guarda relação direta com a gravidade da moléstia e coincide com níveis mais elevados da creatinina plasmática⁵.

A função renal da toxêmica, quando comparada com a dos períodos correspondentes da gestante normal, apresenta alterações nítidas como decréscimo do fluxo sanguíneo renal, decréscimo da taxa de filtração glomerular e aumento aparente da resistência das arteríolas aferentes dos glomérulos. O lúmen dos capilares glomerulares está diminuído em consequência do aumento citoplasmático

das células endoteliais (tumefação), explicando parcialmente as reduções do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular. Observa-se, por outro lado, hiperplasia e hipertrofia das células intercapilares. Depósitos homogêneos de uma substância eletrodensa e semelhante ao fibrinogênio são encontrados dentro das células endoteliais e entre sua membrana e a membrana basal. O encontro deste material levou PAGE a postular que as lesões renais da toxemia são o resultado de uma coagulação intravascular iniciada pela liberação de tromboplastina pela placenta. Entretanto LICHTING e cols. (1975) encontraram fibrinogênio em 13 das 30 biopsias realizadas no pós-parto imediato, sendo que apenas duas exibiam quantidade rotuladas de mais de uma cruz. Pode se encontrar lesões tubulares, mas elas significam apenas acúmulo intracelular de proteínas reabsorvidas do filtrado glomerular. A oligúria da toxêmica geralmente traduz acentuação do vasospasmo, embora raramente detectável pelo aparecimento da anúria e aumento da uréia sanguínea. Tem sido atribuída a espasmo das artérias renais, resultando em trombozes que atingem os capilares glomerulares^{2,5,6}.

2.3.7 Alterações hormonais

As gonadotrofinas coriônicas (HCG) tendem a apresentar valores elevados e dispersos, enquanto o hormônio lactogênio placentário humano (HPL) ocasionalmente decresce quando comparado com o da gravidez normal. Encontram-se valores nitidamente inferiores no sistema renina-angiotensiva-aldosterona, que podem retornar aos níveis gravídicos normais após repouso da paciente em decúbito lateral.

As prostaglandinas vasodilatadoras estão diminuídas na DHEG, enquanto a produção de tromboxano está aumentada. Esse quadro implica alterações da coagulação, aumento da reatividade vascular, perfusão placentária diminuída e danos nos rins, cérebro e no fígado de pacientes com DHEG^{5,6}.

2.3.8 Alterações cerebrais

A hemorragia cerebral responde por aproximadamente 20% das mortes na eclampsia. Não é demais repetir que cerca de 20% delas não exibem proteinúria

até o momento da convulsão e que 20% exibem PA diastólica abaixo ou próximo a 90 mmHg. Disto decorre ser errôneo atribuir a convulsão a uma encefalopatia hipertensiva. A causa não está claramente definida, mas postula-se que é consequência ou de um angiospasma acentuado (isquemia), edema cerebral ou de anormalidades da coagulação sanguínea⁵.

Admite-se que o distúrbio vasomotor é o responsável indireto pelo ataque eclâmtico, o mecanismo preciso ainda não está elucidado. Sabe-se com certeza que a resistência cerebrovascular em hipertensas essenciais, pré-eclâmticas graves e eclâmticas está aumentada de 50%. Este fato seria o responsável por uma redução de 20% na taxa de consumo de oxigênio por 100g de tecido nervoso nas eclâmticas (McCALL, 1949 e 1953)⁶.

Não é aceitável que com uma perda de 20% no consumo de oxigênio a função cerebral seja adequada. Se este desarranjo metabólico precede ou sucede o ataque eclâmtico, é duvidoso. Postula-se que o resultado dessa incapacidade em consumir o oxigênio deflagra a convulsão a partir de um insulto isquêmico⁶.

2.3.9 Alterações hepáticas

Ainda não está claro se o fluxo sanguíneo hepático aumentaria na gravidez normal e decresceria quando a toxemia está se instalando. Sabe-se que algumas provas de função hepática estão alteradas na gravidez normal, sendo os valores mais elevados encontrados em toxêmicas graves, compreendendo excreção mais retardada da bromossulfaleína e elevação moderada dos teores séricos das transaminases glutâmico-oxalacético e glutâmico oxalopirúvica. Poderá ocorrer hiperbilirrubinemia e a necrose fibrino-hemorrágica periportal está presente nos casos graves, mas não é patognomônica, podendo ser encontrada na hipertensão maligna. As biopsias hepáticas dos casos não fatais não revelam esta lesão. Felizmente, a hemorragia subcapsular do fígado é muito rara e pode ocorrer com ruptura e hemorragia maciça para o interior da cavidade abdominal⁵.

As dores no epigástrio ou no hipocôndrio direito são consideradas sintomas de mau prenúncio da pré-eclâmpsia. Estas estão comumente associadas a níveis elevados das enzimas hepáticas, e frequentemente, a anormalidade da coagulação. Postulou-se que é decorrência ou do edema ou da hemorragia subcapsular ou intraparenquimatosa. Eventualmente, a portadora da pré-eclâmpsia

grave se apresenta com hemólise já referida (H), elevação das enzimas hepáticas (EL) e contagem baixa de plaquetas (LP) constituindo este conjunto o que um grupo do Colorado rebatizou com o nome de “Síndrome HELP”. Há consenso de que na vigência deste quadro, o término da gravidez é obrigatório^{5,6}.

2.3.10 Alterações cardiopulmonares

Cianose é o sinal precoce mais importante da falência cardiorrespiratória e, por isto, é condenável que a toxêmica grave esteja internada em quarto totalmente escurecido para não se omitir o aparecimento da mesma. O edema pulmonar, achado relativamente comum nas mesas de necropsias, é complicação bastante séria e tem sido atribuído a diversas causas, como a insuficiência cardíaca, sobrecarga iatrogênica de volume, aspiração de conteúdo gástrico durante as crises convulsivas ou ações combinadas de níveis tensionais exorbitantes não medicados juntamente com os distúrbios hidroeletrólíticos. A acentuação da toxemia vasospástica coadjuva este processo pela saída de plasma do espaço vascular para o interstício dos pulmões com conseqüente edema, que é favorecido pela hipoalbuminemia decorrente da proteinúria maciça. Instala-se, assim, edema intersticial pulmonar que, quando é intenso, extravasa para os alvéolos, explicando a cianose e outras alterações presentes no assim chamado pulmão úmido^{5,6}.

2.3.11 Alterações uteroplacentárias

A circulação uteroplacentária, incluindo as uterinas, arqueadas, radiais e espiraladas, é muito complexa, havendo modificações importantes neste território vascular durante a gravidez a fim de ajustar-se às diferentes necessidades do crescimento fetal. O evento fisiológico de destaque nesta circulação diz respeito à invasão trofoblástica às arteríolas espiraladas destruindo a camada músculo elástica de suas paredes com conseqüente redução da resistência periférica. Os índices da velocidade de fluxo sanguíneo uteroplacentário decrescem até 20 e 26 semanas de gestação permanecendo estável até o termo (TRUDINGER e cols, 1985; SCHULMAN e cols, 1986)⁶.

A literatura apresenta relatos de que, entre as gestantes portadoras de hipertensão arterial, ocorre aumento dos padrões dopplerfluxométricos anormais em comparação com outras gestantes, no sentido da redução do fluxo diastólico^{5,6}.

Há redução da perfusão uteroplacentária. GANT e cols desenvolveram um teste com depuração metabólica do sulfato de dehidroepiandrosterona, para a formação dos 17-beta-estradiol pela placenta, que reflete a perfusão uteroplacentária. Devido ao aumento da perfusão das artérias uterinas num tempo em que a resistência vascular uterina ainda é normal, é aparentemente paradoxal que a gestante, ao apresentar toxemia, exiba maior depuração que a grávida normal. Entretanto, com o início do aparecimento da hipertensão, essa taxa decresce nitidamente. Observa-se aumento da frequência e da intensidade das contrações uterinas, que diminuem a duração do trabalho de parto. Nas arteríolas espiraladas da decídua nota-se constrição ao nível de seu extremo miometrial, além da lesão característica de ateromatose aguda. Isto diminui a perfusão uteroplacentária em relação ao observado na placenta da grávida normal⁵.

A ausência de invasão da arteríola espiralada da decídua pelo trofoblasto endovascular, presente na gravidez normal a partir da 16ª semana, é a responsável pelos infartos excessivos⁵.

2.4 Clínica

A toxemia gravídica tem diversas formas clínicas que se sucedem em gravidade crescente.

Pré-eclâmpsia leve. É usual iniciar-se o processo toxêmico pelo aumento exagerado e subitâneo de peso maior ou igual a (500g / semana), seguido de edema generalizado, depois hipertensão e por fim proteinúria (0,5 a 1,0g/l). A hipertensão é o sinal frequente, pontual e importante².

Pré-eclâmpsia grave. Está caracterizada pela presença de qualquer um dos sinais: pressão arterial $\geq 160/110$ mmHg, proteinúria $\geq 3+(5g/l)$, oligúria (400ml / 24hs), manifestações cerebrais (cefaleia, torpor, obnubilação), visuais (turvação, escotomas, diplopia, amaurose) dor epigástrica (distensão da cápsula hepática pelo fígado edemaciado), edema agudo de pulmão ou cianose, reflexos tendinosos profundos alterados e síndrome "HELLP": hemólise (anemia hemolítica microangiopática), elevação de enzimas hepáticas com queda de plaquetas².

Eclâmpsia é termo usado quando se associa convulsão à sintomatologia. Porém pode evoluir diretamente para coma, sem ter convulsão.

3 MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS DA ASPIRINA

As prostaglandinas, os primeiros metabólicos do ácido araquidônico identificados, foram assim denominados por terem sido originalmente encontradas no líquido seminal e acreditava-se que eram secretadas pela próstata. Como outros metabólitos ativos foram caracterizados, tornaram-se aparentes duas vias principais – a via cicloxigenase e a via lipoxigenase. Todos os produtos, tanto da via cicloxigenase como da via lipoxigenase são chamados eicosonóides. Os produtos da via cicloxigenase (as prostaglandinas e tromboxanos) são chamados prostanóides^{3,7}.

O primeiro produto da via cicloxigenase é a prostaglandina G_2 endoperóxido cíclico (PGG_2), convertida em prostaglandina H_2 (PGH_2). A PGG_2 e PGH_2 são intermediários-chaves na formação das prostaglandinas fisiologicamente ativas (PGD_2 , PGE_2 , PGF_2 , e PGI_2) e do tromboxano A_2 (TXA_2)^{3,7}.

A aspirina age na periferia inibindo diretamente a cicloxigenase, tendo como resultado a diminuição da produção de prostaciclina e da tromboxano. Absorvida por via oral e tem efeito nas plaquetas, basicamente no trajeto entre o intestino e o fígado. Neste órgão, é então desacetilada, tornando-se o ácido salicílico, que não mais inibe a cicloxigenase e sim a lipoxigenase. Por outro lado, há diminuição da síntese de prostaciclina pelo endotélio vascular, que é pequena^{1,3,4,7,9,13}.

WALLEMBERG (1991)¹⁴, confirma a hipótese de que o equilíbrio entre a produção de prostaciclina e tromboxano A_2 é fator importante no desenvolvimento da elevada resposta vasopressora à infusão EV de angiotensina II associado com distúrbios hipertensivos induzidos pela gravidez. Estudando 36 (trinta e seis) mulheres primigestas com resposta elevada a angiotensina com 24 (vinte e quatro) semanas de gestação; 18 (dezoito) mulheres receberam 60mg de aspirina por dia e o mesmo número recebeu placebo até 34 (trinta e quatro) semanas de gestação quando a sensibilidade foi determinada. No grupo da aspirina a refratariedade vascular à angiotensina II foi restaurada em 14 (quatorze) das 17 (dezessete) mulheres tratadas em comparação com apenas 5 (cinco) das 15 (quinze) mulheres do grupo placebo.

3.1 Aspirina e pré-eclâmpsia

Beaufils et al. (1985)¹⁴, publicou o primeiro estudo controlado baseado na idéia de que o bloqueio da agregação plaquetária pudesse prevenir a pré-eclâmpsia. Num total de 102 (cento e dois) pacientes, 48 (quarenta e oito) do grupo que usava aspirina e 45 (quarenta e cinco) do grupo controle. Usou 150mg/dia (aspirina) + 300mg/dia (dipiridamol) 28-29 semanas de gestação até 10 (dez) dias antes da data provável do parto. Foi obtido 9 (nove) casos de pré-eclâmpsia no grupo controle (20%) e apenas 4 (quatro) no grupo da aspirina (8,3%. Embora com alguns problemas metodológicos, a aspirina reduziu a prevalência de pré-eclâmpsia.

Wallenburg et AL. (1986)¹⁴, obtêm bons resultados utilizando aspirina na dose de 60mg/dia em primigestas relacionada pelo teste da resposta pressora a infusão de angiotensina II. Com 46 (quarenta e seis) pacientes, sendo 23 (vinte e três) do grupo da aspirina e 23 (vinte e três) do grupo controle. Do grupo aspirina 3 (três) desenvolveu pré-eclâmpsia (13%) contra 12 (doze) do grupo controle (91%).

Em outros estudos foram observados bons resultados clínicos, assim como a redução na prevalência de retardo do crescimento fetal e supressão plaquetária da cicloxigenase de 5% - 10% dos níveis pré-tratamento (WALLENBURG E ROTMANS, 1987); aumento de peso dos recém-nascidos (SCHIFT et al., 1989) redução da síntese de tromboxano A₂ para 63% (BENIGNI et al., 1989)¹⁴.

A busca de métodos para detecção precoce da pré-eclâmpsia com a finalidade de relacionar as pacientes de risco foi marcada pela Doppler da artéria uterina (presença ou não da incisura diastólica com 26 (vinte e seis) semanas de gravidez)⁶.

McParland et al. (1991), pela primeira vez selecionou as pacientes de risco pelo Doppler anormal da velocidade de fluxo sanguíneo uteroplacentário. De 100 (cem) pacientes, com 48 (quarenta e oito) no grupo aspirina e 52 no grupo controle, 23 do grupo controle desenvolveu pré-eclâmpsia aspirina (44,2%) contra 7 do grupo aspirina (4,5%)¹⁴.

Montenegro e Perin (1991) estudaram 104 (cento e quatro) gestantes do ambulatório pré-natal da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que apresentavam risco aumentado para toxemia gravídica (primigestas, hipertensas crônicas, toxemia em gestação anterior). A população foi dividida em

doppler normal (grupo normal) e doppler anormal (grupo anormal) após Doppler da artéria uterina com 20 (vinte), 26 (vinte e seis) e 36 (trinta e seis) semanas de gestação¹⁰.

No grupo anormal foi usado placebo, um comprimido ao dia (grupo placebo) ou AAS um comprimido de 60mg ao dia (grupo AAS), a partir de 26 (vinte e seis) semanas de gravidez até o dia do parto. No grupo AAS constituído por 33 (trinta e três) gestantes, apenas 3 (três) desenvolveram toxemia (9%); no grupo placebo com 34 (trinta e quatro) gestantes, 26 (vinte e seis) desenvolveram toxemia (76%). A Doppler da artéria uterina apresenta-se como exame importante no diagnóstico preditivo da toxemia gravídica, das 37 (trinta e sete) gestantes normais (Doppler normal) nenhuma desenvolveu toxemia; das 34 (trinta e quatro) gestantes anormais (doppler anormal) 26 desenvolveram toxemia. Valor preditivo-negativo = 100%; valor preditivo-positivo = 76%.¹⁰

3.2 Aspirina e organismo fetal

Com doses menores do que 100mg às gestantes, apenas o salicilato atinge a circulação sistêmica, e a quantidade de aspirina que atravessa a placenta é muito pequena. Doses em torno de 500mg têm efeitos no feto do mesmo nível que os maternos, embora a concentração de aspirina no plasma fetal seja 16 (dezesesseis) menor do que no materno (YLIKORKOLA et al., 1986; WOLF et al., 1977). Porém, mesmo doses pequenas, em torno de 60mg, diminuem os níveis de tromboxano fetal, sem comprometer significativamente, do ponto de vista clínica, a função plaquetária do feto (SIBAI et al, 1989)^{1,9,11}.

Embora a quantidade de aspirina que atravessa a placenta com doses abaixo de 100mg seja muito pequena, se faz necessário atentar para alterações com o seu uso. Ela exibe efeito sobre a hemostasia do recém-nascido. Para que se forme o coágulo, deve haver agregação plaquetária, e a aspirina impede esse processo. O recém-nascido mostra-se particularmente sensível a isso, uma vez que a aspirina, mesmo quando tomada por várias semanas antes do parto, continua sua atuação no recém-nascido. A explicação para este efeito residual está no fato da aspirina afetar uma etapa da biossíntese da prostaglandina, a etapa de cicloxigenase, e consequentemente inativar de maneira irreversível aquela enzima. Enquanto faltar aquela enzima a plaqueta não poderá desempenhar sua função, a única forma da

enzima ressurgir, na mãe ou no recém-nascido, é com a formação de novas plaquetas, depois da eliminação da aspirina. A aspirina não deve, portanto, ser usada no final da gestação¹¹.

4 CONCLUSÃO

Nenhum dos inibidores verdadeiramente específicos da síntese e nenhum dos antagonistas específicos do receptor para cada um dos metabólitos do ácido araquidônico servem para ser usados em seres humanos. Esse fato dificulta a avaliação clínica cabal de substâncias que não atuam de maneira seletiva, como a aspirina, no bloqueio da síntese de prostaglandinas. Mas a sua utilização em trabalhos experimentais e evidências clínicas obstétricas correntes sustentam o uso de baixas doses de aspirina, na profilaxia da pré-eclâmpsia, sobretudo nos grupos de riscos.

O uso da aspirina em baixas doses na profilaxia da pré-eclâmpsia, se não representa o fim da luta, é sem dúvidas um importante sinal de recuperação numa batalha, até então de derrotas, contra esta doença tão enigmática.

REFERÊNCIAS

1. Atallah AN. Aspirina em baixas doses na prevenção da pré-eclâmpsia e do retardo de crescimento intra-uterino. *Ars. Curandi*, 1991 out., v. 24, p. 15-20.
2. Bene B. Doença hipertensiva específica da gravidez: pré-eclâmpsia. In: Resende, Jorge de. *Obstetrícia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. 1117p. cap. 22, p. 488-521.
3. Braunwald E. et al. (eds). *Harrison Medicina Interna*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988. ano 2. v. 1, cap. 68, p. 348-451.
4. Elder MG. Is preeclampsia preventable? *Annals of Medicine*, 1991 dec, v. 23, n. 6, p. 671-3.
5. El-Kadre et al., Moléstia hipertensiva específica da gravidez. In: Sales, José Maria de et al. *Tratado de assistência pré-natal*. São Paulo: Roca; 1991, 686p. cap. 307-331.
6. El-Kadre, Dib, Delascio D. *Hipertensão na gravidez*. 2. ed. São Paulo: Sarvier; 1991. 214p.
7. Gilmar AG. et al. (eds). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985. 1195p. cap. 28-9. p. 352-433.
8. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose Aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *Journal of the American Medical Association*, 1992 may, v. 266. n. 2. p. 260-4.
9. Montenegro CAB, Peixoto MAP, Perin SMC. AAS-Eclâmpsia. *Femina*. Rio de Janeiro, 1990. nov., v. 18. n. 6. p. 413-9.
10. Montenegro CAB, Perin SME. Dopplerfluxometria. In: *Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia*, 44, Brasília, 1991. Anais...Brasília, 1991.
11. Niebyl JR, Blake DA. Necessidades e limitação na avaliação dos riscos reprodutivos e teratogênicos. In: *Uso de drogas na gravidez*. Niebyl, J.R. 2. ed. São Paulo: Roca; 1989. 282p. cap. 1. p. 1-9.
12. Piato S, Tedesco JJ de A. Pré-eclâmpsia-eclâmpsia. In: *Diagnóstico e terapêutica das patologias obstétricas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Ateneu; 1989. 687p. cap. 25, p. 257-71.
13. Schiff E, Barkai G, Mashiach S. Arachidonic acid metabolism in the pathophysiology and prevention of pre-eclampsia: review. *Israel Journal of Medical Sciences*, 1991. oct, v. 27. n. 10. p. 578-82.

14. Wallenberg H, Dekker GA, Markovitz JW, Rotmans, Nel. Effect of low-dose aspirin or vascular refractoriness in angiotensin-sensitive primigravid women. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 1991, jul., v. 164. n. 5. p. 1169-73.
15. Zugaib M. Kahhale S. Síndrome hipertensiva da gravidez. In: Alves Filho N, Corrêa MD. *Manual de perinatologia*. Rio de Janeiro: Ateneu; 1990. 2v. v. 1. cap. 22, p. 279-300.