

A EFETIVIDADE DO USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS NA PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPsia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF ANTIPLATELET AGENTS IN THE PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA: A SYSTEMATIC REVIEW

RESUMO

Objetivo: Revisar a eficácia dos agentes antiagregantes plaquetários utilizados de forma profilática no desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres com fatores de risco. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática acerca do desenvolvimento de pré-eclâmpsia em gestantes em uso de drogas antiplaquetárias e seus riscos associados. As bases de dados PubMed, Cochrane, Scopus e BVS foram utilizadas, incluindo artigos publicados nos últimos 5 anos em inglês e português. **Resultados:** Foram incluídos 12 artigos. O ácido acetilsalicílico foi a droga presente em todos os trabalhos incluídos, enquanto apenas 1 estudo apresentou outro medicamento (dipiridamol). 14242 mulheres foram avaliadas. A aspirina mostrou-se eficaz na prevenção de pré-eclâmpsia, apesar de não haver um consenso quanto à dose, exceto em estudo realizado com hipertensas crônicas. Porém, apenas 2 trabalhos avaliaram essa condição. **Conclusão:** Apesar de significativamente eficaz, não há uma padronização posológica para a adequação do tratamento profilático com a aspirina. Evidencia-se uma escassez de estudos que comparem a aspirina a outros antiplaquetários. Também há poucos artigos que investiguem essa eficácia em mulheres com um risco maior de desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Efetividade; Inibidores da Agregação Plaquetária; Pré-Eclâmpsia; Prevenção de Doenças.

ABSTRACT

Objective: To review the effectiveness of antiplatelet agents used prophylactically on pre-eclampsia development on women with risk factors. **Methodology:** This is a systematic review about the development of pre-eclampsia on pregnant women in use of antiplatelet drugs and its associated risks. The databases PubMed, Cochrane, Scopus, and BVS were used, including articles published in the past 5 years in English and Portuguese. **Results:** Were included 12 articles. The acetylsalicylic acid was the drug present in all of the included papers, while only 1 study presented another medication (dipyridamole). 14242 women were evaluated. The aspirin has shown to be effective in preventing pre-eclampsia, although there is no consensus regarding the dose, except in study performed on chronic hypertensive women. However, only 2 works evaluated this condition. **Conclusion:** Although it is significantly effective, there is no posology standardization for adequacy of prophylactic treatment with aspirin. There is a shortage of studies comparing aspirin to other antiplatelet agents. Also, there are few articles that investigate this effectiveness on women with a higher risk of developing pre-eclampsia.

Key words: Effectiveness; Platelet Aggregation Inhibitors; Pre-Eclampsia; Disease Prevention.

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas encontram-se entre as principais causas de morte materna e morbimortalidade neonatal no mundo, mas principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se que cerca de 9 a 27% das mortes maternas que ocorrem nesses países são provocadas por síndromes hipertensivas.³ Dentre elas, está a pré-eclâmpsia, síndrome diagnosticada a partir da 20ª semana de gestação e que caracteriza-se por ser multifatorial e sistêmica, com presença de hipertensão arterial e proteinúria ou lesão de órgão alvo.¹¹ A aparição dessa condição é explicada pela inadequada invasão trofoblástica, que acontece no segundo trimestre de gestação, nas artérias espiraladas, o que prejudica o fluxo uteroplacentário e causa isquemia placentária. Antes da aparição dos sintomas, ocorre ativação plaquetária e do sistema de coagulação. Além disso, constatou-se que a deficiência de produção intravascular de prostaciclina, um vasodilatador, e produção exacerbada de tromboxano, um vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária, também estão envolvidos no processo de patogênese da doença. Tendo isso em vista, os antiagregantes placentários, tendo como principal representante o ácido acetilsalicílico (AAS), também conhecido como aspirina, passaram a ser pensados como uma alternativa para tentar evitar ou retardar o desenvolvimento da síndrome. A aspirina diminui a agregação plaquetária e, conseqüentemente, a formação de trombos inibindo a produção de tromboxano.³ Desse modo, a presente revisão busca entender se esses antiagregantes realmente previnem a aparição de pré-eclâmpsia quando prescritos para mulheres que possuem fatores de risco para a doença.

METODOLOGIA

O seguinte estudo utilizou-se do guia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁰ para efetuar uma Revisão Sistemática. Inicialmente, a discussão focou no tópico “antiagregantes plaquetários” e “pré-eclâmpsia” idealizado por meio do acrônimo FINER (Factível, Interessante, Novo, Ético e Relevante), de maneira a entender a relação entre essa complicação e a redução do seu risco após a administração de antiagregantes plaquetários. Foi determinado, em seguida, os elementos do método PICO, em que:

- A. **População (Population/Problem):** Gestantes com risco de desenvolver pré-eclâmpsia.
- B. **Intervenção (Intervention):** Administração de antiagregantes plaquetários.
- C. **Controle ou Comparação (Comparison):** Não uso de antiagregantes plaquetários ou uso de placebo.
- D. **Desfecho (Outcome):** O uso de antiagregantes plaquetários é efetivo na prevenção da pré-eclâmpsia.

A pergunta norteadora da pesquisa, então, foi “Dentre seus benefícios e malefícios, os antiagregantes plaquetários são efetivos para prevenir a pré-eclâmpsia nas gestantes com fatores de risco para tal condição?”.

Foram utilizadas as bases de dados com maior abrangência de evidências acerca do tema explorado, dentre eles: PubMed, Cochrane, Scopus e BVS. A busca foi efetuada visando (grupo alvo), eliminando (grupo não alvo: população pediátrica, não vivos e animais, bem como doenças paralelas ao tema do artigo). Foram utilizados os seguintes descritores para a pesquisa nas bases de dados, de acordo com o DeCS:

(Efetividade) AND (Inibidores da Agregação Plaquetária) AND (Prevenção de Doenças) AND (Pré- Eclâmpsia)

((Effectiveness) AND (Disease Prevention)) AND (Platelet Aggregation Inhibitors) AND (Pre-Eclampsia)

Em relação aos critérios de inclusão, foram considerados artigos em inglês e português, com abrangência de até 5 anos após sua publicação e que já possuíam aprovação pela comunidade científica e estavam acoplados às bases de dados escritas. Foram incluídos artigos originais, estudos observacionais, meta-análises, desconsiderando revisões sistemáticas, editoriais e cartas ao leitor. Foi utilizado como método de exclusão trabalhos que, a partir da leitura, se distanciaram da temática, os que possuíam pequeno tamanho amostral e os que não descreveram bem a metodologia usada no seu desenvolvimento.

A filtragem dos artigos foi realizada por meio da plataforma online *Rayyan*, que permite a eliminação automática de duplicatas, além de possuir um “modo cego” no qual não permite o compartilhamento da visualização das decisões de inclusão e exclusão entre os revisores - tal mecanismo diminui o risco de viés. Foram escolhidos dois revisores para a filtragem dos artigos e um terceiro, para que em

casos de desacordo, atuasse no critério de desempate. A seleção ocorreu por meio da leitura de título e resumo, resultando em um número final de 15 artigos, os quais foram redistribuídos entre os revisores para leitura e análise.

RESULTADOS

Mediante estratégia de busca, localizaram-se 80 artigos, sendo 52 deles obtidos na base de dados PubMed, 25 no Scopus e 1 na BVS. Realizando o cruzamentos dos artigos, obtiveram-se 2 duplicados. Destes, foram excluídos 21 artigos por não apresentarem a população correta, 19 por apresentarem temas fora da linha de pesquisa, 9 com desenho de estudo errado, 10 com desfechos não correlacionados à pergunta de pesquisa, 5 com a classe da droga errada e 1 com o tipo de publicação errada. Dessa forma, foram selecionados 15 artigos para acesso e leitura na íntegra, dos quais 12 artigos incluídos para composição da revisão.

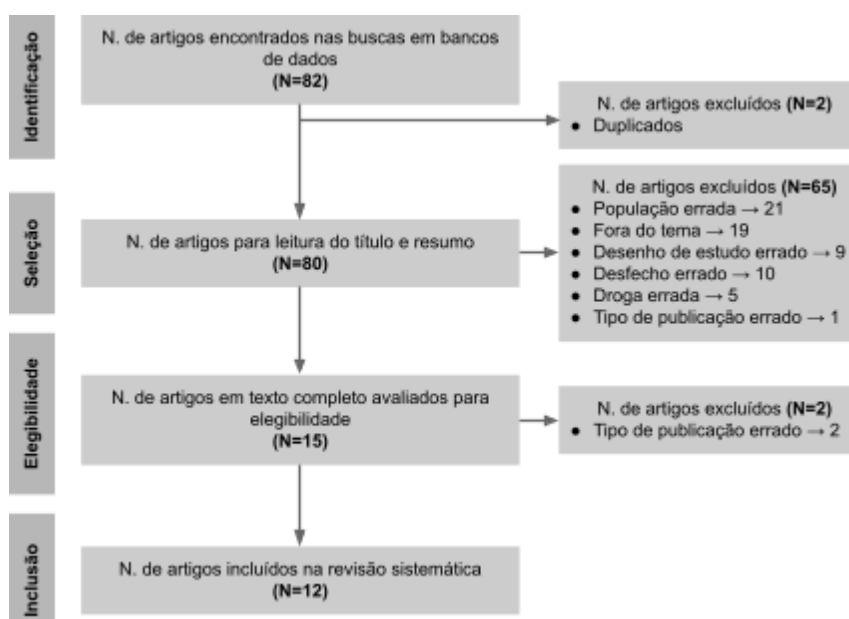


Figura 01 - Fluxograma dos artigos selecionados

Foram selecionados 1 ensaio clínico randomizado, 2 análises secundárias, 3 revisões sistemáticas com metanálise, 2 estudos retrospectivos, 1 estudo observacional prospectivo, 1 estudo coorte prospectivo e 1 survey. A população total avaliada no somatório dos estudos foi de 14242 mulheres, sendo que os artigos têm tamanhos de amostra que vão de 82 até 93.864. Dos agentes antiagregantes plaquetários avaliados, a aspirina, em diferentes posologias (25 mg - 150 mg), esteve presente em todos os 12 estudos, e o Dipiridamol (300

mg) esteve presente como intervenção em apenas 1 estudo. Os principais resultados de cada estudo estão apresentados na Tabela 1.

Autor e ano	Desenho de estudo	População	Intervenção	Principais resultados
Tolcher, M. C. et al. (2020) ¹⁴	Estudo retrospectivo de 2 ensaios clínicos randomizados	3135 gestantes de baixo risco para PE / 2539 gestantes de alto risco para PE	Aspirina (60 mg) vs placebo	A estratificação por etnia e raça não revelou uma diminuição da incidência de PE em nenhum dos subgrupos. As mulheres brancas não hispânicas de baixo risco que receberam aspirina foram o único grupo que registou uma diminuição significativa da incidência de PE.
Gu, W. et al. (2020) ⁶	Ensaio clínico randomizado	1105 gestantes de alto risco para PE (Placebo n=284 / Grupo A=272 / Grupo B= 278 / Grupo C= 271)	Aspirina (25, 50 ou 75 mg - Grupo A, B e C respectivamente) vs placebo	A aspirina mostrou significativa dose dependência na prevenção da PE. Verificou-se também uma relação linear entre a dose e as taxas de hemorragia pós-parto, restrição do crescimento fetal, nascimentos prematuros e cesarianas
Doorn R. Van et al. (2021) ²	Revisão sistemática com metanálise	32.370 gestantes	Aspirina (50 a 150 mg) vs placebo ou nenhum tratamento	Na PE pré-termo, o grupo estudo que recebeu 150 mg teve uma redução significativa de 62% no risco de PE pré-termo. Doses de aspirina <150 mg não produziram reduções significativas. Houve uma redução máxima de 30% no risco de PE em todas as idades gestacionais avaliadas e em todas as doses de aspirina.
Yip, K.C. et al (2022) ¹⁹	Revisão sistemática com metanálise	24,028 gestantes	Aspirina <100 mg vs Aspirina > 100mg	Profilaxia iniciada ≤ 16 semanas gestacionais: houve uma redução significativa na incidência de PE no grupo que recebeu < 100 mg/dia de aspirina, comparado ao subgrupo que recebeu dosagens maiores. Profilaxia iniciada > 16 semanas: com < 100 mg/dia de aspirina, houve um efeito preventivo menor e não houve significância no subgrupo que recebeu ≥ 100 mg/dia de aspirina. A aspirina revelou ter um efeito protetor na redução do parto pré-termo, mas houve um aumento do risco de hemorragia pós-parto.
Richards, E. M. F. et al (2023) ¹³	Revisão sistemática com metanálise	2150 gestantes com hipertensão crônica	Aspirina(60-150 mg) vs placebo ou nenhum tratamento	A profilaxia com aspirina em baixas doses não reduziu significativamente a probabilidade de PE sobreposta e nem a de PE pré termo. O início precoce da aspirina não teve impacto significativo
Wang, M.e at. (2021) ¹⁵	Estudo retrospectivo	328 gestantes com doença renal crônica (grupo controle n=	Aspirina (75-100 mg) desde 12-16 semanas até	As pacientes do grupo de estudo 2 tiveram uma menor incidência de pré-eclâmpsia grave do que as do

		243 / grupo estudo n=85)	34-36 semana gestacional vs nenhum tratamento	grupo de controle. Entre as pacientes com doença renal crônica no estágio 3-5, o uso de aspirina de baixa dose durante a gravidez foi associado a um menor risco de PE grave.
Ghesquiere, L. et al (2022) ⁵	Survey	12 médicos especializados em medicina materno-fetal de 8 centro diferentes	Aspirina (50-100 mg) vs placebo	A aspirina iniciada entre a 11 ^a e a 16 ^a semana de gravidez está associada a uma diminuição significativa do risco de PE e, especificamente, de PE pré-termo em gestantes de alto risco. A aspirina não demonstrou ser eficaz na melhoria da taxa de nascidos-vivos ou na redução das complicações da gravidez quando prescrita a mulheres submetidas a TARV ou na sequência de abortos espontâneos recorrentes.
Liabsuetrakul, T. et al (2022) ⁸	Revisão sistemática com metanálise	93,864 gestantes	Agentes antiplaquetários: Aspirina (50-150 mg) ou Dipyridamol (300 mg); Cálcio (1000 - 2000 mg); Antioxidantes vs placebo ou nenhum tratamento	Os antiagregantes plaquetários, o cálcio, os antioxidantes e as suas combinações foram medicamentos mais eficazes do que um placebo ou nenhum tratamento para a prevenção de PE em variados grau de risco. Não foi possível inferir que um medicamento seja superior aos outros.
Xiao, Y. et al. (2023) ¹⁸	Estudo retrospectivo	266 gestantes (grupo controle n=151 / grupo estudo n =115)	Aspirina 75 mg vs nenhum tratamento	A profilaxia com 75 mg por dia de aspirina em mulheres de alto risco resultou numa incidência significativamente menor de PE comparado ao grupo de controle. A aspirina é ligeiramente mais eficaz quando iniciada antes das 16 semanas de gestação ou nas mulheres sem hipertensão crônica.
Akalin, E. E. et al. (2022) ¹	Estudo observacional prospectivo	82 gestantes	Baixa dose de aspirina(75-150 mg) vs placebo	Grupo de aspirina em baixa dose: Diminuição significativa na presença de entalhe diastólico da artéria uterina. Grupo controle: Diminuição significativa dos valores médios do IP da artéria uterina entre os exames; Alterações nos índices de Doppler mais acentuadas quando comparadas ao outro grupo.
Wright, D. et al (2019) ¹⁷	Estudo retrospectivo de um ensaio clínico randomizado	1620 gestantes (grupo controle n=798 / grupo estudo n=822)	Aspirina 150 mg vs placebo	O tratamento com aspirina reduziu a incidência de PE com parto <32, <34 e <37 semanas de gestação em cerca de 90%, 80% e 60%, respetivamente, mas não teve efeito significativo na incidência de PE de termo.
Mendel, A. et al (2019) ⁹	Estudo de coorte prospectivo	300 pacientes com Lúpus Eritematoso	Aspirina	O uso de aspirina não diferiu entre as gravidezes com ou sem ≥1 fator de

		Sistêmico		risco tradicional para a PE
--	--	-----------	--	-----------------------------

Tabela 01 - Resultados

DISCUSSÃO

Todos os 12 estudos incluídos nesta revisão apresentam resultados que confirmam a eficácia do agente antiplaquetário aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia (PE). No entanto, apesar da eficácia da aspirina ser dose dependente ⁶, não houve um consenso entre os estudos em qual dose é mais eficaz na prevenção da doença. Essa discordância entre os artigos analisados é refletido nos principais protocolos sobre pré-eclâmpsia no mundo ^{4,7,11,12,16}. No Brasil, o protocolo de 2023 da Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBHEG) recomenda a profilaxia com o ácido acetil salicílico (AAS) na dose diária de 100mg; A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), na diretriz de 2019, recomenda o uso de AAS com uma dose diária de 150 mg; O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE), na diretriz atualizada em 2023, recomenda uma dose diária de aspirina que varia de 75mg-150mg; A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2011, lançou em suas recomendações de profilaxia para pré-eclâmpsia uma dose diária de 75 mg; O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), na diretriz de 2018, indica a profilaxia com aspirina na dose 81 mg por dia.

As doses usadas nestes estudos variaram de 25 mg até 150 mg de aspirina. O estudo de Doorn et al. (2021), apresentou entre seus achados uma redução significativa de 62% no risco de PE pré-termo em mulheres que usaram a aspirina na dose de 150 mg. Contudo, devido a limitação de ser apenas um estudo com o uso dessa dose, é necessário a realização de mais ensaios clínicos comparando o uso de 150 mg de aspirina com doses menores deste medicamento para aumentar o poder de conclusão dessa estatística, como também avaliar se o uso de doses maiores tem algum compromisso na segurança da mãe e do bebê.² Essa divergência sobre a dose de aspirina nos estudos analisados e nas diretrizes sobre PE demonstra a necessidade de mais pesquisas que possam definir a dose de AAS com mais eficácia na prevenção de pré-eclâmpsia que não cause riscos maternos e fetais e, por consequência, unificar a recomendação dos protocolos mundiais sobre pré-eclâmpsia.

Nos estudos Mendel et al., 2019; Richards et al., 2023; Wang et al., 2021; Xiao et al., 2023, foi avaliado o uso de aspirina em mulheres que apresentam altos riscos de desenvolver pré-eclâmpsia. As condições avaliadas foram Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Hipertensão Crônica e Doença Renal Crônica (DRC).^{9,13,15,18} As mulheres com LES apresentam uma taxa de pré-eclâmpsia que varia entre 16% a 30% em comparação com 5% a 7% das mulheres saudáveis. O estudo avaliou que o uso de aspirina em pacientes com LES reduziu em mais da metade o risco de pré-eclâmpsia, sendo recomendado seu uso, principalmente, em pacientes com nefrite lúpica ou com anticorpo antifosfolípide (aPL) positivo.⁹ Porém, o estudo apresenta certa limitação ao não incluir dados sobre a data gestacional em que foi começado a tomar a aspirina e os desfecho da gravidez nas pacientes com LES, sendo necessário mais pesquisas sobre o impacto do uso de aspirina como profilaxia para PE nesse grupo de risco.

Em relação ao uso de aspirina em mulheres grávidas com hipertensão crônica para prevenção de PE, o estudo Xiao et al., 2023 mostrou que a profilaxia com baixa dose de aspirina pode ser ineficaz em mulheres com hipertensão crônica, uma vez que a ocorrência de PE não foi estatisticamente diferente entre o grupo que usou a aspirina (24.1%) e o grupo controle (23%).¹⁸ Esse trabalho, também sugere que mulheres com hipertensão crônica, na maioria das vezes, apresentam sintomas de disfunção endotelial e inflamação antes da gravidez e podem ser mais suscetíveis a danos na placenta que não poderiam ser prevenidos pelo AAS. Todavia, o estudo de Richards et al., 2023, mostra que embora a baixa dose de aspirina profilática não tenha impacto na redução da pré-eclâmpsia, houve uma redução significativa nas taxas de parto prematuro em mulheres com hipertensão crônica que fizeram uso do AAS, o que justifica o seu uso como profilaxia. O risco de pré-eclâmpsia aumenta em 25% em pacientes com hipertensão crônica¹³, esse dado demonstra a importância de mais estudos sobre o impacto do uso da aspirina em mulheres com hipertensão crônica, a fim de determinar se existe uma dose eficaz na prevenção de pré-eclâmpsia neste grupo.

Em relação a DRC, o artigo Wang et al., 2021 encontrou que baixas doses de aspirina durante a gravidez podem reduzir o risco de pré-eclâmpsia grave em pacientes com estágios 3 à 5 de DRC. Contudo, o artigo não conseguiu trazer resultados significativos sobre os efeitos preventivos da aspirina nos estágios 1 à 2 da DRC. Esse estudo apresentou limitações em relação ao tamanho da amostra da

pesquisa, o que limita a interpretação de seus dados.¹⁵ Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de mais ensaios clínicos sobre a profilaxia com aspirina em mulheres gestantes com DRC.

CONCLUSÃO

O uso do ácido acetilsalicílico se mostrou notoriamente eficaz para a prevenção da pré-eclâmpsia. Porém, a falta de padronização posológica deste medicamento, evidenciada pela falta de estudos dose-comparativos, se configura como um entrave para a administração adequada dessa droga, podendo limitar a capacidade preventiva do AAS. A carência de trabalhos que avaliem a eficácia de outros agentes antiagregantes plaquetários e os comparem com a amplamente difundida aspirina também é um importante empecilho na prevenção adequada da PE. Por fim, é fundamental a realização de ensaios clínicos randomizados que se aprofundem no impacto da aspirina na prevenção de PE nos grupos de maior risco para a doença. Os estudos incluídos neste artigo sobre essa temática mostram resultados importantes, que precisam ser validados por um maior número de estatísticas, a fim de estabelecer protocolos mais eficazes para a prevenção da pré-eclâmpsia e, conseqüentemente, da morbimortalidade materno-fetal.

REFERÊNCIAS

1. AKALIN, E. E. et al. Short-term effects of first trimester low-dose aspirin therapy on uterine artery flow in women at high risk for preeclampsia. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 42, n. 6, p. 1950–1955, 2022.
2. DOORN, R. VAN et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3, Mar. 2021.
3. DULEY, L. et al. **Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, , out. 2019.
4. ESPINOZA, J. et al. **ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists**. , 2020.
5. GHESQUIERE, L. et al. Short communication: Is there any benefit of initiating aspirin before the 11th week of gestation? **Pregnancy Hypertension**, v. 30, p. 189–191, dez. 2022.
6. GU, W. et al. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 248, p. 156–163, maio 2020.
7. **Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline**. , 2019.
8. LIABSUETRAKUL, T. et al. Medications for preventing hypertensive disorders in high-risk pregnant women: a systematic review and network meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 11, n. 1, dez. 2022.
9. MENDEL, A. et al. **Low aspirin use and high prevalence of pre-eclampsia risk factors among pregnant women in a multinational SLE inception cohort. Annals of the Rheumatic Diseases** BMJ Publishing Group, , jul. 2019.
10. PAGE, MJ, et al. **PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews** BMJ 2021; 372,n160

11. PERAÇOLI JC, et al. **Pré-eclâmpsia – Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG)**, 2023
12. 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. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 145, n. S1, p. 1–33, maio 2019.
13. RICHARDS, E. M. F. et al. **Low-dose aspirin for the prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis**. **American Journal of Obstetrics and Gynecology** Elsevier Inc., , abr. 2023.
14. TOLCHER, M. C. et al. **Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race**. **American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM**. **Anais...**Elsevier Inc., nov. 2020.
15. WANG, M. et al. Low-dose aspirin for the prevention of severe preeclampsia in patients with chronic kidney disease: a retrospective study: This is the study for kidney and pregnancy.. **Journal of Nephrology**, v. 34, n. 5, p. 1631–1639, out. 2021.
16. **WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**, 2011.
17. WRIGHT, D.; NICOLAIDES, K. H. Aspirin delays the development of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 6, p. 580.e1-580.e6, jun. 2019.
18. XIAO, Y. et al. Aspirin 75 mg to prevent preeclampsia in high-risk pregnancies: a retrospective real-world study in China. **European Journal of Medical Research**, v. 28, n. 1, dez. 2023.
19. YIP, K. C. et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 305, p. 1465-1479, 2022.