

Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Ácido acetilsalicílico
para prevenção de pré-eclâmpsia em
gestantes de alto risco

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Anna Julia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: (i) Medicamentos, (ii) Produtos e Procedimentos e (iii) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) [especialista na área], Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), e de organização da sociedade civil constituída há mais de dois anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos

e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, à alteração ou à exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias corridos, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do(a) Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

QUADROS

Quadro 1. Fatores clínicos que têm sido associados a um risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia.....	11
Quadro 2. Critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia.	12
Quadro 3. Ficha com a descrição da tecnologia (ácido acetilsalicílico);	14
Quadro 4. Preço da tecnologia avaliada.	15
Quadro 5. PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).	16
Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (AMSTAR 2).	27
Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência.....	29
Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade para prevenção da pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco.	30
Quadro 9. Características da análise de impacto orçamentário.....	38
Quadro 10. Estimativa da população elegível de gestantes no Brasil de 2019 a 2031.	39
Quadro 11. Medicamentos potenciais para prevenção da pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes.....	45

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos	18
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no estudo de Choi YJ e Shin S. 2021.....	20
Figura 3. Gráficos de floresta dos efeitos da AAS em baixa dose nos desfechos maternos e perinatais da gravidez: (A) Pré-Eclâmpsia (PE).....	20
Figura 4. Gráficos de floresta de eventos adversos relacionados ao AAS em baixa dose eventos de sangramento materno; perda de sangue durante o parto; e eventos de sangramento neonatal.....	22
Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no estudo Ghesquiere e cols. 2023.....	24
Figura 6. Avaliação do risco de viés dos 23 ensaios clínicos incluídos no estudo Hu e cols., 2024.....	26
Figura 7. Modelo de árvore de decisão – ácido acetilsalicílico.....	31
Figura 8. Análise de sensibilidade determinística univariada – ácido acetilsalicílico	37
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística	38
Figura 10. Gráfico de tornado do impacto orçamentário – AAS.	43

TABELAS

Tabela 1. Custo de tratamento por paciente.....	15
Tabela 2. Análise de subgrupos no estudo de Choi YJ e Shin S. 2021.	21
Tabela 3. Custos envolvidos na avaliação de gestantes e ácido acetilsalicílico.....	33
Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental – ácido acetilsalicílico.	36
Tabela 5. Difusão da tecnologia considerando diferentes cenários.....	40
Tabela 6. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade.	41
Tabela 7. Limites mínimo e máximo do impacto orçamentário incremental conforme análise de sensibilidade univariada.	43

CENÁRIO

Cenário 1. Impacto orçamentário da incorporação de AAS considerando difusão de 16 a 56% (2027 – 2031).....	41
Cenário 2. Impacto orçamentário da incorporação de AAS considerando difusão lenta de 20 a 40%, (2027 – 2031).....	42
Cenário 3. Impacto orçamentário da incorporação de AAS considerando difusão rápida de 60% a 100% (2027 – 2031)..	42
Cenário 4. Análise de custo de desembolso da incorporação de AAS considerando difusão rápida de 60% a 100% (2027 – 2031).	42

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONTEXTO	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	16
6.1	Pergunta de pesquisa	16
6.2	Busca por evidências	16
6.3	Síntese dos resultados	19
6.4	Qualidade das revisões sistemáticas	27
6.5	Certeza da evidência	28
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
7.1	Avaliação econômica	30
7.1.1	População	30
7.1.2	Perspectiva	30
7.1.3	Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto	31
7.1.4	Método de modelagem	31
7.1.5	Desfechos de saúde	31
7.1.6	Parâmetros de custo	32
7.1.7	Pressupostos do modelo	35
7.1.8	Análise de sensibilidade	35
7.1.9	Análise de dados	35
7.1.10	RESULTADOS	36
7.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	38
7.2.1	Perspectiva	39
7.2.2	Horizonte temporal	39
7.2.3	População elegível	39
7.2.4	Estimativa de recursos e custos	40
7.2.5	Cenários – Difusão da tecnologia	40
7.2.6	Análise de sensibilidade	41
7.2.7	RESULTADOS	41
8.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	44
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	46
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	47
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	48
14.	REFERÊNCIAS	49

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do ácido acetilsalicílico para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde, do Ministério da Saúde (SAPS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da ácido acetilsalicílico nessa indicação, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ácido acetilsalicílico.

Indicação: prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco.

Demandante: Secretaria de Atenção Primária à Saúde - SAPS

Introdução: As síndromes hipertensivas da gestação, com destaque para a pré-eclâmpsia, representam um importante desafio de saúde pública no Brasil, sendo responsáveis por elevada mortalidade materna e perinatal. A doença apresenta variações regionais significativas e está associada a complicações graves como eclâmpsia, disfunção orgânica e prematuridade induzida. O diagnóstico é clínico e laboratorial, e os principais fatores de risco incluem hipertensão crônica, diabetes, doenças autoimunes, gestação múltipla e histórico de pré-eclâmpsia. Como não há tratamento curativo além do parto, a prevenção é essencial. O uso profilático do ácido acetilsalicílico em baixa dose (AAS) é a intervenção farmacológica mais eficaz para prevenir a pré-eclâmpsia (PE), especialmente as formas pré-termo e graves. O AAS atua inibindo a produção de tromboxano, corrigindo o desequilíbrio anti/pró-trombótico que causa o dano placentário inicial. O tratamento deve ser iniciado entre a 12ª e 16ª semana em todas as pacientes de risco moderado a alto.

Pergunta: O ácido acetilsalicílico (AAS) é eficaz e seguro na prevenção da pré-eclâmpsia / eclâmpsia na fase de gestação em mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia / eclâmpsia?

Evidências clínicas: Foram incluídas três revisões sistemáticas com metanálise, todas baseadas exclusivamente em ensaios clínicos randomizados (ECRs). A revisão de Choi e Shin (2021) analisou 35 ECRs, totalizando 46.568 gestantes, e mostrou que o AAS-BD reduziu o risco de pré-eclâmpsia em 23% (RR 0,77; IC95% 0,67–0,89; p=0,002). A análise de subgrupos indicou maior benefício quando iniciado antes de 20 semanas (RR 0,76; IC95% 0,64–0,90) e tendência de melhor efeito com doses ≥ 100 mg, embora sem diferença estatística robusta. Outros desfechos relevantes: redução de parto prematuro (RR 0,90; IC95% 0,86–0,94) e mortalidade perinatal (RR 0,88; IC95% 0,80–0,98). Não houve aumento significativo de eventos hemorrágicos. A revisão de Ghesquiere et al. (2023) incluiu 4 ECRs (552 participantes) comparando doses < 100 mg vs ≥ 150 mg. A dose alta reduziu o risco de pré-eclâmpsia pré-termo em 66% (RR 0,34; IC95% 0,15–0,79; p=0,01) e mostrou benefício para pré-eclâmpsia grave (RR 0,23; IC95% 0,09–0,62). Houve tendência de redução em parto prematuro e óbito perinatal, mas com limitações pelo pequeno número de estudos. A revisão de Hu et al. (2024) analisou 23 ECRs, totalizando 10.547 gestantes, e realizou metanálise tradicional e em rede. O AAS-BD reduziu a incidência de pré-eclâmpsia em 34% (OR 0,66; IC95% 0,58–0,75), com melhor desempenho para doses entre 80 e 100 mg/dia (OR 0,51; IC95% 0,36–0,72). Não houve aumento significativo de eventos adversos (hemorragia, descolamento de placenta, restrição de crescimento).

Avaliação econômica: Realizou-se análise de custo efetividade do uso de AAS em comparação com ‘nenhuma intervenção’ usando o desfecho ‘pré-eclâmpsia/ eclâmpsia evitada’, por meio de uma árvore de decisão. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 755,60 por caso evitado. Em análise de sensibilidade, observou-se que a variação do custo do AAS altera pouco a RCEI, refletindo o baixo preço do medicamento frente ao custo de se tratar pré-eclâmpsia.

Análise de impacto orçamentário: Estima-se que 345.639 mulheres serão gestantes de alto risco no Brasil, em média, entre os anos de 2027 e 2031. Se o ácido acetilsalicílico for incorporado e usado por todas as gestantes, estima-se que mais de 1 milhão de gestantes possam usar a intervenção (n=1.728.197). Considerando que ao final de 5 anos, 56% das mulheres usariam ácido acetilsalicílico (conforme dado de adesão ao tratamento), estima-se que o impacto orçamentário com o pré-natal de alto risco e AAS seja de R\$ 6.519.196,39 em 2027 e R\$ 19.862.375,36 em 2031, gerando impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de economia de R\$ 67.273.041,87. Considerando apenas o desembolso com a compra de ácido acetilsalicílico, multiplicando o custo anual, a população e o market share da difusão rápida (100% das pacientes no 5º ano), estima-se impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 111.682.032,29.

Recomendações internacionais: A busca realizada em novembro de 2025 em agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) identificou recomendações consistentes sobre o uso de AAS em baixa dose para prevenção da pré-eclâmpsia em gestantes com alto risco. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Reino Unido) recomenda AAS para mulheres com alto risco ou mais de um fator de risco moderado, com doses entre 75 mg e 150 mg diários, iniciando a partir da 12ª semana até o parto. De forma alinhada, o *Scottish Medicines Consortium* (Escócia) também indica profilaxia para grupos de risco definidos, com preferência por doses mais elevadas, seguindo evidências do estudo ASPRE. Essas diretrizes reforçam a prática clínica internacional de iniciar AAS precocemente, em doses adequadas, como estratégia preventiva para reduzir a incidência de pré-eclâmpsia em populações vulneráveis.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi detectada uma tecnologia potencial para prevenção da pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes. A metformina está em fase 3 de pesquisa clínica, portanto ainda não tem registro para a

indicação proposta em nenhuma das agências regulatórias.

Considerações finais: O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose é estratégia eficaz para prevenir a pré-eclâmpsia. O AAS reduz o risco em gestantes de alto risco em 23% (RR 0,77), com maior benefício quando iniciado antes da 16ª semana, também sem aumento significativo de sangramentos. O AAS apresentou RCEI de R\$ 755,60 por caso evitado. O impacto orçamentário é manejável, com tendência à neutralidade ou economia em cenários conservadores. A incorporação dessa estratégia pode reduzir significativamente a morbimortalidade materna e perinatal, alinhando-se às recomendações internacionais.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 94/2025 esteve aberta de 31/10/2025 a 10/11/2025 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. No relato, a participante mencionou que fez uso do ácido acetilsalicílico em suas duas gestações, que ocorreram em 2019 e em 2025. O uso do medicamento foi iniciado na 12ª semana gestacional, sendo mantido até a 36ª semana, na dose de 100 mg, durante as duas gestações. Relatou que não sofreu eventos adversos durante as gestações ou partos. Segundo a participante, ambas as gestações evoluíram sem intercorrências, com partos a termo e controle adequado da pressão arterial. Adicionalmente, destacou que também fez uso de suplementação de cálcio em associação ao AAS.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 151ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário, o monitoramento do horizonte tecnológico e a perspectiva do paciente referentes ao uso do ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco. O Comitê destacou a relevância da condição clínica, considerando a pré-eclâmpsia como importante causa de morbimortalidade materna e perinatal, e reconheceu o papel da prevenção como estratégia central para redução de desfechos adversos maternos e fetais. As evidências apresentadas indicaram benefício clínico do AAS em baixa dose, especialmente quando iniciado precocemente durante o pré-natal em gestantes com fatores de risco bem definidos. Os membros também ressaltaram que o medicamento apresenta perfil de segurança aceitável, baixo custo e potencial de implementação no SUS, embora tenham reconhecido incertezas quanto à estimativa do impacto orçamentário incremental, uma vez que seu uso profilático já parece ocorrer em parte da prática assistencial. Considerou-se, ainda, que a incorporação formal poderá contribuir para a padronização da conduta clínica, qualificação do pré-natal e fortalecimento das estratégias de enfrentamento da morbimortalidade materna no país.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 151ª Reunião Ordinária, realizada em 06 de maio de 2026, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação do ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

4. CONTEXTO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As síndromes hipertensivas da gestação, notadamente a pré-eclâmpsia (PE), representam um sério risco e têm um impacto profundo nos indicadores de saúde materna e infantil no Brasil. A PE é um fator causal primário de morte materna e perinatal. Além disso, acarreta limitações definitivas na saúde da mãe e está diretamente ligada a sérios problemas decorrentes da prematuridade iatrogênica (induzida por intervenção médica). De fato, a pré-eclâmpsia é reconhecida como a principal razão para a antecipação eletiva do parto (prematuridade eletiva) no Brasil, dada a necessidade de interromper a gestação para proteger a vida da mãe. Embora a incidência global de pré-eclâmpsia seja estimada entre 3,0% e 5,0% das gestações, a precisão dessas informações é limitada (1). No contexto brasileiro, uma revisão sistemática (2) apontou uma incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclâmpsia. É amplamente aceito que esses dados relativos ao Brasil estão provavelmente subestimados e demonstram uma variação significativa entre as regiões do país. Um estudo brasileiro (3) relata que a prevalência estimada de eclâmpsia é de 0,2% nas áreas mais desenvolvidas, com uma taxa de mortalidade materna de 0,8%, enquanto em regiões menos favorecidas essa prevalência sobe para 8,1%, com uma taxa de mortalidade materna correspondente a 22,0%.

Durante a gravidez, a hipertensão é definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. A hipertensão grave é definida como pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg. A pré-eclâmpsia refere-se ao surgimento de hipertensão e proteinúria ou ao surgimento de hipertensão associada a disfunção orgânica significativa, com ou sem proteinúria, em uma paciente previamente normotensa, tipicamente após 20 semanas de gestação ou no período pós-parto (4).

Podem existir vários subtipos de pré-eclâmpsia, com uma variedade de vias fisiopatológicas que levam à mortalidade e morbidade materna e fetal(5). Os subtipos mais comumente descritos são o de início precoce (<34 semanas de gestação) e o de início tardio (≥ 34 semanas de gestação). As características clínicas se sobrepõem, mas o espectro da doença e os desfechos diferem: a doença de início precoce tem sido associada a achados clínicos placentários e materno-fetais mais graves e, conseqüentemente, a piores desfechos materno-fetais(6,7).

A pré-eclâmpsia pode evoluir de forma progressiva. Embora a maioria das pacientes apresente sinais da doença no final da gestação, com agravamento gradual até o parto, cerca de 25% desenvolvem hipertensão grave e/ou sinais de comprometimento significativo de órgãos-alvo ao longo de dias ou semanas. Isso ocorre principalmente em casos de pré-eclâmpsia de início precoce. É importante destacar que complicações graves, como disfunção orgânica severa ou óbito, podem surgir mesmo na ausência de hipertensão intensa. Sintomas como dor torácica, dificuldade respiratória (dispneia) e baixa contagem de plaquetas são especialmente indicativos de risco elevado para eventos fatais ou com risco de vida(8).

Mulheres com pré-eclâmpsia moderada geralmente não apresentam sintomas. Mulheres com pré-eclâmpsia grave ou com pressão arterial muito alta podem sentir-se mal, com sintomas como dor de cabeça, dor abdominal superior ou distúrbios visuais. A pré-eclâmpsia pode levar a problemas no fígado, rins e cérebro, além de anormalidades no sistema

de coagulação. Como a placenta também é afetada, há um aumento dos riscos fetais. As anormalidades mais comuns são o baixo crescimento fetal devido ao suprimento sanguíneo inadequado através da placenta danificada e os problemas relacionados à prematuridade (relacionados ao início espontâneo do trabalho de parto prematuro ou ao parto antecipado para proteger a mãe ou o feto). Complicações raras, porém, graves, incluem: eclâmpsia (ocorrência de convulsões sobrepostas à síndrome da pré-eclâmpsia); acidente vascular cerebral; síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas); e coagulação intravascular disseminada. Essas complicações estão associadas a um risco aumentado de morte materna(9).

Os fatores de risco mais comumente descritos estão listados no Quadro (Quadro1) e se aplicam tanto à doença de início precoce quanto à de início tardio. Histórico prévio de pré-eclâmpsia, hipertensão pré-existente, diabetes pré-existente (pré-gestacional), gestação multifetal, doença renal crônica e algumas doenças autoimunes (síndrome antifosfolípida, lúpus eritematoso sistêmico) apresentam o maior risco relativo (RR) relatado. Os fatores de risco com as melhores evidências de associação definitiva com pré-eclâmpsia incluem gravidez na adolescência; histórico médico de obesidade, hipertensão crônica, diabetes mellitus pré-existente ou anemia grave; pré-eclâmpsia prévia e trissomia 13 fetal na gravidez atual(10).

Quadro 1. Fatores clínicos que têm sido associados a um risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia

Risco	Fator de risco
ALTO Um fator de risco	História de pré-eclâmpsia Gestação múltipla Obesidade Hipertensão arterial crônica Diabetes tipo 1 ou 2 Doença renal crônica Doenças autoimunes: lúpus, SAAF, entre outras Gestação decorrente de reprodução assistida
MODERADO Dois ou mais fatores de risco	<ul style="list-style-type: none"> • Nuliparidade • História familiar de pré-eclâmpsia (mãe e/ou irmãs) • Idade ≥ 35 anos • Intervalo > 10 anos desde a última gestação • Condição socioeconômica desfavorável • Raça/Cor: preta ou parda • Gravidez prévia com desfecho adverso relacionado a disfunção placentária: <ul style="list-style-type: none"> • Descolamento prematuro de placenta, • Restrição de crescimento fetal • Trabalho de parto prematuro • Óbito fetal

SAAF: síndrome dos anticorpos antifosfolípidos. Fonte: RBEHG (11).

4.2. Diagnóstico

As seguintes definições/critérios de diagnóstico são comumente usadas:

Quadro 2. Critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia.

DIAGNÓSTICO CLÁSSICO DA PRÉ-ECLÂMPسيا	
Hipertensão	PAS \geq 140 ou PAD \geq 90 mmHg, aferidas em duas ocasiões, com intervalo \geq 4 horas, após 20 semanas de gestação.
+ Proteinúria	Relação proteinúria/creatininúria \geq 0,3 ou \geq 300 mg/24 horas ou \geq 2+ em fita.
DIAGNÓSTICO DE PRÉ-ECLÂMPسيا POR DISFUNÇÃO DE ÓRGÃO-ALVO	
Hipertensão	PAS \geq 140 ou PAD \geq 90 mmHg, aferidas em duas ocasiões, com intervalo \geq 4 horas, após 20 semanas de gestação.
+ Comprometimento Hematológico	Contagem de plaquetas \leq 150.000/mm ³ , coagulação intravascular disseminada, hemólise.
Comprometimento Renal	Elevação de creatinina sérica \geq 1,0 mg/dL.
Comprometimento Neurológico	Eclâmpsia, rebaixamento de nível de consciência (sineclâmpsia), cegueira, acidente vascular cerebral, clônus, cefaleia intensa ou escotomas visuais.
Edema Pulmonar	Dispnéia, sibilos e estertores crepitantes e sub-crepitantes, palidez, sudorese fria, cianose de extremidades, ansiedade, confusão mental, secreção pulmonar rosada...
Comprometimento Placentário	Disfunção placentária (descolamento prematuro, desequilíbrio angiogênico, restrição de crescimento fetal, alteração do Doppler da artéria umbilical ou óbito fetal).

Abreviações: PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: Pressão arterial diastólica, TGO: Transaminase oxalacética e TGP: Transaminase glutâmica pirúvica. Fonte: RBEHG (11)

4.3. Prevenção da pré-eclâmpsia com ácido acetilsalicílico

A profilaxia com AAS em baixa dose é a intervenção farmacológica preventiva mais estudada e útil, mas a magnitude do benefício é variável e depende de diversos fatores. A fisiopatologia central da PE envolve uma invasão trofoblástica subótima no primeiro trimestre, levando a um desequilíbrio entre proteínas angiogênicas e antiangiogênicas. Esse desequilíbrio desencadeia inflamação generalizada e dano endotelial, culminando em aumento da agregação plaquetária e eventos trombóticos placentários. O AAS, em doses inferiores a 300 mg, atua inibindo de forma seletiva e irreversível a ciclo-oxigenase-1 (COX-1), o que suprime a produção de tromboxano e prostaglandinas, exercendo, assim, um efeito antitrombótico e anti-inflamatório que, teoricamente, pode mitigar os eventos fisiopatológicos iniciais da PE(15).

A eficácia do AAS, no entanto, é criticamente dependente da dose e do momento de início da intervenção. Estudos iniciais demonstraram resultados inconsistentes, mas metanálises posteriores, incluindo a do *PARIS Collaborative Group*, confirmaram que o benefício é otimizado com doses superiores a 100 mg por dia. Mais fundamentalmente, a administração deve ser iniciada antes das 16 semanas de idade gestacional para que o medicamento possa influenciar o processo de placentação. O impacto clínico mais significativo do AAS não é na PE de termo, mas sim na prevenção das formas graves e pré-termo da doença, que estão associadas aos piores desfechos maternos e neonatais(16).

O marco dessa evidência é o ensaio ASPRE (*Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention*), que utilizou um rigoroso algoritmo de rastreio no primeiro trimestre (11 a 14 semanas) para identificar gestantes de alto risco. Neste estudo, a dose de 150 mg de AAS administrada à noite resultou em uma redução de 62% na incidência de pré-eclâmpsia pré-termo (1,6% no grupo AAS vs 4,3% no grupo placebo; OR 0,38; 95% CI, 0,20–0,74; P=,004). A análise por adesão (compliance) reforça a necessidade do uso contínuo, mostrando que em mulheres com $\geq 90\%$ de adesão, a redução na PE pré-termo atingiu 76%. O Número Necessário para Tratar (NNT) com base no ASPRE é de 38 mulheres de alto risco tratadas com 150 mg de AAS para evitar um caso de PE pré-termo(17).

O perfil de segurança da AAS em baixa dose (LDA) na gestação está notavelmente bem estabelecido a curto e longo prazo. No que diz respeito ao primeiro trimestre, o uso de LDA é considerado seguro, não havendo evidência de aumento demonstrável nas taxas de aborto espontâneo ou de anomalias congênitas, um achado que tem sido consistentemente suportado por diversas referências(15,17–20). A segurança se estende aos desfechos neonatais, uma vez que a LDA não acarreta um aumento claro no risco de hemorragia intracraniana fetal/neonatal ou outras hemorragias neonatais (ex: hemorragia intraventricular: RR 0,99, IC 95% 0,72-1,36), conforme reportado numa metanálise que envolveu mais de 32.000 neonatos(20). Quanto à segurança materna, o uso de LDA no segundo e terceiro trimestres, mesmo na dose de 150 mg utilizada no ensaio ASPRE(17), demonstrou um baixo risco de danos. Embora haja uma probabilidade de um pequeno aumento absoluto no risco de hemorragia pós-parto (143 casos por 1000 pacientes, representando 9 hemorragias a mais por 1000 pacientes tratadas; RR 1,06, IC 95% 1,00-1,12) [11], este risco é considerado baixo no contexto geral. É importante notar que o risco de outros sangramentos maternos, como hemorragia vaginal, nasal, ou descolamento prematuro da placenta, foi semelhante entre os grupos de LDA (150 mg) e placebo(17).

O momento de início ideal da AAS em baixa dose é ≥ 12 semanas e, idealmente, antes de 16 semanas de gestação. O tratamento precoce é crucial para influenciar a fisiopatologia da placentação que ocorre no início da gravidez. O benefício na redução da pré-eclâmpsia pré-termo é amplamente perdido se o início ocorrer após 16 semanas(21). A terapia precoce (antes das 16 semanas) pode ser importante, uma vez que as características fisiopatológicas da pré-eclâmpsia se desenvolvem no início da gravidez, semanas antes do aparecimento dos sintomas clínicos.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As características da tecnologia em questão são apresentadas no **Quadro 3**.

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um medicamento de uso oral, com ação antiagregante plaquetária. O mecanismo central do AAS em baixa dose é a inibição irreversível da enzima ciclo-oxigenase em plaquetas (predominantemente COX-1), reduzindo a síntese de tromboxano A2 e, conseqüentemente, a agregação plaquetária e a vasoconstrição mediada por plaquetas. Esse efeito antiagregante é considerado relevante na prevenção de complicações associadas à disfunção placentária, pois pode contribuir para reduzir fenômenos trombóticos/microtrombóticos e favorecer a perfusão útero-placentária, além de modular vias inflamatórias implicadas na fisiopatologia da PE.

Quadro 3. Ficha com a descrição da tecnologia (ácido acetilsalicílico);

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ácido Acetilsalicílico (AAS)
Nome comercial	Existe mais de 3 produtos no mercado para esta tecnologia
Apresentação	Comprimidos (Doses mais comuns para baixa dose: 81 mg ou 100 mg).
Detentor do registro	Para esta tecnologia, existem diversos detentores de registro no Brasil.
Fabricante	Para esta tecnologia, existem diversos fabricantes nacionais e internacionais.
Indicação aprovada*	<ul style="list-style-type: none">• para reduzir o risco de mortalidade em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio;• para reduzir o risco de morbidade e mortalidade em pacientes com antecedente de infarto do miocárdio;• para a prevenção secundária de acidente vascular cerebral;• para reduzir o risco de ataques isquêmicos transitórios (AIT) e acidente vascular cerebral em pacientes com AIT;• para reduzir o risco de morbidade e morte em pacientes com angina pectoris estável e instável;• para prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções, por exemplo, angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), enxerto de bypass de artéria coronária (CABG), endarterectomia carotídea, shunts arteriovenosos;• para a profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar após imobilização prolongada, por exemplo, após cirurgia de grande porte;• para reduzir o risco de primeiro infarto do miocárdio em pessoas com fatores de risco cardiovasculares, por exemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão, obesidade, tabagismo, idade avançada.
Indicação proposta	Prevenção de pré-eclâmpsia em gestantes com início na 12ª semana de gestação até o momento do parto
Posologia	A dose varia de 81 mg a 150 mg diários. As diretrizes e o estudo ASPRE sugerem 100 mg a 150 mg diários (idealmente 150 mg), administrados preferencialmente à noite.
Duração de uso	Iniciar entre a 12ª e a 16ª semana de gestação (idealmente antes de 16 semanas) e continuar até o momento do parto.

Fonte: Bula do medicamento.

Eventos adversos: As reações adversas listadas são baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização com todas as formulações de Aspirina®, incluindo tratamento oral de curto e longo prazo, desta forma, a organização de acordo com as categorias de frequências CIOMS III não se aplica. Distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior, tais como sinais e sintomas comuns de dispepsia, dor abdominal e gastrointestinal. Raramente inflamação e úlcera gastrointestinal, potencialmente, mas muito raramente levando a úlcera gastrointestinal com hemorragia e perfuração, com os respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais. Devido ao seu efeito inibitório sobre as plaquetas, o ácido acetilsalicílico pode ser associado ao aumento do risco de sangramento. Observaram-se sangramentos tais como hemorragia perioperatória,

hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival. Foram raros a muito raros os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrointestinal, hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com hipertensão não controlada e/ou em uso concomitante de antihemostáticos), que em casos isolados podem apresentar potencial risco para a vida do paciente. Hemorragia pode resultar em anemia pós-hemorrágica/anemia por deficiência de ferro (devido a, por exemplo, microsangramento oculto) aguda e crônica, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais, como astenia, palidez e hipoperfusão. Hemólise e anemia hemolítica foram relatadas em pacientes com forma grave de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Foram relatados dano renal e insuficiência renal aguda. Reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais inclusive síndrome asmática, reações leves a moderadas que potencialmente afetam a pele, trato respiratório, trato gastrointestinal e sistema cardiovascular, incluindo sintomas como eritema (rash), urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, dificuldade cardiorrespiratória e muito raramente, reações graves, incluindo choque anafilático. Relatou-se muito raramente disfunção hepática transitória com aumento das transaminases hepáticas. Relataram-se tontura e zumbido, que podem ser indicativos de superdose.

5.1 Preço disponível ou proposto para a tecnologia

Dado que a demanda em questão se refere à incorporação de tecnologia solicitada pelo Ministério da Saúde, destaca-se que não há proposta formal apresentada por parte da empresa fabricante. Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS), no Painel de Preços da Saúde <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos/painel> e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os preços médios de preços de compras públicas (Quadro 4).

Quadro 4. Preço da tecnologia avaliada.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ¹	Preço praticado em compras públicas ²
Ácido acetilsalicílico	R\$ 0,52 ³ por comprimido	R\$ 0,63

1. Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED. Acesso em 27/11/2025)

2. Banco de Preços em Saúde: considerou-se a média de preço das últimas compras públicas (2024 e 2025): <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. ³ Preço médio das apresentações disponíveis

Na Tabela 1 estão apresentados o custo de tratamento por gestante.

Tabela 1. Custo de tratamento por paciente.

Medicamentos	Dosagem unitária	Preço unitário	Quantidade de comprimidos	Custo total por gestante
Ácido acetilsalicílico	100 mg	R\$ 0,63	175 ¹	R\$ 110,25

¹Início do tratamento na 12^a semana de gestação até a 36^a semana.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

As evidências foram relatadas conforme as diretrizes do Ministério da Saúde.

A pré-eclâmpsia (PE) e a eclâmpsia são complicações que podem afetar a gravidez e são as principais responsáveis por morbimortalidade materna e perinatal.(35) A PE é caracterizada pelo desenvolvimento de hipertensão após 20 semanas de gestação, acompanhada de sinais de disfunção orgânica.(36) O AAS em baixa dose (ABD) ou ácido acetilsalicílico de baixa dose (AAS-BD) é usado na profilaxia da PE, e o mecanismo de ação não é totalmente claro, mas uma hipótese é que devido à sua capacidade de inibir a agregação plaquetária mediada pela tromboxana A2, melhora a perfusão placentária. Há diversos ensaios clínicos randomizados(37–40) que foram sintetizados em estudos recentes de revisão sistemática com metanálise, com objetivos específicos, que concluíram que há benefício no uso do AAS-BD na prevenção da pré-eclâmpsia. Para este relatório, realizamos uma busca sistemática para responder a uma pergunta específica, que está estruturada no Quadro abaixo:

6.1 Pergunta de pesquisa

Pergunta: O ácido acetilsalicílico (AAS) é eficaz e seguro na prevenção da pré-eclâmpsia / eclâmpsia na fase de gestação em mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia / eclâmpsia?

Quadro 5. PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Gestantes com alto risco para pré-eclâmpsia/ eclâmpsia
Intervenção (tecnologia)	Ácido acetilsalicílico em baixa dose (50 a 150 mg)
Comparador	Placebo ou não uso de AAS (cuidado usual/pré-natal habitual)
Desfechos (outcomes)	Primários: Ocorrência de pré-eclâmpsia / eclâmpsia Secundários: Parto prematuro, baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional (PIG), mortalidade perinatal, mortalidade materna, indução do parto, eventos adversos relacionados ao uso do ácido acetilsalicílico
Delineamento de estudo	Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.

Fonte: autoria própria.

6.2 Busca por evidências

Foi conduzida uma revisão da literatura com foco em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em gestantes com alto risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia, em comparação com placebo ou ausência de intervenção, tendo como desfecho principal a ocorrência de pré-eclâmpsia. O desenho e o relato seguiram as recomendações do PRISMA Statement(24) e os princípios metodológicos descritos no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.(25)

Para a busca da literatura, a pergunta de pesquisa foi estruturada seguindo a estrutura PICO.

Os critérios de inclusão eram estudos de revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, que explicitamente declararam incluir somente ensaios clínicos randomizados avaliando AAS em gestantes de alto risco para pré-eclâmpsia, que envolviam gestantes identificadas como de alto risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia e o AAS foi comparado

com grupo controle placebo ou nenhuma intervenção e tivessem avaliado como desfechos, necessariamente a taxa de pré-eclâmpsia. Foram incluídos artigos publicados nas línguas em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos os estudos do tipo revisão narrativa, editorial, carta ao editor, comentário, diretriz ou opinião de especialista sem metodologia sistemática de busca e seleção, revisões sistemáticas que incluíam estudos observacionais sem apresentar análises separadas ou claramente identificáveis para ensaios clínicos randomizados, revisões focadas em populações de baixo risco ou na população geral de gestantes sem estratificação ou análise específica para alto risco e estudos que utilizassem outros antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes sem braço de AAS isolado ou sem possibilidade de separar os efeitos do AAS.

A busca bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane Library (incluindo o Cochrane Database of Systematic Reviews). Complementarmente, foram consultadas as seguintes fontes: PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), para identificação de protocolos de revisões sistemáticas em andamento ou recentemente concluídas. Além disso, foi consultada a lista de referências dos estudos incluídos, para busca manual de revisões adicionais não capturadas na busca eletrônica. O período de busca compreendeu desde o início de indexação de cada base até outubro de 2025. Não foi aplicado limite inicial de data de publicação.

A estratégia de busca foi desenvolvida com base em descritores controlados (MeSH para MEDLINE e Emtree para Embase) e termos livres relacionados à pré-eclâmpsia, gestação de alto risco, AAS e revisões sistemáticas. A estratégia foi adaptada especificamente para cada base de dados, preservando a mesma lógica booleana:

("Preeclampsia"[Mesh] OR preeclampsia[tiab] OR "pre-eclampsia"[tiab] OR "pregnancy induced hypertension"[tiab] OR "Pregnancy, High-Risk"[Mesh] OR "high risk pregnancy"[tiab] OR "high-risk pregnancy"[tiab] OR "risk factors pregnancy"[Mesh]) AND ("Aspirin"[Mesh] OR aspirin[tiab] OR "acetylsalicylic acid"[tiab] OR "ácido acetilsalicílico"[tiab])

Estratégias equivalentes foram construídas para Embase, Cochrane Library, Web of Science e Scopus, utilizando os descritores e operadores booleanos apropriados a cada plataforma.

Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: primeiro usando triagem de títulos e resumos, no qual dois revisores independentes (revisor 1 e revisor 2) avaliaram, de forma cega entre si, todos os títulos e resumos identificados na busca. Os estudos selecionados seguiram para avaliação de texto completo. Em caso de discordância entre os revisores, o conflito foi resolvido por consenso; se o desacordo persistisse, um terceiro revisor foi consultado.

As duplicatas foram identificadas e removidas utilizando a ferramenta de gerenciamento de referências, Zotero, complementadas por verificação manual.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão final dos estudos foi apresentado em um fluxograma PRISMA (Figura 1), contendo o número de registros identificados, duplicatas removidas, registros excluídos após triagem de títulos e resumos, artigos avaliados em texto completo, motivos para exclusão em texto completo e número final de revisões sistemáticas incluídas.

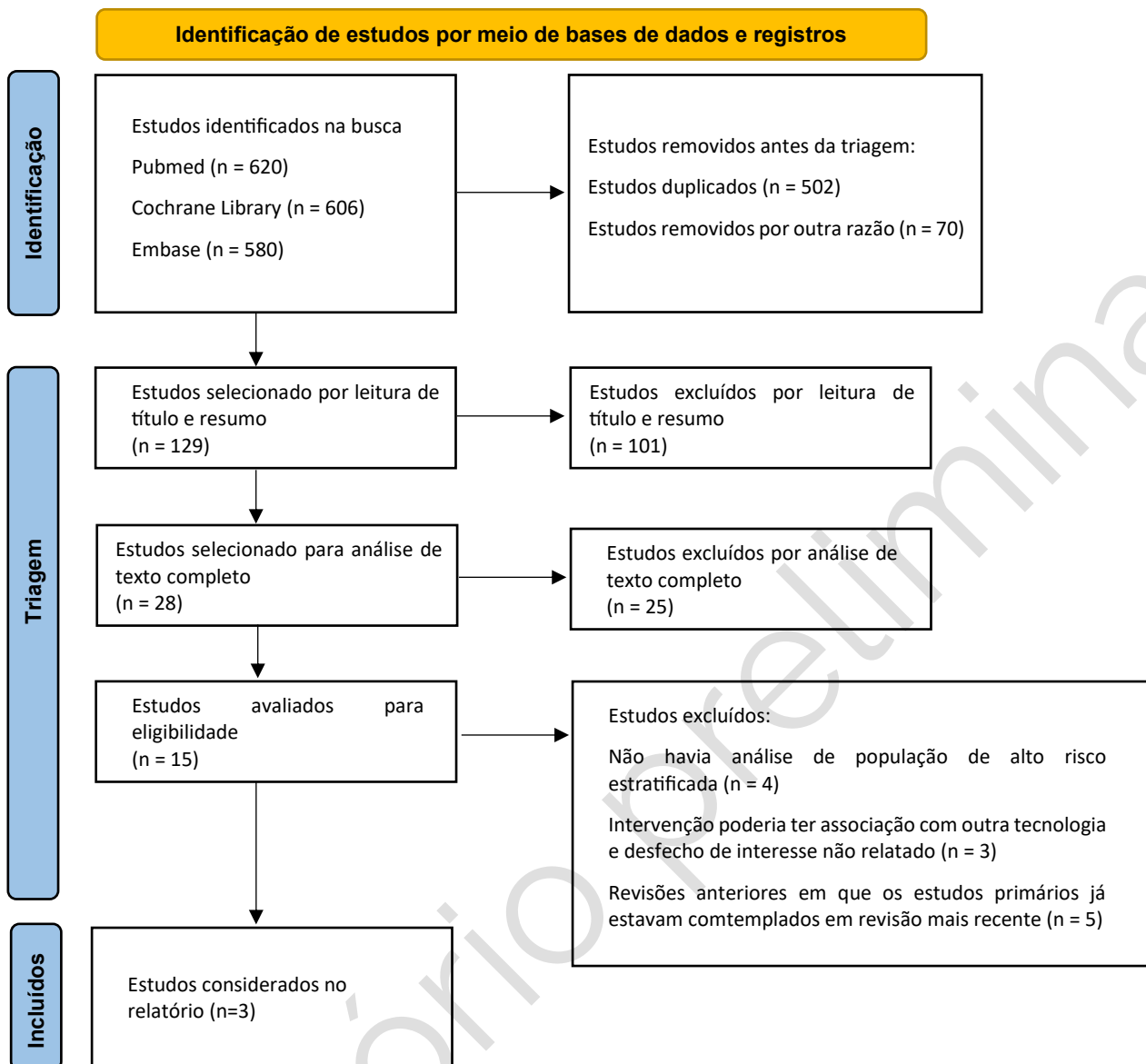


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos

A qualidade metodológica e o risco de viés das revisões sistemáticas incluídas foram avaliados com base em ferramentas recomendadas pela Cochrane Collaboration para revisões sistemáticas. Quando aplicável, foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (Shea, 2017).

Cada revisão foi classificada quanto à confiança geral (alta, moderada, baixa ou criticamente baixa), seguindo as orientações dos autores da ferramenta. A avaliação foi conduzida de forma independente por dois revisores, e discordâncias foram resolvidas por consenso.

Quando as revisões incluídas relataram a avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos individuais (por exemplo, por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias*), essas informações foram registradas na extração de dados.

Dada a natureza deste trabalho, focalizado em revisões sistemáticas de ECR, a síntese dos dados foi feita de forma predominantemente descritiva e comparativa entre as revisões incluídas.

Quando as revisões incluídas utilizaram o sistema GRADE, as classificações de certeza da evidência foram extraídas e relatadas. Na ausência de GRADE, a certeza global da evidência foi discutida qualitativamente, considerando risco de viés, inconsistência, imprecisão e viés de publicação, em linha com o *Cochrane Handbook*.

Desta forma, três revisões foram identificadas como evidências da eficácia e segurança no uso do AAS-BD na prevenção da pré-eclâmpsia (PE) e/ou eclampsia.

O primeiro estudo com metanálise de ensaios clínicos randomizados, que mostrou que o AAS-BD poderia influenciar os distúrbios de hipertensão na gravidez, foi o estudo de Imperiale e Petrusis em 1991(41), e, posteriormente, diversos outros estudos de revisão sistemáticas foram publicadas, no entanto, os estudos de revisão sistemática com metanálise mais recentes, que incluiu o maior número de ensaios clínicos randomizados e que se sobrepunham sobre as outras revisões, e respondiam as questões clínicas foram três estudos.(42–44)

6.3 Síntese dos resultados

Choi YJ e Shin S. 2021(42)

O estudo avaliou os efeitos do AAS-BD, definido como 50 a 150 mg, como profilaxia durante a gestação, comparado ao não uso de AAS-BD ou placebo. Os desfechos avaliados foram: risco de pré-eclâmpsia, peso ao nascer, idade gestacional, mortalidade perinatal e crescimento fetal. Além disso, foram analisados desfechos de segurança, especialmente o risco de sangramentos.

Foram realizadas análises de subgrupos, com o objetivo de entender o melhor momento de início da exposição (antes vs. após 20 semanas de gestação) e a dose utilizada.

A busca por estudos foi realizada desde a criação das bases até agosto de 2020 nas principais bases de dados (PubMed, Embase, Cochrane Library e Google Scholar) e as buscas seguiram as diretrizes do PRISMA.

Os critérios de inclusão foram que o estudo fosse um ensaio clínico randomizado e envolvesse gestantes que receberam AAS-BD com propósito profilático, com grupo controle placebo. Além disso os estudos tinham que relatar desfechos maternos (pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, sangramentos) e/ou perinatais (prematuridade, mortalidade perinatal, peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino) e fossem publicados em inglês.

Estudos de revisão, editoriais, cartas, relatos de caso e séries de casos; resumos de congresso sem dados completos, estudos não controlados por placebo, estudos sem dados suficientes para análise quantitativa foram excluídos.

Um ponto importante desse estudo foi o uso de estratificação para investigar se havia diferença no momento de início do uso do AAS (início antes de 20 semanas vs início após 20 semanas de gestação), e se a dose de AAS (50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg/dia) interferia na eficácia.

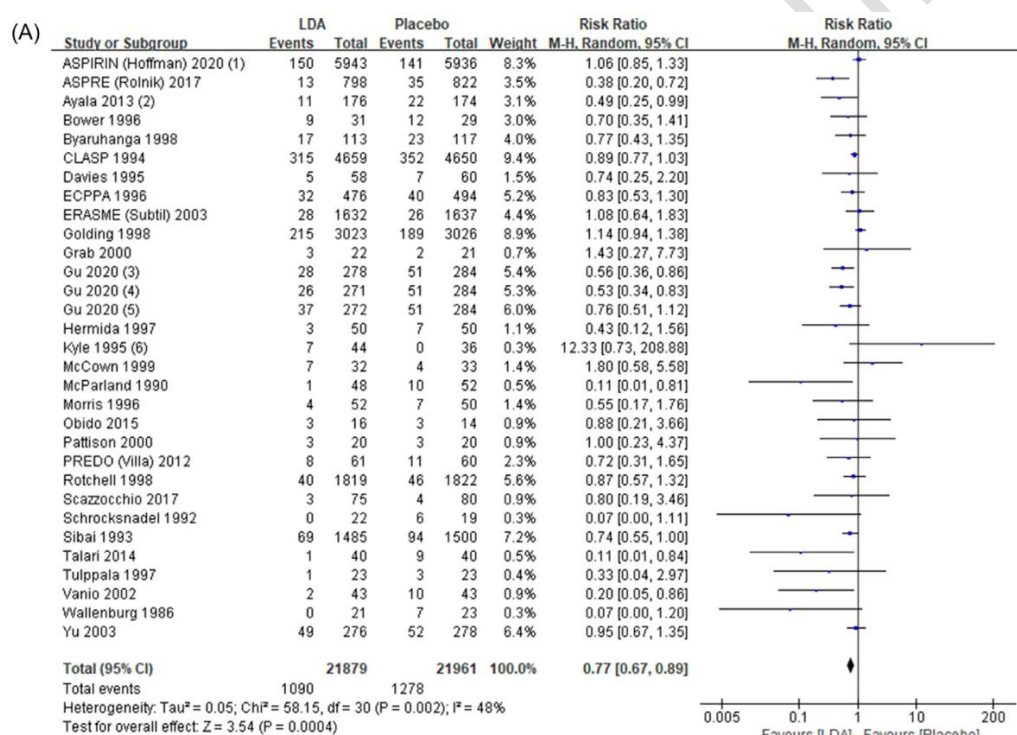
Foram incluídos 35 ensaios clínicos randomizados, totalizando 46.568 gestantes analisadas nas metanálises e a avaliação do risco de viés pode ser vista na Figura 2.

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ASPIRIN (Hoffman) 2020	+	+	+	+	+	+	+
ASPRE (Roilnik) 2017	+	+	+	+	+	+	+
Ayala 2013	+	+	+	+	+	+	+
Bower 1996	+	+	+	+	+	+	+
Byaruhanga 1998	+	+	+	+	+	+	+
Caspi 1993	+	+	+	+	+	+	+
Caristi 1998	+	+	+	+	+	+	+
CLASP 1994	+	+	+	+	+	+	+
Davies 1995	+	+	+	+	+	+	+
ECPPA 1996	+	+	+	+	+	+	+
ERASME (Subtil) 2003	+	+	+	+	+	+	+
Golding 1998	+	+	+	+	+	+	+
Grab 2000	+	+	+	+	+	+	+
Gu 2020	+	+	+	+	+	+	+
Hermida 1997	+	+	+	+	+	+	+
Kyle 1995	+	+	+	+	+	+	+
McCown 1999	+	+	+	+	+	+	+
McParland 1990	+	+	+	+	+	+	+
Morris 1996	+	+	+	+	+	+	+
Nemman 1995	+	+	+	+	+	+	+
Obido 2015	+	+	+	+	+	+	+
Pattison 2000	+	+	+	+	+	+	+
PREDO (Villa) 2012	+	+	+	+	+	+	+
Rotchell 1998	+	+	+	+	+	+	+
Scazzocchio 2017	+	+	+	+	+	+	+
Schiff 1989	+	+	+	+	+	+	+
Schrocksadel 1992	+	+	+	+	+	+	+
Sibai 1993	+	+	+	+	+	+	+
Talari 2014	+	+	+	+	+	+	+
Tulppala 1997	+	+	+	+	+	+	+
Vanio 2002	+	+	+	+	+	+	+
Wallenburg 1986	+	+	+	+	+	+	+
Wang 1996	+	+	+	+	+	+	+
Yu 2003	+	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Avaliação do risco de vies dos estudos incluídos no estudo de Choi YJ e Shin S. 2021.

Risco de desenvolver pré-eclâmpsia

Para análise do risco de desenvolver pré-eclâmpsia (PE), a análise geral, o risco de pré-eclâmpsia foi de RR: 0,77 [IC95%: 0,67 a 0,89], p = 0,002. Uma redução de risco de 23%, Figura 3.



Footnotes

- (1) PE+Eclâmpsia
- (2) Reported as % in the original study
- (3) Aspirin dose 50mg
- (4) Aspirin dose 75mg
- (5) Aspirin dose 25mg
- (6) ISSHP definition of PE

Figura 3. Gráficos de floresta dos efeitos da AAS em baixa dose nos desfechos maternos e perinatais da gravidez: (A) Pré-Eclâmpsia (PE).

IV, variância inversa; LDA, AAS em baixa dose; M-H, Mantel-Haenszel; UTI neonatal, unidade de terapia intensiva neonatal; PE, pré-eclâmpsia. Adaptado de Choi e Shin. Am J Prev Med 2021;61(1):e31-e4.

A análise de subgrupos para diferentes doses de AAS não demonstrou diferenças relevantes nos desfechos analisados. Na Tabela 2 podemos observar análise de subgrupos em relação ao risco de desenvolver PE. O uso do AAS-BD após 20 semanas de gestação não diminuiu o risco no desenvolvimento da PE.

Tabela 2. Análise de subgrupos no estudo de Choi YJ e Shin S. 2021.

Variáveis	Número de estudos	Participantes	I ²	RR(IC95%)	Valor de p
Pré-eclâmpsia					
Pré-eclâmpsia subgrupo	29	83,4	51	0,79(0,72,0,88)	<0,00001
Dose <100mg	19	37,461	58	0,77(0,65,0,92)	0,003
Dose ≥100mg	10	6,379	30	0,75(0,55,1,01)	0,05
Início ≤20 sem	20	31,256	48	0,76(0,64,0,90)	0,001
Início >20 sem	12	8,304	54	0,93(0,71,1,23)	0,61
Dose e início	26	39,38	49	0,83(0,72,0,96)	0,01
<100 mg e ≤20 sem	10	23,26	55	0,81(0,66,0,99)	0,04
<100 mg e >20 sem	10	6,265	61	0,91(0,63,1,31)	0,60
≥100 mg e ≤20 sem	8	7,816	22	0,71(0,52,0,95)	0,02
≥100 mg e >20 sem	2	2,039	0	0,93(0,67,1,29)	0,67

Outros desfechos

Outros desfechos também mostraram eficácia a favor do uso de AAS, no parto pré-termo (parto prematuro) o RR foi de 0,90 [IC95% 0,86 a 0,94]; na mortalidade perinatal o RR foi de 0,88 [IC95% 0,80 a 0,98]; no parto prematuro o RR foi de 0,90 [IC95% 0,86 a 0,94]; a mortalidade perinatal RR de 0,88 [IC95% 0,80 a 0,98]; na restrição de crescimento intrauterino (RCIU), RR de 0,64 [IC95% 0,51 a 0,81]; no peso ao nascer do recém-nascido, RR de 0,12 [IC95% 0,03 a 0,21]; e no peso ao nascer <2.500 g, RR de 0,93 [IC95% 0,87 a 0,99]. No entanto, os desfechos hipertensão gestacional (RR: 1,00 [IC95% 0,90 a 1,10]), descolamento prematuro da placenta (RR: 1,02 [IC95% 0,80 a 1,28]), IG ao nascimento (RR: 0,11 [IC95% -0,01 a 0,24]), internação na UTI neonatal (RR: 0,96 [IC95% 0,91 a 1,02]), não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Em relação a segurança, principalmente quanto ao sangramento, não houve diferença estatisticamente significativa (p>0,05). Outros desfechos de segurança podem ser observados na Figura 4.

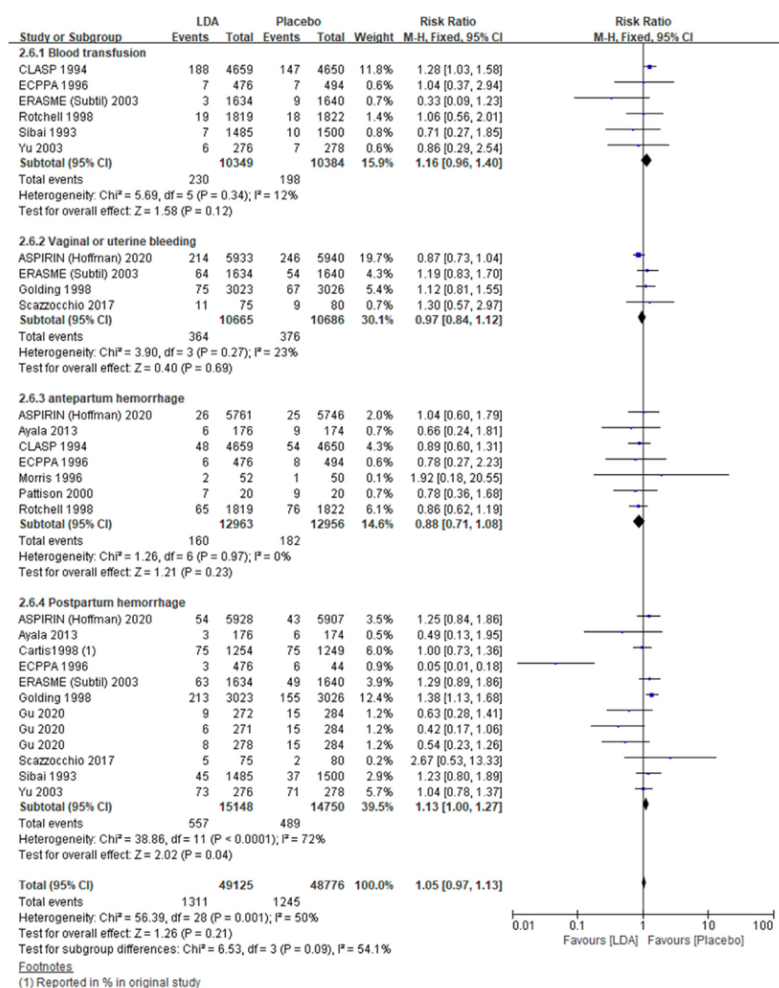


Figura 4. Gráficos de floresta de eventos adversos relacionados ao AAS em baixa dose eventos de sangramento materno; perda de sangue durante o parto; e eventos de sangramento neonatal.

LDA, AAS em baixa dose; M-H, Mantel-Haenszel; IV, variância inversa.

Considerações

O estudo analisou somente ensaios clínicos placebo-controlados, o que eleva o nível de evidência, e, assim, envolveu 35 estudos, totalizando uma amostra com 46.568 gestantes. Dessa forma, foi possível realizar uma análise abrangente de múltiplos desfechos, permitindo uma visão global do impacto do AAS-BD como profilaxia na gestação. O estudo também mostrou que o início do uso do AAS antes de 20 semanas de gestação é um ponto clinicamente importante, e apesar do mecanismo de ação não ser totalmente conhecido, os resultados corroboram com as hipóteses fisiopatológicas de que a janela de remodelamento das artérias uterinas é crítica, e intervenções nesse período podem ser mais eficazes.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações, entre elas a restrição de idioma, o que pode introduzir viés de publicação e estudos relevantes em outras línguas podem ter sido excluídos, especialmente em países onde o AAS é amplamente utilizado. Além disso, as metanálises apresentaram heterogeneidade entre os ensaios, que pode ter ocorrido pelas variações de dose de AAS (60 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg) entre os estudos, diferença na definição das gestantes

de alto risco, e diferenças em protocolos de acompanhamento, como os critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia e outros desfechos. Assim, a heterogeneidade pode limitar a generalização direta dos resultados e pode afetar a precisão das estimativas agrupadas.

Por fim, o estudo reforça a recomendação de considerar o uso de AAS em baixa dose para gestantes em risco de pré-eclâmpsia, idealmente iniciando antes de 20 semanas de gestação, desde que não haja contraindicações.

O estudo descrito acima(42) realizou análise de subgrupos, no entanto, o estudo de revisão sistemática mais recente com comparação direta, de Ghesquiere cols., 2024(43) analisou especificamente, se a dose do AAS-BD (<100 mg vs \geq 100 mg) modifica o efeito sobre a prevenção da PE e a segurança, mas incluiu somente 4 estudos de comparação direta. Diante desta limitação, o estudo de Hu e cols., 2024, incluiu 23 ECRs, além da metanálise direta realizou uma metanálise em rede com comparação indireta para identificar se a dose tinha efeito modificador sobre a prevenção da PE em mulheres grávidas de alto risco.

Ghesquiere e cols. 2023(43)

O objetivo principal do estudo foi comparar a eficácia de dois regimes de dosagem de AAS na prevenção de pré-eclâmpsia (PE) pré-termo em grávidas de alto risco: 75-81 mg/dia versus 150-162 mg/dia, iniciados no primeiro trimestre da gestação (antes de 16 semanas).

Os autores visavam responder à incerteza sobre a dose de AAS, pois hipotetizavam um efeito dose-resposta, baseado em meta-regressões prévias de outros estudos como o de Roberge e cols. 2017(45), e buscaram evidência direta de comparações *head-to-head* em ensaios randomizados controlados (ECRs).

O estudo foi uma revisão sistemática com metanálise de ECRs, registrada no PROSPERO (CRD42022339771), e a condução seguiu as diretrizes PRISMA. A busca foi abrangente nas bases PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science e Cochrane (de 1985 até abril de 2023). Utilizaram como critérios de inclusão ECRs com mulheres grávidas de alto risco para PE, comparando AAS $>$ 100 mg/dia (intervenção) vs. $<$ 100 mg/dia (controle), iniciados $<$ 16 semanas e mantidos até o parto. Alto risco foi definido pelos critérios da Fetal Medicine Foundation (FMF), que continha dentro dos seus critérios história de PE, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial (PA) e índice de pulsatilidade da artéria uterina - UtA-PI ou fatores clínicos. Os estudos com AAS combinado a outros tratamentos, iniciados antes da gestação ou após 16 semanas, estudos retrospectivos ou sem comparação direta de doses foram excluídos. Em todas as fases da revisão, dois revisores independentes participaram do estudo para triar e extrair os dados. Para a avaliação do risco de viés dos quatro estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta Cochrane RoB 2, Figura 5.

Studies	Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Kasraeian et al, 2022	!	+	+	+	!	!
Kumar et al, 2019	+	+	!	+	!	!
Tapp et al, 2020	+	+	+	+	+	+
Chamani et al, 2021	!	-	+	+	!	-

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no estudo **Ghesquiere e cols. 2023**.

O desfecho primário foi o risco de PE pré-termo (<37 semanas), definida como PA sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg após 20 semanas + proteinúria (≥ 300 mg/24h ou dipstick $\geq 1+$). Desfechos secundários também foram analisados, como a PE a termo, PE total, PE grave (com features como PA $\geq 160/110$ mmHg, trombocitopenia, etc.), PE precoce (<34 semanas), RCF (peso fetal $\leq 10^{\text{o}}$ percentil), PPT (<37 semanas), admissão em UTI neonatal, idade gestacional ao parto, peso ao nascer, natimorto, óbito neonatal, aborto e óbito perinatal. Não houve análise de viés de publicação (funnel plot) devido ao pequeno número de estudos. Subgrupos não foram pré-especificados, mas sensibilidade foi implícita pela validação com autores.

Foram incluídos quatro ECRs (552 participantes), mas apenas três (472 participantes) foram incluídos para a análise do desfecho primário (devido a um estudo sem dados de PE pré-termo). Critérios de alto risco variaram: dois usaram algoritmo FFM (sem biomarcadores), uma história de PE, um fator clínico (história de PE, diabetes, hipertensão, multiparidade). O início médio ocorreu entre 11-14 semanas. A taxa basal de PE pré-termo variou de 3-10%.

Desfecho Primário: AAS-BD >100 mg/dia reduziu significativamente o risco de PE pré-termo vs. 75-81 mg/dia (3 estudos; RR 0,34 [IC95% 0,15 a 0,79; $p=0,01$; $I^2=0\%$). Isso equivale a uma redução de 66% no risco relativo.

Desfechos Secundários:

- PE total (qualquer idade gestacional): Tendência a redução, mas não significativa (4 estudos; RR 0,42; IC 95% 0,17-1,05; $P=0,06$; $I^2=58\%$).
- PE a termo: Sem diferença significativa (3 estudos; RR 0,57 [IC95% 0,12 a 2,64]; $p=0,48$; $I^2=64\%$).
- PE grave: Redução significativa com dose alta (3 estudos; RR 0,23 [IC95% 0,09 a 0,62; $p=0,003$; $I^2=0\%$).
- PE precoce (<34 semanas): Sem diferença (RR 0,42 [IC95% 0,10 a 1,67]; $p=0,22$; $I^2=0\%$).
- RCF: Sem diferença (RR 0,71 [IC95% 0,41 a 1,23; $p=0,22$; $I^2=0\%$).

- PPT (qualquer causa): Redução com dose alta (2 estudos; RR 0,49 [IC95% 0,28 a 0,87]; p=0,01; I²=0%).
- Admissão em UTI neonatal: Redução (RR 0,58 [IC 95% 0,34 a 0,99]; p=0,04; I²=0%).
- Óbito perinatal: Redução (RR 0,26 [IC95% 0,09 a 0,74]; p=0,03; I²=0%).
- Idade gestacional ao parto: Aumento de 1,24 semanas (MD 1,24 [IC95% 0,26 a 2,22; p=0,01; I²=29%).
- Peso ao nascer: Aumento de 176,5 g (MD 176,5 [IC95% 66,9 a 286,1]; p=0,002; I²=0%).

Sem diferenças em natimorto, óbito neonatal ou aborto espontâneo. Compliance foi alta (>95%) em um estudo, mas não reportada em todos.

Os autores concluem que doses de 150-162 mg/dia, iniciadas antes de 16 semanas, são superiores para PE pré-termo e grave, mas enfatizam a necessidade de ECRs maiores.

Considerações

O estudo teve uma população específica, incluindo apenas grávidas de alto risco e utilizou somente evidência direta de dose-resposta (head-to-head). No entanto, o tamanho da amostra pequeno e o número reduzido de estudos limitam o poder de generalização e impedem uma análise do viés de publicação. Os autores reconhecem isso como limitação principal, sugerindo cautela na aplicação clínica da magnitude de efeito. Além disso, entre os estudos incluídos, dois estudos apresentaram risco incerto, um apresentou baixo risco de viés e um estudo apresentou alto risco. Os dois com viés incerto mostraram associações fortes, enquanto o de baixo risco teve diferença modesta. Apenas um estudo mediu compliance (>95%), e a variabilidade não foi ajustada, potencialmente superestimando o efeito da dose alta. Todo este contexto foi identificado pela heterogeneidade na análise de alguns desfechos, I²=64% para PE a termo e 58% para PE total. As definições de PE grave variaram ligeiramente entre estudos, podendo introduzir inconsistência.

Hu e cols., 2024(44)

Os autores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise tradicional e uma metanálise em rede (do inglês network meta-analysis (NMA)) para identificar qual seria a faixa de dose mais eficaz de AAS para prevenir pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco. Foram incluídos 23 ensaios clínicos randomizados, totalizando 10.547 mulheres com fatores de risco para pré-eclâmpsia (hipertensão crônica, diabetes, história prévia de pré-eclâmpsia, alterações no Doppler de artéria uterina, trombofilias, entre outros), que receberam ASS-BD (50 e 160 mg/dia), iniciadas entre o início da gestação e o segundo trimestre, comparadas a placebo ou a outras doses de AAS. Os estudos foram avaliados em relação ao risco de viés pela ferramenta da *Cochrane Collaboration*(46) e pode ser vista na Figura 6.

(B)

Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abdi	+	?	+	+	+	+	+
Anjum	+	?	+	+	+	+	+
Bower	+	+	+	+	+	+	+
Byaruhanga	+	+	+	+	+	+	+
Caritis	+	+	+	+	+	+	+
Daniel	+	+	+	+	+	+	+
Diguisto	+	+	+	+	+	+	+
Ebrashy	+	+	+	+	+	+	+
Gu	+	+	+	+	+	+	+
Han	+	?	+	+	+	+	+
Harrington	+	+	+	+	+	+	+
Hual	+	?	+	+	+	+	+
Kumar	+	+	+	+	+	+	+
Liu	+	+	+	+	+	+	+
Odlbo	+	+	+	+	+	+	+
Seazzochio	+	+	+	+	+	+	+
Sinha	+	+	?	+	+	+	+
Sun	+	+	?	+	+	+	+
Talari	+	+	+	?	+	+	+
Tapp	+	+	+	+	+	+	+
Villa	+	+	+	+	+	+	+
Wright	+	+	+	+	+	+	+
Yu	+	+	+	+	+	+	+

Figura 6. Avaliação do risco de viés dos 23 ensaios clínicos incluídos no estudo **Hu e cols., 2024**.

Na meta-análise direta, o AAS-BD, em qualquer dose, reduziu significativamente a incidência de pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco quando comparada ao placebo (OR 0,66; IC95% 0,58–0,75), o que corresponde a uma redução relativa de 34%. A análise de subgrupos sugeriu que a faixa de 80–100 mg/dia se associou ao maior efeito preventivo (OR 0,51; IC95% 0,36–0,72), enquanto doses <80 mg/dia apresentaram o menor impacto na redução da pré-eclâmpsia, e doses >100 mg/dia mostraram benefício, porém sem desempenho superior ao grupo de 80–100 mg/dia nas análises convencionais. No que se refere à segurança, o AAS não aumentou significativamente a ocorrência de hemorragia pós-parto, de recém-nascido pequenos para a idade gestacional, descolamento prematuro de placenta ou restrição de crescimento intrauterino em comparação ao placebo, e tampouco se observaram diferenças relevantes entre as três faixas de dose para esses desfechos.

A NMA permitiu comparar indiretamente as diferentes faixas de dose, integrando evidências diretas e indiretas. Todas as categorias de dose apresentaram redução do risco de pré-eclâmpsia em relação ao placebo, mas não houve diferenças estatisticamente significativas entre si na comparação entre faixas. Ainda assim, a análise de ranking por SUCRA indicou que a dose de 80–100 mg/dia tem a maior probabilidade de ser a estratégia mais eficaz para prevenir pré-eclâmpsia, seguida pelas doses >100 mg/dia, ficando as doses <80 mg/dia em pior posição relativa. Do ponto de vista de segurança, a NMA confirmou o achado da meta-análise tradicional, e não houve aumento significativo dos eventos adversos avaliados em nenhuma das faixas de dose em relação ao placebo.

O estudo teve um número elevado de participantes e o uso combinado de meta-análise tradicional e da NMA, o que fornece um panorama abrangente tanto da eficácia global da AAS quanto das diferenças relativas entre faixas de dose. Desta forma, na perspectiva clínica, os resultados apontam para uma dose de 80 a 100 mg/dia com melhor balanço entre benefício e risco para gestantes de alto risco, conciliando eficácia preventiva e ausência de aumento mensurável de eventos adversos maiores.

Por outro lado, o estudo apresenta limitações relevantes para interpretação crítica. Há heterogeneidade clínica considerável entre os ensaios incluídos, sobretudo na definição de “alto risco”, no momento de início e na duração do uso do AAS, assim como no contexto populacional, o que pode influenciar o verdadeiro padrão dose–resposta. Além disso, a ausência de busca em literatura cinzenta, a assimetria do funil ajustado e o fato de apenas parte dos ensaios ter

protocolo prospectivamente registrado sugerem a possibilidade de viés de publicação e de relato seletivo. A maior parte das evidências também deriva de populações pouco caracterizadas em termos de etnia, com predomínio de contextos que podem não ser diretamente generalizáveis para todas as realidades.

Em síntese, o trabalho de Hu e cols., 2024, mostrou que o AAS-BD reduz de forma consistente a incidência de pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco e que há segurança no seu uso, principalmente nas doses de 80 a 100 mg/dia.

6.4 Qualidade das revisões sistemáticas

Para avaliação da qualidade das revisões descritas acima, foi utilizado a ferramenta AMSTAR 2.0(26). Os estudos (42–44) seguiram as diretrizes do PRISMA no desenvolvimento da revisão sistemática, mas deixaram de fazer relato mais completo dos estudos excluídos, apesar da descrição dos critérios de exclusão estarem explícitos. No entanto, na análise dos dados não consideraram o risco de viés nas análises, e não discutiram quais seriam as influências dos estudos de menor ou maior qualidade nos resultados apresentados no Quadro 6.

Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (AMSTAR 2).

AMSTAR 2	Choi e cols., 2021(42)	Hu e cols., 2023(44)	Guesquiere e cols., 2023(43)
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos antes da sua realização e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia de busca bibliográfica abrangente	Sim	Sim	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Parcial	Parcial	Parcial
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos de forma adequadamente detalhada?	Sim	Sim	Sim
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim

11. Se meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim	Sim	Sim
12. Se meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não	Não	Não
13. Os autores da revisão consideraram o RoB nos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Sim	Não
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Sim	Sim

6.5 Certeza da evidência

Na análise da certeza da evidência, foi utilizada a abordagem do GRADE(34), que considerou os estudos primários da metanálise realizada na revisão sistemática utilizada como evidência da eficácia do AAS-BD comparado ao uso de placebo na profilaxia da pré-eclâmpsia foi considerada baixa. Para outros desfechos a certeza da evidência variou de baixa a muita baixa certeza, Quadro 7.

Desta forma, há evidência que o AAS-BD é eficaz para a profilaxia da pré-eclâmpsia, no entanto, a confiança na estimativa de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do efeito estimado. Além disso, as evidências mostraram que doses acima de 80 mg por dia, com início ante de 16 semanas podem ser mais eficazes que cenários com doses menores e de início tardio.

Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência.

Bibliografia: Choi e Shin, 2021

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Risco relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com AAS		Risco com Placebo	Diferença de risco com AAS
Pré-eclâmpsia											
43848 (31 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	1278/21969 (5.8%)	1090/21879 (5.0%)	RR 0.77 (0.67 para 0.89)	1278/21969 (5.8%)	13 menos por 1.000 (de 19 menos para 6 menos)
Pré-eclâmpsia grave											
6632 (6 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	77/3326 (2.3%)	46/3306 (1.4%)	RR 0.60 (0.42 para 0.86)	77/3326 (2.3%)	9 menos por 1.000 (de 13 menos para 3 menos)
Descolamento prematuro da placenta											
21901 (9 ECRs)	grave ^f	grave ^e	não grave	grave ^d	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕○○○ Muito baixa ^b	137/10973 (1.2%)	139/10928 (1.3%)	RR 1.02 (0.80 para 1.28)	137/10973 (1.2%)	0 menos por 1.000 (de 2 menos para 3 mais)
Parto prematuro											
38992 (18 ECRs)	grave ^g	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕⊕○○ Baixa ^{b,g}	3595/19435 (18.5%)	3258/19557 (16.7%)	RR 0.90 (0.86 para 0.94)	3595/19435 (18.5%)	18 menos por 1.000 (de 26 menos para 11 menos)
Mortalidade perinatal (avaliado com: Durante a gestação)											
42343 (17 ECRs)	grave ^h	grave ^e	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d}	744/21199 (3.5%)	655/21144 (3.1%)	RR 0.88 (0.80 para 0.98)	744/21199 (3.5%)	4 menos por 1.000 (de 7 menos para 1 menos)
Evento adverso (Materno) - Necessidade de transfusão sanguínea											
20733 (6 ECRs)	grave ⁱ	grave ^e	não grave	grave ^d	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d,e}	198/10384 (1.9%)	230/10349 (2.2%)	RR 1.16 (0.96 para 1.40)	198/10384 (1.9%)	3 mais por 1.000 (de 1 menos para 8 mais)
Evento Adverso (neonato) - hemorragia intraventricular											
20112 (7 ECRs)	não grave	grave ^e	não grave	grave ^d	viés de publicação altamente suspeito ^b	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d}	73/10077 (0.7%)	67/10035 (0.7%)	RR 0.92 (0.67 para 1.28)	73/10077 (0.7%)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 2 mais)

IC: Intervalo de Confiança

- 13 (42%) dos ECRs incluídos na metanálise apresentaram risco de viés incerto e 9 (29%) apresentaram alto risco de viés
- Foi identificado potencial viés de publicação com base nos resultados do teste do Egger e/ou análise do gráfico de funil
- 2 (33%) dos ECRs incluídos na metanálise apresentaram risco de viés incerto e 2 (33%) apresentaram alto risco de viés
- Intervalo de confiança largo
- O gráfico de floresta mostra que os resultados dos ECRs variam em relação a direção do efeito
- 5 (56%) dos ECRs incluídos na metanálise apresentaram risco de viés incerto e 1 (17%) apresentaram alto risco de viés
- 11 (61%) dos ECRs incluídos na metanálise apresentaram risco de viés incerto e 5 (27%) apresentaram alto risco de viés
- 8 (47%) dos ECRs incluídos na metanálise apresentaram risco de viés incerto e 3 (18%) apresentaram alto risco de viés
- 2 (33%) dos ECRs incluídos na metanálise apresentaram risco de viés incerto e 2 (33%) apresentaram alto risco de viés

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pela SCTIE, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde. No Quadro 8 é apresentada as características do modelo.

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade para prevenção da pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	custo-efetividade
Intervenção	Ácido acetilsalicílico
Comparador (es)	nenhuma intervenção
População em estudo e Subgrupos	gestantes
Desfecho(s) de saúde utilizados	pré-eclâmpsia/eclampsia evitada
Horizonte temporal	1 ano a partir do início da gestação
Taxa de desconto	Não se aplica, horizonte temporal não excede 12 meses
Perspectiva da análise	SUS
Medidas da efetividade	Evitar pré-eclâmpsia e eclampsia
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos
Método de modelagem	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística
Software	Microsoft Excel

7.1.1 População

A população considerada nesta análise corresponde a gestantes com fatores de risco moderado a alto (Quadro 1) para pré-eclâmpsia, com gestação única e início do acompanhamento pré-natal até a 12ª semana.

7.1.2 Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de avaliação econômica.

7.1.3 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado foi do início da gestação até o parto, período em que ocorre o risco de pré-eclâmpsia, portanto, um desconto não é aplicável.

7.1.4 Método de modelagem

A avaliação econômica foi conduzida por meio de um modelo de árvore de decisão (Figura 7), estruturado para comparar duas estratégias de cuidado pré-natal em gestantes de alto risco: AAS (ácido acetilsalicílico), tipicamente 100 mg/dia iniciado antes na 12ª semana de gestação versus cuidado usual padrão. Esse tipo de modelagem é apropriado para condições agudas ou eventos únicos, como a ocorrência de pré-eclâmpsia durante a gestação, permitindo estimar custos e desfechos clínicos em um horizonte temporal limitado.

O modelo considera dois ramos principais:

1. **Gestantes sem AAS**
2. **Gestantes com AAS**

Cada ramo incorpora probabilidades de ocorrência de pré-eclâmpsia, custos associados ao pré-natal, ao tratamento da pré-eclâmpsia e ao AAS, além dos desfechos clínicos relacionados à prevenção da doença.

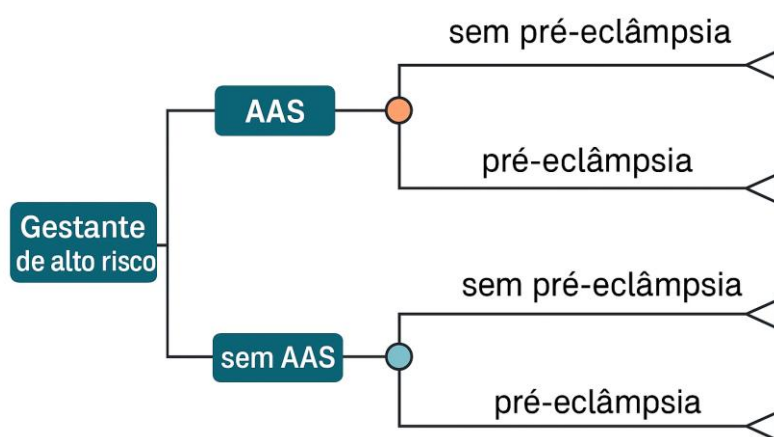


Figura 7. Modelo de árvore de decisão – ácido acetilsalicílico.

7.1.5 Desfechos de saúde

O desfecho principal considerado foi a ocorrência de pré-eclâmpsia durante a gestação.

Diversos estudos e diretrizes internacionais utilizam a incidência de pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco variando entre 15% e 25% (49,50). Em uma grande coorte dos EUA, a incidência em mulheres classificadas como alto risco (segundo critérios do *US Preventive Services Task Force*) foi de 23,5%(49).

Para análise do risco de desenvolver pré-eclâmpsia (PE), a análise geral, o risco de pré-eclâmpsia foi de RR 0,77 [IC95% 0,67 a 0,89], $p = 0,002$. Uma redução de risco de 23% (42). Para a dose de ≥ 100 mg e início antes da 20ª semana o risco foi de 0,71(0,52 a 0,95).

7.1.6 Parâmetros de custo

A análise econômica foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando apenas custos diretos médicos relacionados à intervenção, ao cuidado pré-natal e ao manejo da pré-eclâmpsia. Os valores foram obtidos a partir da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, do Banco de Preços em Saúde (BPS) e das recomendações da Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG)(11).

Para estimar a quantidade de comprimidos de AAS necessária por gestante, considerou-se uma dose diária 100 mg (Tabela 3).

1. Premissas de posologia e duração do tratamento

O cálculo baseia-se nas seguintes premissas operacionais:

- Início do Tratamento: O tratamento inicia-se na 12ª semana de gestação.
- Fim do Tratamento: O tratamento se estende até o momento do parto, que para fins de modelagem considerou até a 36ª semana de gestação (pois na 37ª semana já é recomendado a indução do parto nesta população).

Tabela 3. Custos envolvidos na avaliação de gestantes e ácido acetilsalicílico.

Pré-natal de alto risco				Fontes
Exame	Preço unitário	Frequência	Custo anual	SIGTAP
Consultas médicas/ enfermagem	R\$ -	13	R\$ -	03.01.01.036-6
Teleconsulta	R\$ 10,00	3	R\$ 30,00	03.01.01.030-7
Hemograma Completo	R\$ 4,11	21	R\$ 86,31	02.02.02.038-0
Aferição de pressão arterial	R\$ -	6	R\$ -	03.01.10.003-9
Fenotipagem de sistema RH - HR	R\$ 10,65	1	R\$ 10,65	02.02.12.003-1
Tipagem ABO	R\$ 15,00	1	R\$ 15,00	05.01.07.003-6
Prova de compatibilidade pré-transfusional (Coombs)	R\$ -	1	R\$ -	02.02.02.047-9
Dosagem de glicose	R\$ 1,85	6	R\$ 11,10	02.02.01.047-3
Teste sífilis em gestantes	R\$ 2,83	1	R\$ 2,83	02.02.03.117-9
Sorologia HIV-1 e -2	R\$ 10,00	1	R\$ 10,00	02.02.03.151-9
Teste para toxoplasmose	R\$ -	3	R\$ -	02.13.01.057-7
Sorologia hep B	R\$ 18,55	1	R\$ 18,55	02.02.03.145-4
Colpocitologia oncótica	R\$ -	1	R\$ -	02.01.02.003-3
Creatinina	R\$ 1,85	21	R\$ 38,85	02.02.01.031-7
Dosagem TGO	R\$ 2,01	21	R\$ 42,21	02.02.01.064-3
Dosagem TGP	R\$ 2,01	21	R\$ 42,21	02.02.01.065-1
Ácido úrico	R\$ 1,85	21	R\$ 38,85	02.02.01.012-0
Proteinúria de 24h	R\$ 2,04	21	R\$ 42,84	02.02.05.011-4
Urocultura	R\$ 5,62	6	R\$ 33,72	02.02.08.008-0
Urina	R\$ 3,70	6	R\$ 22,20	02.02.05.001-7
Ultrassonografia Obstétrica	R\$ 24,20	5	R\$ 121,00	02.05.02.014-3
Dopplerfluxometria	R\$ 42,90	1	R\$ 42,90	02.05.01.005-9
Cardiotocografia	R\$ 1,69	8	R\$ 13,52	02.11.04.006-1
Internação para tratamento edema, proteinúria, transt. Hipertensivo	R\$ 754,13	23%	R\$ 171,94	03.03.10.002-8
TOTAL			R\$ 794,68	
Pré-natal para gestantes de alto risco				Fontes
Exame	Preço unitário	Frequência	Custo anual	SIGTAP
Consulta pré-natal	R\$ -	6	R\$ -	03.01.01.011-0
Aferição de pressão arterial	R\$ -	6	R\$ -	03.01.10.003-9
Hemograma completo	R\$ 4,11	21	R\$ 86,31	02.02.02.038-0
Fenotipagem de sistema RH - HR	R\$ 10,65	1	R\$ 10,65	02.02.12.003-1

Tipagem sanguínea ABO e outros exames hematológicos em possível doador de órgãos	R\$ 15,00	1	R\$ 15,00	05.01.07.003-6
Prova de compatibilidade pre-transfusional (meios salinos, albuminoso e coombs)	R\$ -	1	R\$ -	02.02.02.047-9
Dosagem de glicose	R\$ 1,85	6	R\$ 11,10	02.02.01.047-3
Teste não treponêmico p/ detecção de sífilis em gestantes	R\$ 2,83	1	R\$ 2,83	02.02.03.117-9
Pesquisa laboratorial de antígenos de HIV ou anticorpos anti-HIV-1 ou anti-HIV-2 em gestante	R\$ 10,00	1	R\$ 10,00	02.02.03.151-9
Teste de Elisa Igg p/ identificação do Toxoplasma gondii (toxoplasmose)	R\$ -	3	R\$ -	02.13.01.057-7
Pesquisa laboratorial de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBSAG) em gestante	R\$ 18,55	1	R\$ 18,55	02.02.03.145-4
Cultura de bactérias p/ identificação	R\$ 5,62	6	R\$ 33,72	02.02.08.008-0
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 3,70	6	R\$ 22,20	02.02.05.001-7
Coleta de material do colo de útero para exame citopatológico	R\$ -	1	R\$ -	02.01.02.003-3
Dosagem de Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP)	R\$ 2,01	21	R\$ 42,21	02.02.01.065-1
Dosagem de Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO)	R\$ 2,01	21	R\$ 42,21	02.02.01.064-3
Dosagem de creatinina	R\$ 1,85	21	R\$ 38,85	02.02.01.031-7
Teste rápido de proteinúria	R\$ -	21	R\$ -	02.14.01.015-5
Dosagem de Ácido Úrico	R\$ 1,85	21	R\$ 38,85	02.02.01.012-0
Dosagem de bilirrubina total e frações	R\$ 2,01	21	R\$ 42,21	02.02.01.020-1
Dosagem de desidrogenase lática	R\$ 3,68	21	R\$ 77,28	02.02.01.036-8
Dosagem de haptoglobina	R\$ 3,68	21	R\$ 77,28	02.02.01.049-0
Ultrassonografia obstétrica	R\$ 24,20	5	R\$ 121,00	02.05.02.014-3
Internação devido a pré-eclâmpsia	R\$ 754,13	23%	R\$ 171,94	03.03.10.002-8
TOTAL			R\$ 760,56	

7.1.7 Pressupostos do modelo

Alguns pressupostos foram feitos na elaboração desse modelo. A lista abaixo resume os pressupostos importantes:

- **Duração do tratamento:** da 12^a até a 36^a semana de gestação.
- Não aplicação de taxa de desconto: Por se tratar de horizonte inferior a um ano, não foram aplicadas taxas de desconto para custos ou desfechos.
- Perspectiva: SUS, incluindo apenas custos diretos médicos.
- Custos diretos médicos apenas: Incluíram-se custos relacionados à suplementação, ao pré-natal e ao manejo da pré-eclâmpsia, excluindo custos indiretos (como perda de produtividade ou transporte).
- Probabilidades e custos fixos: As estimativas foram aplicadas como valores médios, complementadas por análises de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar incertezas.
- Adesão completa ao AAS: Considerou-se que todas as gestantes do grupo intervenção seguiram corretamente a posologia recomendada, do início da 12^a semana até a 36^a semana de gestação.

7.1.8 Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados frente à incerteza dos parâmetros do modelo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística, seguindo recomendações metodológicas internacionais (CHEERS) e nacionais (Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde).

Análise de Sensibilidade Determinística (DSA): Foi conduzida uma análise univariada, variando cada parâmetro dentro de $\pm 20\%$ ou limites plausíveis definidos na literatura.

Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA): Para capturar a incerteza conjunta dos parâmetros, foi realizada simulação de Monte Carlo com 1.000 iterações. Foram aplicadas distribuições Beta para probabilidades e Gamma para custos, conforme diretrizes metodológicas.

7.1.9 Análise de dados

O desfecho principal foi a ocorrência evitada de pré-eclâmpsia. A efetividade incremental foi calculada como a diferença na proporção de casos evitados entre as estratégias. O custo incremental foi obtido pela diferença entre os custos médios das alternativas. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi calculada pela fórmula:

Sendo:

$$\text{RCEI} = (\text{C1} - \text{C2}) / (\text{E1} - \text{E2})$$

C1 = custos totais do tratamento com AAS.

C2 = custos totais do tratamento sem AAS.

E1 = eficácia do tratamento com AAS.

E2 = eficácia do tratamento sem AAS

7.1.10 RESULTADOS

No cenário base, a estratégia sem AAS apresentou um custo médio de R\$ 997,24 por gestante, com uma efetividade de 0,77, correspondente à proporção de gestantes que não desenvolveram pré-eclâmpsia. A estratégia com AAS apresentou um custo médio de R\$ 1.060,96 e efetividade de 0,83 (Tabela 4).

O custo incremental da intervenção foi de R\$ 63,64, enquanto a efetividade incremental foi de 0,05405. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$ 755,60 por caso evitado de pré-eclâmpsia, valor considerado aceitável frente aos limiares comumente utilizados no contexto do SUS.

Esses resultados sugerem que o AAS é uma estratégia custo-efetiva para prevenção da pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco.

Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental – ácido acetilsalicílico.

Estratégia	Custo (R\$)	Pré-eclâmpsia evitada	Custo incremental (R\$)	Efetividade	RCEI (R\$/ Pré-eclâmpsia evitada)
Sem AAS	R\$ 997,29	0,77			
Com AAS	R\$ 1.060,96	0,83	R\$ 51,49	0,06815	R\$ 755,60

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A análise de sensibilidade determinística, representada pelo gráfico tornado, evidencia os parâmetros com maior impacto sobre a RCEI para a suplementação de AAS em gestantes de alto risco.

Os resultados mostram que a prevalência de pré-eclâmpsia sem AAS é o fator mais influente, com variações que deslocam o ICER em amplitude superior a R\$ 2.000. Esse comportamento indica que, quanto maior a prevalência no grupo controle, mais favorável se torna a intervenção, pois aumenta o número de casos evitados. Em seguida, a prevalência de pré-eclâmpsia com AAS também exerce impacto significativo: reduções na eficácia da intervenção elevam substancialmente o RCEI, tornando a estratégia menos custo-efetiva (Figura 8).

Os custos diretos apresentam influência menor. O custo do AAS altera o RCEI de forma modesta, refletindo o baixo preço do medicamento frente ao custo do tratamento da pré-eclâmpsia. Da mesma forma, o custo do pré-natal de alto risco e o custo do manejo da pré-eclâmpsia têm efeito limitado, sugerindo que a decisão é pouco sensível a variações nesses componentes.

Em síntese, a análise confirma que a custo-efetividade da suplementação de AAS é fortemente dependente da prevalência da doença e da eficácia da intervenção, mas permanece robusta mesmo sob cenários adversos, reforçando sua viabilidade como estratégia preventiva no contexto do SUS.

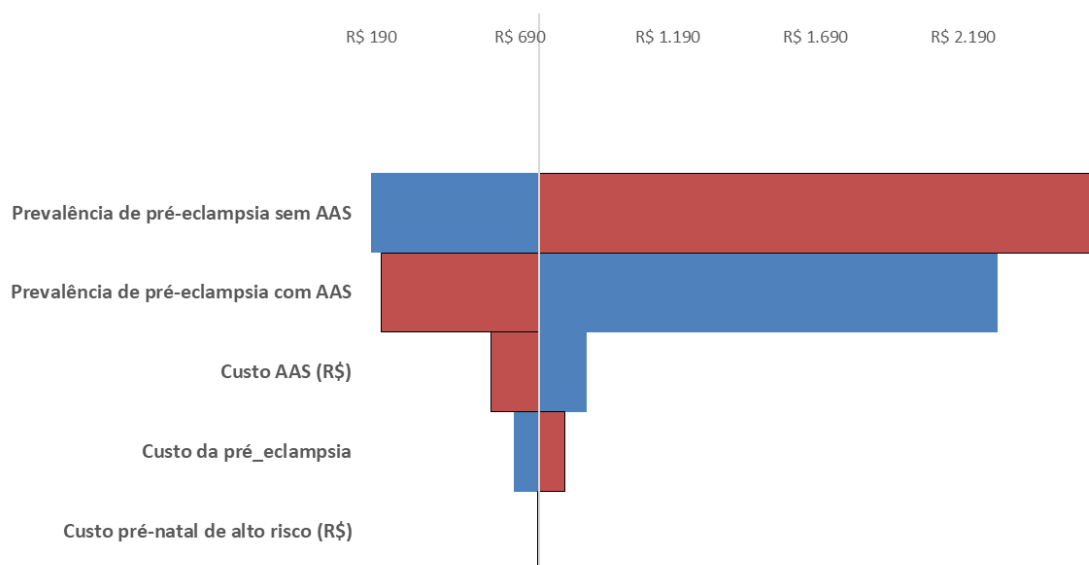


Figura 8. Análise de sensibilidade determinística univariada – ácido acetilsalicílico

A análise de sensibilidade probabilística, representada pelo gráfico de dispersão, mostra a relação entre custo incremental e efetividade incremental em 1.000 simulações de Monte Carlo. Cada ponto no gráfico corresponde a um cenário possível, considerando variações simultâneas nos parâmetros do modelo (prevalência, eficácia do AAS e custos). (Figura 9). Observa-se uma tendência clara: quanto maior a efetividade incremental, menor o custo incremental, indicando que a intervenção tende a ser mais vantajosa nos cenários em que apresenta maior benefício clínico. A maioria dos pontos está concentrada na região positiva de efetividade (entre 0,02 e 0,14) e com custo incremental inferior a R\$ 100, reforçando que, mesmo sob incertezas, a suplementação de AAS permanece altamente custo-efetiva. Importante destacar que nenhuma simulação apresentou maior custo e menor efetividade, o que significa que não houve cenários dominados. Além disso, praticamente todos os pontos estão abaixo do limiar de custo-efetividade comumente utilizado no SUS (R\$ 40.000 por QALY ou equivalente), confirmando a robustez da estratégia.

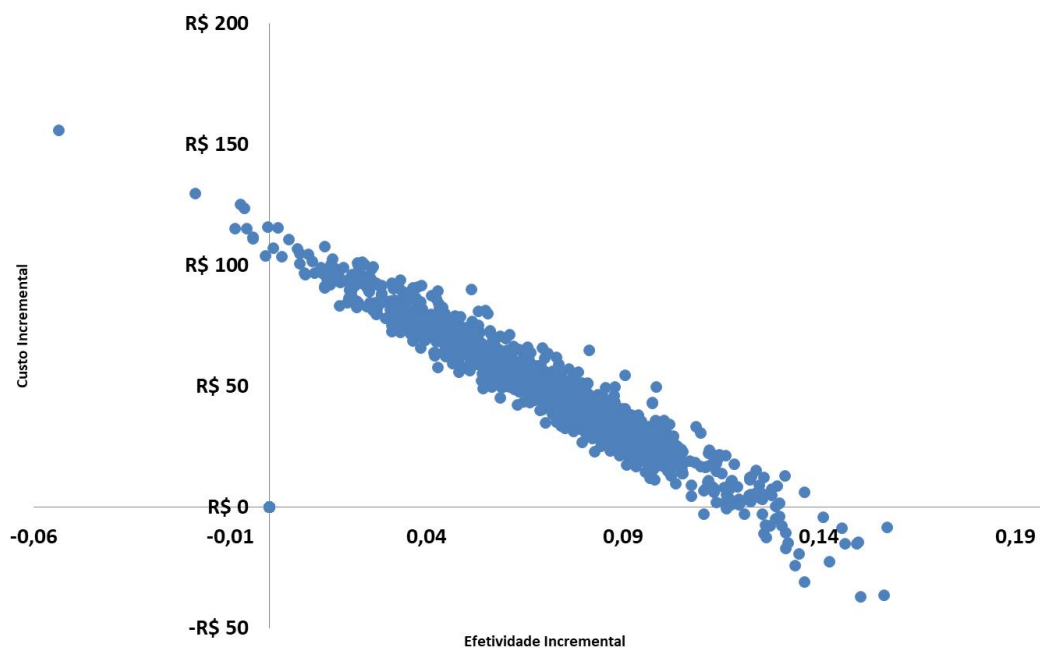


Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística

7.2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do ácido acetilsalicílico para a prevenção da pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco no Sistema Único de Saúde (SUS). Como comparador, foi utilizado o seguimento de pré-natal habitual disponível no SUS, que não inclui ácido acetilsalicílico. No Quadro 10, estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 9. Características da análise de impacto orçamentário.

Modelo analítico	Dinâmico, considerando que: - Pacientes entram no modelo conforme se tornam gestantes; - Pacientes permanecem no modelo somente na duração da gestação.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
População-alvo	Todas as gestantes atendidas pelo SUS
Intervenção	ácido acetilsalicílico 100mg
Comparadores	Pré-natal de alto risco disponível no SUS
Horizonte temporal	5 anos
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados com acompanhamento pré-natal habitual e com acompanhamento específico das gestantes com risco/ diagnóstico de pré-eclâmpsia
Market share	Cenário base: início 84%/16%; final 44%/56% Difusão lenta: início 80%/20%; final 60%/40% Difusão rápida: início 40%/60%; final 0%/100%
Análise de sensibilidade	Univariada, gráfico de tornado
Software	Microsoft Excel

7.2.1 Perspectiva

A análise de impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.

7.2.2 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos (2027 - 2031).

7.2.3 População elegível

No Brasil, estima-se que cerca de 15% das gestações apresentem algum fator de risco que as classifique como gestação de alto risco(54). As síndromes hipertensivas representam a principal causa de morte materna no país, respondendo por mais de um terço dos óbitos associados à gestação, parto e puerpério, condição amplamente evitável mediante o rastreamento precoce, o uso profilático de AAS em gestantes de risco e a adequada estratificação da atenção. O ácido acetilsalicílico atua como agente antiplaquetário em baixa dose, reduzindo a agregação plaquetária e melhorando a perfusão placentária, o que contribui para menor incidência de distúrbios hipertensivos na gravidez e de complicações fetais.

Uma vez que a gestação tem duração variável entre as mulheres (não ultrapassando 42 semanas), e o período recomendado entre gestações é de pelo menos 24 meses(56), utiliza-se como premissa que cada mulher teria apenas 1 gestação ao ano. Ainda, sabe-se que as gestações podem ter início em qualquer dia do ano, sendo que uma mulher pode se tornar grávida em dezembro e só iniciar o pré-natal no ano seguinte. De forma conservadora, admite-se que todas as mulheres gestantes de determinado ano seriam elegíveis a receber a intervenção neste mesmo ano.

O número de mulheres gestantes elegíveis foi calculado por meio de demanda aferida a partir do total de nascidos vivos nos anos entre 2019 e 2023 (anos cujos dados já estão consolidados), sendo tais dados extrapolados até o ano de 2031, de acordo com o horizonte temporal da análise. Para a estimar o número de gestantes residentes no Brasil a cada ano, foi utilizada a fórmula abaixo de forma a contabilizar perdas resultantes de abortos e subnotificação(53). Dessa forma, o cálculo da população elegível está demonstrado no Quadro 10. Além disso, sobre essa população estimada de gestantes, aplicou-se 15% como sendo gestações de alto risco.

$$\text{Número de gestantes} = (\text{população total} \times \text{taxa bruta de natalidade} \times 0,001) + 10\%$$

Quadro 10. Estimativa da população elegível de gestantes no Brasil de 2019 a 2031.

Ano	nº nascidos vivos	População total	tx bruta natalidade	Gestantes	Alto risco
2019	2.849.146	210.147.125	13,56	3.134.061	470.109
2020	2.730.145	211.755.692	12,89	3.003.160	450.474
2021	2.677.101	213.317.639	12,55	2.944.811	441.722
2022	2.561.922	203.080.756	12,62	2.818.114	422.717
2023	2.537.576	204.666.013	12,40	2.791.334	418.700
2024	2.465.431	202.702.297	12,16	2.711.974	406.796
2025	2.395.337	200.738.581	11,93	2.634.871	395.231

2026	2.312.325	198.774.865	11,63	2.543.558	381.534
2027	2.239.812	196.811.149	11,38	2.463.793	369.569
2028	2.167.298	194.847.433	11,12	2.384.028	357.604
2029	2.094.785	192.883.717	10,86	2.304.263	345.639
2030	2.022.271	190.920.001	10,59	2.224.498	333.675
2031	1.949.758	188.956.285	10,3	2.144.733	321.710

7.2.4 Estimativa de recursos e custos

Trata-se do uso de ácido acetilsalicílico 100mg, com tomada de um comprimido por via oral ao dia, preferencialmente à noite, do início da 12ª até a 36ª semana de gestação. Assim, seria um comprimido ao dia, o que equivale a sete comprimidos por semana, por 25 semanas, totalizando 175 comprimidos por gestação.

A estimativa de custo anual com ácido acetilsalicílico está descrita na **Tabela 1**. O acompanhamento pré-natal tradicional compreende o monitoramento da pressão arterial, adoção de medidas não farmacológicas, além de exames de acompanhamento, como descrito anteriormente. Ainda, algumas mulheres terão gestações de alto risco, o que acarreta a necessidade de realizar um pré-natal com maior monitoramento e cuidado. Tal pré-natal está pormenorizado na **Tabela 3**.

7.2.5 Cenários – Difusão da tecnologia

Considerou-se que algumas mulheres gestantes em uso de ácido acetilsalicílico não seriam aderentes ao tratamento. De acordo com a literatura, cerca de 56% das mulheres foram aderentes ao tratamento em contexto de ensaio clínico(57). Este seria o *market share* de mulheres que estariam em uso do ácido acetilsalicílico após 5 anos da incorporação. Em seguida, simulou-se uma difusão mais lenta da tecnologia, assumindo possíveis dificuldades na compra, abastecimento de unidades de saúde, ou baixa adesão da população à recomendação. Por fim, simulou-se um cenário de difusão rápida, em que todas as gestantes elegíveis receberiam e usariam o medicamento ao final de cinco anos após a incorporação. Os detalhes são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Difusão da tecnologia considerando diferentes cenários.

Tecnologia	Prática atual	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário 1 - 56% de mulheres estariam em uso do AAS no 5º ano						
População elegível		369.569	357.604	345.639	333.675	321.710
Pré-natal + AAS	0%	16%	26%	36%	46%	56%
Pré-natal alto risco	100%	84%	74%	64%	54%	44%
Cenário 2 – Difusão lenta						
População elegível		369.569	357.604	345.639	333.675	321.710
Pré-natal + AAS	0%	20%	25%	30%	35%	40%
Pré-natal alto risco	100%	80%	75%	70%	65%	60%
Cenário 3 – Difusão rápida						
População elegível		369.569	357.604	345.639	333.675	321.710
Pré-natal + AAS	0%	60%	70%	80%	90%	100%
Pré-natal alto risco	100%	40%	30%	20%	10%	0%

7.2.6 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas, nas quais um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos de variação para mais e para menos. Na Tabela 6 estão descritos os dados para a análise de sensibilidade.

Tabela 6. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade.

Parâmetros	Referência	Mínimo	Máximo	Fonte
Custo anual do AAS	R\$ 110,25	R\$ 82,69	R\$ 137,81	
Custo pré-natal alto risco sem AAS	R\$ 794,68	R\$ 596,01	R\$ 993,35	Calculado
Custo pré-natal alto risco com AAS	R\$ 904,93	R\$ 678,70	R\$ 1.131,16	Calculado
Adesão ao tratamento	56%	50%	61%	(57)
Porcentagem de gestações de alto risco	15%	10%	20%	(54)

7.2.7 RESULTADOS

Estima-se que 345.639 mulheres serão gestantes de alto risco no Brasil em média entre os anos de 2027 e 2031. Se o ácido acetilsalicílico for incorporado e usado por todas as gestantes, estima-se que mais de 1 milhão de gestantes possam usar a intervenção (n=1.728.197).

No primeiro cenário (Cenário 1), considerando que ao final de 5 anos 56% das mulheres usariam ácido acetilsalicílico (conforme dado de adesão ao tratamento), estima-se que o impacto orçamentário com o pré-natal de alto risco e os medicamentos seja de R\$ 6.519.196,39 em 2027 e R\$ 19.862.375,36 em 2031, gerando impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de economia de R\$ 67.273.041,87.

Cenário 1. Impacto orçamentário da incorporação de AAS considerando difusão de 16 a 56% (2027 – 2031).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário comparador*	Taxa de difusão Pré-natal	Taxa de difusão Pré-natal com AAS	Impacto orçamentário comparador + tecnologia avaliada**	Impacto orçamentário incremental***
2027	369.569	R\$ 293.689.664,39	84%	16%	R\$ 300.208.860,78	R\$ 6.519.196,39
2028	357.604	R\$ 284.181.505,75	74%	26%	R\$ 294.432.230,63	R\$ 10.250.724,88
2029	345.639	R\$ 274.673.347,11	64%	36%	R\$ 288.391.777,99	R\$ 13.718.430,88
2030	333.675	R\$ 265.165.188,47	54%	46%	R\$ 282.087.502,84	R\$ 16.922.314,37
2031	321.710	R\$ 255.657.029,84	44%	56%	R\$ 275.519.405,19	R\$ 19.862.375,36
Total em 5 anos	1.728.197	R\$ 1.373.366.735,56			R\$ 1.440.639.777,44	R\$ 67.273.041,87

*Custo do pré-natal de alto risco por paciente = R\$ 794,68.

**Custo do pré-natal de alto risco com uso de AAS por paciente = R\$ 904,93.

***Custo incremental por paciente = R\$ 110,25.

No segundo cenário (difusão lenta), considerando que ao final de 5 anos 40% das mulheres usariam ácido acetilsalicílico, estima-se que o impacto orçamentário seja de R\$ 8.148.995,49 em 2027 e R\$ 14.187.410,97 em 2031, gerando impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 56.500.572,40.

Cenário 2. Impacto orçamentário da incorporação de AAS considerando difusão lenta de 20 a 40%, (2027 – 2031).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário comparador	Taxa de difusão Pré-natal	Taxa de difusão Pré-natal com AAS	Impacto orçamentário comparador + tecnologia avaliada	Impacto orçamentário incremental
2027	369.569	R\$ 293.689.664,39	80%	20%	R\$ 301.838.659,88	R\$ 8.148.995,49
2028	357.604	R\$ 284.181.505,75	75%	25%	R\$ 294.037.971,99	R\$ 9.856.466,24
2029	345.639	R\$ 274.673.347,11	70%	30%	R\$ 286.105.372,84	R\$ 11.432.025,73
2030	333.675	R\$ 265.165.188,47	65%	35%	R\$ 278.040.862,45	R\$ 12.875.673,97
2031	321.710	R\$ 255.657.029,84	60%	40%	R\$ 269.844.440,81	R\$ 14.187.410,97
Total em 5 anos	1.728.197	R\$ 1.373.366.735,56			R\$ 1.429.867.307,96	R\$ 56.500.572,40

No terceiro cenário (difusão rápida), considerando que ao final de 5 anos 100% das mulheres elegíveis usariam ácido acetilsalicílico, estima-se que o impacto orçamentário seja de R\$ 24.446.986,47 em 2027 e R\$ 35.468.527,42 em 2031, gerando impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 151.107.897,23.

Cenário 3. Impacto orçamentário da incorporação de AAS considerando difusão rápida de 60% a 100% (2027 – 2031)

Ano	População elegível	Impacto orçamentário comparador	Taxa de difusão Pré-natal tradicional	Taxa de difusão Pré-natal com AAS	Impacto orçamentário comparador + tecnologia avaliada	Impacto orçamentário incremental
2027	369.569	R\$ 16.297.990,98	40%	60%	R\$ 318.136.650,86	R\$ 24.446.986,47
2028	357.604	R\$ 11.827.759,48	30%	70%	R\$ 311.779.611,21	R\$ 27.598.105,46
2029	345.639	R\$ 7.621.350,49	20%	80%	R\$ 305.158.749,06	R\$ 30.485.401,95
2030	333.675	R\$ 3.678.763,99	10%	90%	R\$ 298.274.064,41	R\$ 33.108.875,93
2031	321.710	R\$ 0,00	0%	100%	R\$ 291.125.557,26	R\$ 35.468.527,42
Total em 5 anos	1.728.197	R\$ 39.425.864,94			R\$ 1.524.474.632,79	R\$ 151.107.897,23

No quarto cenário, considerou-se apenas o custo dispendido com a compra de ácido acetilsalicílico (desembolso), ao longo dos cinco anos, multiplicando o custo anual de ácido acetilsalicílico, a população e o *market share* da difusão rápida. Dessa forma, se estima que o impacto orçamentário seja de R\$ 24.446.986,47 em 2027 e R\$ 35.468.527,42 em 2031, gerando impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 151.107.897,23.

Cenário 4. Análise de custo de desembolso da incorporação de AAS considerando difusão rápida de 60% a 100% (2027 – 2031).

Parâmetro	2027	2028	2029	2030	2031
Custo pessoa/ ano	R\$ 110,25	R\$ 110,25	R\$ 110,25	R\$ 110,25	R\$ 110,25
População elegível	369.569	357.604	345.639	333.675	321.710
Market share	60%	70%	80%	90%	100%

População efetiva	221.741	250.323	276.512	300.307	321.710
Desembolso	R\$ 24.446.986,47	R\$ 27.598.105,46	R\$ 30.485.401,95	R\$ 33.108.875,93	R\$ 35.468.527,42

Análises de Sensibilidade e Cenário

Realizou-se análise de sensibilidade determinística univariada por meio do diagrama de tornado. Os parâmetros foram variados para seus valores mínimo e máximo resultando nos valores evidenciados na Tabela 7. Com base nessas análises, conclui-se que a variável 'custo do pré-natal tradicional de alto risco com AAS' tem maior probabilidade de influenciar o modelo.

Tabela 7. Limites mínimo e máximo do impacto orçamentário incremental conforme análise de sensibilidade univariada.

Parâmetros	Lim. Inferior	Lim. Superior	Diferença absoluta
Custo pré-natal alto risco sem AAS	R\$ 67.273.041,87	R\$ 67.273.041,87	R\$ 0,00
Adesão ao tratamento	R\$ 55.841.016,14	R\$ 76.799.729,98	R\$ 20.958.713,84
Custo anual da aspirina	R\$ 50.454.781,41	R\$ 84.091.302,34	R\$ 33.636.520,94
Porcentagem de gestações de alto risco	R\$ 44.848.694,58	R\$ 89.697.389,17	R\$ 44.848.694,58
Custo pré-natal alto risco com AAS	-R\$ 70.771.185,14	R\$ 205.317.268,88	R\$ 276.088.454,02

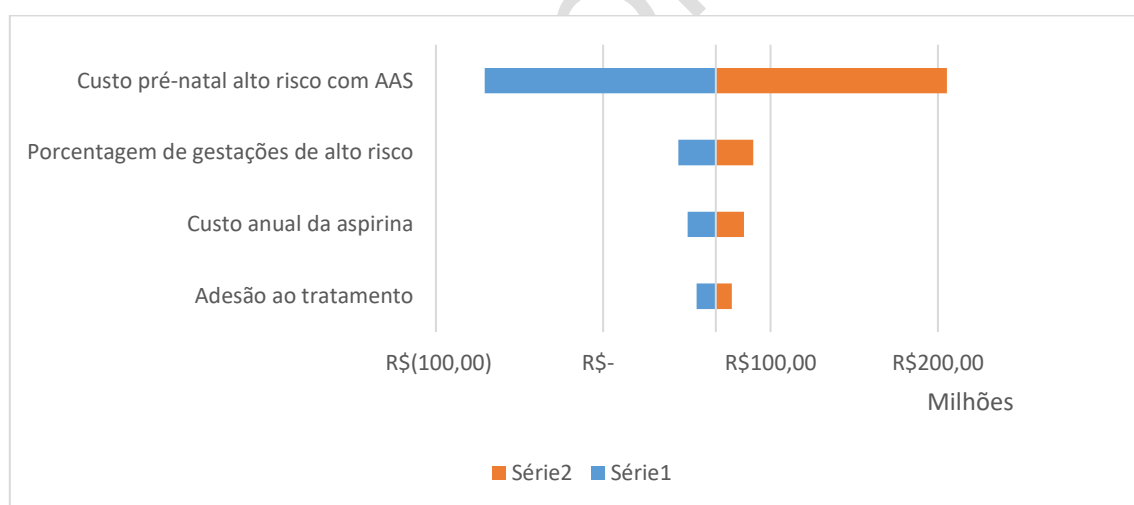


Figura 10. Gráfico de tornado do impacto orçamentário – AAS.

Limitações e Suposições

O modelo tem incertezas vindas das suposições e fontes de informações consultadas. Sabe-se que a cobertura da assistência pré-natal é variável entre as regiões brasileiras, porém, neste modelo, admitiu-se que a cobertura pré-natal estaria em 100%. Assim, todas as gestantes elegíveis estimadas para cada ano foram consideradas no modelo. As estimativas de adesão ao tratamento foram obtidas de uma coorte(57). A partir de consulta a médico especialista, a qual relatou influência importante da intolerância e eventos adversos na adesão das pacientes ao tratamento, os

metodologistas optaram por incluir esta variável no modelo. Com relação ao custo do pré-natal de alto risco, é possível que a população que faz uso dessa assistência esteja subestimada, já que mulheres em suspeita de pré-eclâmpsia também podem fazer um monitoramento intensificado. As estimativas de *market share* e de limites inferiores e superiores de alguns parâmetros foram baseados em premissas, o que pode adicionar incerteza ao modelo. Cabe destacar, entretanto, que premissas foram empregadas nos casos em que havia falta de informações de literatura ou de conselho de especialistas. Adicionalmente, o benefício de redução de pré-eclâmpsia com uso de AAS não foi imputado no impacto orçamentário.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em novembro de 2025 nas seguintes agências internacionais de ATS: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (Argentina), CDA-AMC (*Canada's Drugs Agency*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia). Os resultados encontrados são apresentados a seguir.

Agência de ATS	País/Região	Recomendação Central	Dose e Início
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)(58)	Reino Unido	Recomenda-se AAS para mulheres com alto risco ou mais de um fator de risco moderado para pré-eclâmpsia.	75 mg a 150 mg diários. Início a partir da 12ª semana até o parto.
SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)(59)	Escócia	As diretrizes escocesas (em linha com o NICE) recomendam a profilaxia para grupos de risco definidos.	Preferência por doses mais elevadas, seguindo a evidência do ASPRE.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para **prevenção da pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes**. A busca foi realizada em novembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaio Clínico: Cid10 O14.9 (pré-eclâmpsia não especificada), fases de estudo 3 e 4;

- ClinicalTrials: *Preeclampsia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed studies | Female participants | Child (birth - 17), Adult (18 - 64) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020;*
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Pre-eclampsia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para prevenção da pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para prevenção da pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Metformina	estimulador de proteína quinase ativada por AMP	Oral	Fase 3	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em novembro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde

A metformina, um estimulador indireto de proteína quinase ativada por AMP (adenosina monofosfato cíclico), está no mercado há décadas para o tratamento da diabetes e foi identificada em um ensaio clínico (NCT06033131), multicêntrico, duplo-cego, randomizado, recrutando 294 gestantes entre 22 e 33 semanas com diagnóstico de pré-eclâmpsia. O objetivo do estudo é investigar se o medicamento pode prolongar a gestação, reduzir o tempo de internação neonatal e aumentar o peso do bebê ao nascer. O estudo iniciou em 2024, em alguns países da Europa e tem previsão de conclusão em 2029.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das evidências clínicas demonstra que o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose apresenta eficácia comprovada na redução do risco de pré-eclâmpsia, com perfis de aplicação distintos conforme o risco materno. Para o AAS, as metanálises confirmaram benefício clínico relevante em gestantes de alto risco, com maior efeito quando iniciado antes da 16ª semana e em doses entre 100 mg e 150 mg, sem aumento significativo de eventos hemorrágicos, o que sustenta seu perfil de segurança.

As análises econômicas realizadas sob a perspectiva do SUS indicaram que a tecnologia é custo-efetiva. O AAS apresentou razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente de R\$ 755,60 por caso evitado. As análises de sensibilidade confirmaram a robustez dos resultados, com maior influência da prevalência da doença e da eficácia das intervenções sobre os indicadores econômicos.

Estima-se que 345.639 mulheres serão gestantes de alto risco no Brasil em média entre os anos de 2027 e 2031. Se o ácido acetilsalicílico for incorporado e usado por todas as gestantes, estima-se que mais de 1 milhão de gestantes possam usar a intervenção (n=1.728.197). No primeiro Cenário 1, considerando que ao final de 5 anos 56% das mulheres usariam ácido acetilsalicílico (conforme dado de adesão ao tratamento), estima-se que o impacto orçamentário com o pré-natal de alto risco e AAS seja de R\$ 6.519.196,39 em 2027 e R\$ 19.862.375,36 em 2031, gerando impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de economia de R\$ 67.273.041,87.

As recomendações internacionais consultadas, como as diretrizes do NICE, corroboram o uso de AAS em baixa dose para gestantes com risco elevado, iniciando precocemente. Esses achados estão alinhados às práticas preventivas mais eficazes para reduzir morbimortalidade materna e perinatal associada à pré-eclâmpsia. O monitoramento do horizonte tecnológico identificou novas alternativas em desenvolvimento, como a metformina, ainda sem registro para esta indicação, o que reforça a necessidade de vigilância contínua.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 94/2025 esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento.

A representante relatou sua experiência com o uso de ácido acetilsalicílico durante duas gestações. O uso do medicamento foi iniciado a partir da 12ª semana gestacional em ambas as situações, sendo mantido até a 36ª semana, na dose de 100 mg.

Na primeira gestação, ocorrida em 2019, a participante apresentou pressão arterial inicial em torno de 14 por 9, com posterior estabilização entre 13 por 8 e 12 por 6 ao longo do tratamento. Já na segunda gestação, em 2025, os níveis de pressão arterial mantiveram-se mais baixos, variando entre 12 por 8 e, no máximo, 13 por 8, sendo a indicação de uso do medicamento feita de forma preventiva, mesmo diante de valores considerados controlados.

A participante destacou que ambas as gestações evoluíram sem intercorrências clínicas relevantes e culminaram em partos vaginais a termo — o primeiro com 39 semanas e dois dias, e o segundo com 38 semanas e cinco dias. A representante relatou que não apresentou eventos adversos durante o período de utilização do ácido acetilsalicílico ou durante os partos.

Ao comparar as duas experiências gestacionais, a participante não identificou diferenças significativas relacionadas ao uso do medicamento. Adicionalmente, a representante informou ter realizado suplementação de cálcio em associação ao AAS, em ambas as gestações.

O vídeo da 151ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui.

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 151ª Reunião Ordinária da Conitec, após as apresentações das evidências clínicas, da avaliação econômica, da análise de impacto orçamentário, do monitoramento do horizonte tecnológico e da perspectiva do paciente, os membros do Comitê de Medicamentos debateram a incorporação do ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco, em consonância com a forma de apreciação inicial adotada nos relatórios da Comissão.

No debate, foi destacado que a pré-eclâmpsia representa importante causa de morbimortalidade materna e perinatal, e que a prevenção assume papel central, uma vez que as complicações associadas podem evoluir para quadros graves, com repercussões maternas e fetais relevantes. Os membros consideraram que as evidências apresentadas indicam benefício do AAS em baixa dose para redução do risco de pré-eclâmpsia, especialmente quando utilizado em gestantes de alto risco e iniciado precocemente durante o pré-natal.

O Comitê discutiu, ainda, que o benefício do AAS parece estar relacionado sobretudo ao início oportuno da profilaxia, preferencialmente entre 12 e 16 semanas de gestação, em mulheres previamente identificadas como de alto risco, e não ao tratamento de gestantes já diagnosticadas com pré-eclâmpsia. Nesse contexto, ressaltou-se a importância de critérios clínicos bem estabelecidos para a identificação precoce dessas gestantes, destacando-se que tal rastreamento pode ser realizado logo nas primeiras consultas do pré-natal, inclusive na atenção primária à saúde.

Durante a discussão, foi enfatizado que os critérios clínicos para classificação de risco já são amplamente conhecidos na prática assistencial, o que favorece a aplicabilidade da tecnologia no SUS. Também se observou que, embora métodos complementares, como Doppler de artérias uterinas e marcadores laboratoriais, possam contribuir em contextos específicos, a identificação clínica de fatores de risco já permite a indicação do AAS em grande parte das gestantes elegíveis, o que amplia a viabilidade de implementação no sistema público de saúde.

Quanto à segurança, os membros consideraram que o AAS em baixa dose apresenta perfil de segurança aceitável, sem sinalização consistente de aumento relevante de eventos hemorrágicos nos estudos apresentados. Ainda assim, foi debatida a necessidade de uso conforme protocolos assistenciais, especialmente em relação ao momento de suspensão do medicamento ao final da gestação e à observância de contraindicações clínicas.

Na avaliação econômica, o Comitê observou que o AAS é uma tecnologia de baixo custo, com razão de custo-efetividade incremental favorável e impacto orçamentário relativamente reduzido, sobretudo quando comparado ao potencial de prevenção de complicações maternas e neonatais graves. Entretanto, os membros ponderaram que há incertezas na estimativa do impacto incremental, uma vez que o medicamento já se encontra disponível na atenção básica e, segundo os especialistas presentes, seu uso profilático já está incorporado à prática clínica em muitos serviços, ainda que não formalmente orientado por protocolo específico para essa indicação.

Também foi discutido que eventual decisão favorável da Conitec teria relevância não apenas pela disponibilidade do medicamento, mas sobretudo por possibilitar sua formalização nos protocolos e documentos orientadores do Ministério da Saúde, fortalecendo a padronização da conduta clínica, a qualificação do pré-natal e a organização da linha de cuidado das gestantes de alto risco. Nesse sentido, representantes da área técnica destacaram que a incorporação poderá apoiar ações de educação permanente, aprimoramento dos sistemas de apoio à decisão clínica e fortalecimento das estratégias voltadas à redução da mortalidade materna.

A perspectiva do paciente apresentada na reunião também foi considerada pertinente pelos membros do Comitê, ao relatar uso do AAS em duas gestações, sem intercorrências relevantes e com boa tolerabilidade, reforçando a aceitabilidade da tecnologia no contexto do cuidado pré-natal. Do mesmo modo, a manifestação do especialista convidado corroborou a relevância clínica da profilaxia com AAS em gestantes de alto risco, especialmente como estratégia factível e já consolidada na prática obstétrica.

De forma geral, os membros entenderam que a tecnologia apresenta benefício clínico relevante, segurança aceitável, baixo custo e potencial de qualificar a prevenção de desfechos obstétricos graves no SUS. Além disso, consideraram que a formalização da recomendação pode favorecer maior equidade no acesso e maior uniformidade na identificação e no manejo de gestantes com risco aumentado para pré-eclâmpsia e eclâmpsia.

Ao final da discussão, o Comitê manifestou-se favoravelmente ao encaminhamento da matéria para consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação do ácido acetilsalicílico para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco no SUS.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 151ª Reunião Ordinária, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do ácido acetilsalicílico para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco no SUS. Para essa recomendação, o Comitê considerou a relevância clínica da condição, o benefício do AAS em baixa dose na prevenção de desfechos maternos e perinatais graves, seu perfil de segurança aceitável, o baixo custo da tecnologia e a viabilidade de implementação no sistema público de saúde.

14. REFERÊNCIAS

1. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* setembro de 2017;39(9):496–512.
2. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* setembro de 2013;170(1):1–7.
3. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al. The Burden of Eclampsia: Results from a Multicenter Study on Surveillance of Severe Maternal Morbidity in Brazil. *PLoS One.* 13 de maio de 2014;9(5):e97401.
4. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* junho de 2020;135(6):e237–60.
5. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension.* 5 de maio de 2021;77(5):1430–41.
6. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1º de dezembro de 2013;209(6):544.e1-544.e12.
7. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsoyr K, Engel SM, Magnus P, et al. Risk of Fetal Death With Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* março de 2015;125(3):628–35.
8. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 15 de janeiro de 2011;377(9761):219–27.
9. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology.* 1º de junho de 2009;33(3):130–7.
10. Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Lopez CE, Filippi V, et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG.* janeiro de 2024;131(1):46–62.
11. HA K, JGL R, de Oliveira L, Sass N, Peraçoli J, Cavalli R, et al. Pré-eclâmpsia- Protocolo 2025. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez. RBEHG; 2025.
12. Calcium supplementation during pregnancy to reduce the risk of pre-eclampsia [Internet]. [citado 11 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/calcium-pregnancy>
13. IBGE, Coordenação, de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. 56 p.
14. Dwarkanath P, Muhihi A, Sudfeld CR, Wylie BJ, Wang M, Perumal N, et al. Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy. *New England Journal of Medicine.* 10 de janeiro de 2024;390(2):143–53.
15. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 15 de março de 2017;8:261.
16. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1º de fevereiro de 2022;226(2):S1108–19.
17. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, Matallana C de P, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine.* 17 de agosto de 2017;377(7):613–22.
18. Ayyash M, Goyert G, Garcia R, Khangura R, Pitts D, Jacobsen G, et al. Efficacy and Safety of Aspirin 162 mg for Preeclampsia Prophylaxis in High-Risk Patients. *Am J Perinatol.* maio de 2024;41(S 01):e2410–7.
19. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, et al. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses. *Obstet Gynecol.* abril de 2016;127(4):689–98.
20. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de outubro de 2019;2019(10):CD004659.
21. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality [Internet]. [citado 17 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality>
22. Causes of Death Among Stillbirths. *JAMA.* 14 de dezembro de 2011;306(22):2459–68.
23. Chamani M, Shahrabi S, Malmir A, Hassanzadeh F. Effect of Aspirin Dose on Preeclampsia Prevention and Fetal-maternal Complications: A Randomized Clinical Trial [Internet]. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care;* 2021 maio [citado 25 de novembro de 2025] p. e114112. Report No.: 11. Disponível em: <https://brieflands.com/journals/jjcdc/articles/114112#abstract>
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 21 de julho de 2009;6(7):e1000097.
25. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane [Internet]. [citado 25 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook>
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 21 de setembro de 2017;358:j4008.
27. Carroli G, Duley L, Belizán JM, Villar J. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* setembro de 1994;101(9):753–8.
28. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health.* 13 de abril de 2011;11 Suppl 3(Suppl 3):S18.
29. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG.* julho de 2014;121(8):951–7.
30. Sun X, Li H, He X, Li M, Yan P, Xun Y, et al. The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Pregnancy.* maio de 2019;38(2):129–39.
31. Jaiswal V, Joshi A, Jha M, Hanif M, Arora A, Gupta S, et al. Association between calcium supplementation and gestational hypertension, and preeclampsia: A Meta-analysis of 26 randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol.* março de 2024;49(3):102217.

32. Chen D, Wang H, Xin X, Zhang L, Yu A, Li S, et al. Different Doses of Calcium Supplementation to Prevent Gestational Hypertension and Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:795667.
33. Kongwattanakul K, Duangkum C, Ngamjarus C, Lumbiganon P, Cuthbert A, Weeks J, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 de novembro de 2024;11(11):CD007079.
34. Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso-Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE – A statement by the GRADE guidance group. *Journal of Clinical Epidemiology*. julho de 2023;159:79–84.
35. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA*. 14 de dezembro de 2011;306(22):2459–68.
36. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. junho de 2020;135(6):e237–60.
37. Chamani M, Shahrabi S, Malmir A, Hassanzadeh F. Effect of Aspirin Dose on Preeclampsia Prevention and Fetal-maternal Complications: A Randomized Clinical Trial. *Jundishapur J Chronic Dis Care [Internet]*. 30 de novembro de 2021 [citado 25 de novembro de 2025];11(1). Disponível em: <https://brieflands.com/journals/jjcdc/articles/114112>
38. Kumar N, Das V, Agarwal A, Pandey A, Agrawal S, Singh A. Pilot Interventional Study Comparing Fetomaternal Outcomes of 150 mg Versus 75 mg Aspirin Starting Between 11 and 14 Weeks of Pregnancy in Patients with High Risk of Preeclampsia: A Randomized Control Trial. *J Obstet Gynaecol India*. fevereiro de 2020;70(1):23–9.
39. Tapp S, Guerby P, Girard M, Roberge S, Côté S, Ferreira E, et al. A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. dezembro de 2020;42(12):1498–504.
40. Kasraeian M, Asadi N, Vafaei H, Tazang M, Faraji A, Rahimirad N, et al. The effect of 150 and 80 mg doses of aspirin on preventing preterm birth in high-risk pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine*. 1º de novembro de 2022;50(9):1264–70.
41. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA*. 10 de julho de 1991;266(2):260–4.
42. Choi YJ, Shin S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. julho de 2021;61(1):e31–45.
43. Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA, et al. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. julho de 2023;5(7):101000.
44. Hu X, Chen D, Wang H, Lv Y, Wang Y, Gao X, et al. The optimal dosage of aspirin for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: A network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. maio de 2024;26(5):455–64.
45. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. fevereiro de 2017;216(2):110-120.e6.
46. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343:d5928.
47. WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for prevention of pre-eclampsia and its complications [Internet]. [citado 27 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550451>
48. Guida JP de S, Andrade BG de, Pissinatti LGF, Rodrigues BF, Hartman CA, Costa ML. Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. julho de 2022;44(7):686–91.
49. McElrath TF, Jeyabalan A, Khodursky A, Moe AB, Lee M, Jain M, et al. Utility of the US Preventive Services Task Force for Preeclampsia Risk Assessment and Aspirin Prophylaxis. *JAMA Netw Open*. 1º de julho de 2025;8(7):e2521792.
50. Ortved D, Hawkins TLA, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. fevereiro de 2019;53(2):239–44.
51. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. [citado 27 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>
52. Report of a WHO technical consultation on birth spacing: Geneva, Switzerland 13-15 June 2005 [Internet]. [citado 27 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://iris.who.int/items/04bae3a6-59dc-420d-8dc2-5b63d781f55c>
53. Programa Auxílio Brasil na Saúde – Cálculo de Estimativa de Gestantes [Internet]. Disponível em: https://bfa.saude.gov.br/public/file/calculo_estimativa_gestantes_PAB.pdf
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco. Em Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas; 2022. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf
55. Souza C da SM [UNIFESP]. Suplementação de cálcio em baixa dose para prevenção de pré-eclampsia: ensaio clínico randomizado tipo cluster. 28 de novembro de 2018 [citado 27 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/52494>
56. Report of a technical consultation on birth spacing, Geneva, 13-15 June 2005 | Request PDF [Internet]. [citado 27 de novembro de 2025]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/291545534_Report_of_a_technical_consultation_on_birth_spacing_Geneva_13-15_June_2005
57. Shanmugalingam R, Wang X, Motum P, Fulcher I, Lee G, Kumar R, et al. Clinical Influence of Nonadherence With Prophylactic Aspirin in Preventing Preeclampsia in High-Risk Pregnancies. *Hypertension*. abril de 2020;75(4):1125–32.
58. Recommendations | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado 17 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations>
59. RefHelp [Internet]. [citado 17 de novembro de 2025]. Aspirin – antenatal prophylaxis. Disponível em: <https://apps.nhslothian.scot/refhelp/guidelines/pregnancy/aspirin-antenatal-prophylaxis/>



Relatório Preliminar