

TRADUÇÃO

Ultrasound Obstet Gynecol 2018 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.20105

Protocolos de Prática ISUOG: papel da ultrassonografia no rastreamento e acompanhamento da pré-eclâmpsia

Tradução: Dra. Danielle Bittencourt Sodré Barmpas (Clínica Perinatal – Rio de Janeiro), Dr. Michail Barmpas (CDPI/DASA – Rio de Janeiro), Prof. Heron Werner Junior (CDPI/DASA – Rio de Janeiro), Prof. Renato Augusto de Moreira S  (Universidade Federal Fluminense/UFF, Instituto Fernandes Figueira/IFF e Clínica Perinatal – Rio de Janeiro) e Prof. Fabrício Costa (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – São Paulo).

Comit  de Padroniza o Clínica da ISUOG

A Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG)   uma organiza o científica que incentiva a prática clínica, ensino e pesquisa para diagnóstico por imagem na área da saúde da mulher. O Comit  de Padroniza o Clínica (CPC) da ISUOG tem a missão de desenvolver Protocolos Práticos e Consensos sobre recomenda es educacionais que forneçam aos profissionais de saúde uma abordagem baseada em consenso de especialistas para diagnóstico por imagem. A inten o   que reflitam o que   considerado pela ISUOG como a melhor prática no momento de sua elabora o. Apesar de a ISUOG fazer o máximo possível para garantir que as orienta es sejam acuradas no momento de sua publica o, nem a sociedade nem seus funcionários ou membros assumem qualquer responsabilidade pelas consequências de quaisquer dados imprecisos ou enganosos, opiniões ou declara es emitidas pelo CPC. Os protocolos não têm a inten o de estabelecer padrão legal de assistência, por que a

interpreta o das evidências em que se baseia pode ser influenciada por circunstâncias individuais, protocolos locais e recursos disponíveis. Protocolos aprovados podem ser distribuídas gratuitamente com a permissão do ISUOG (info@isuog.org).

INTRODU O

Doenças hipertensivas da gesta o afetam até 10% das gestantes¹ e a incidência global estimada de pr ecl mpsia (PE)   aproximadamente 3%². Varia es significativas entre países desenvolvidos e em desenvolvimento podem ser atribuídas a diferenças reais ou a diferenças na aquisi o de dados. PE e suas complica es são grandes contribuidores para a morbidade e mortalidade materna e perinatal em todo o mundo^{1,3}. Uma vez que a assistência oportuna e eficaz pode melhorar o desfecho da PE³, o desenvolvimento de estratégias de predi o e preven o tem sido um dos principais objetivos da assistência e pesquisa pré-natais. A PE   uma doença multissist mica de origem multifatorial: envolve placentaa o inadequada, estresse oxidativo, autoimunidade, ativa o de plaquetas e trombina, inflama o intravascular, disfun o endotelial, desequ brio na angiog nese e problemas na adapta o cardíaca materna^{4,5}. A invasão placentária anormal está fortemente associada com a maioria dos casos de PE grave e precoce⁴. Por outro lado, a placentaa o inadequada parece ser menos importante para o desenvolvimento da PE que se apresenta mais tarde na gesta o, principalmente após 34 semanas. Placentas de gesta es complicadas por PE próxima ao termo, ou no termo, têm frequência significativamente menor de

alterações histológicas quando comparadas com as de gestações afetadas pela doença de início precoce⁶ e fatores maternos (por exemplo síndrome metabólica ou hipertensão crônica) têm importância relativamente maior⁴. Diferenças entre PE precoce e tardia também são observadas nos fatores de risco⁷, responsividade vascular materna⁸, desempenho do rastreamento⁹ e eficácia da profilaxia¹⁰. O aumento da compreensão da fisiopatologia da PE se reflete nas atuais estratégias de rastreamento, que são baseadas em história, características demográficas, biomarcadores (incluindo pressão arterial) e Doppler de artérias uterinas¹¹. No momento há mais de 10.000 artigos relacionados ao rastreamento para PE indexados pelo PubMed, o que ilustra o grande interesse neste tópico. Menos de um quinto destes abordam o rastreamento precoce, sendo este um desenvolvimento da última década. O objetivo deste Protocolo é revisar a evidência mais recente e, quando possível, prover recomendações baseadas em evidência sobre o papel da ultrassonografia no rastreamento e acompanhamento da PE. O Protocolo enfoca aspectos técnicos/clínicos do rastreamento, sem se estender a aspectos de economia e políticas de saúde, incluindo conveniência e custo efetividade do rastreamento. Adicionalmente, este Protocolo foi desenvolvido pressupondo a disponibilidade dos recursos necessários para implementação do rastreamento e acompanhamento (equipamento, examinadores, *expertise*).

Os passos e procedimentos descritos neste Protocolo não têm a intenção de servir como padrão legal de assistência clínica.

TERMINOLOGIA: RASTREAMENTO X PREDIÇÃO

Apesar de os termos „rastreamento“ e „predição“ serem frequentemente usados como sinônimos, rastreamento na verdade é um processo mais amplo, que começa com o convite para que uma população participe e termina com o tratamento dos indivíduos identificados como sendo de alto risco¹². Predição, ou o cálculo de risco para uma doença, é elemento integral do processo de rastreamento, mas não é equivalente ao rastreamento, já que este também envolve uma intervenção oferecida aos indivíduos com alto risco e tem como objetivo alterar a história natural da doença rastreada e, em última instância, melhorar o desfecho¹³. Na assistência pré-natal, o rastreamento tem sido utilizado para oferecer interrupção da gravidez de forma oportuna aos pais de fetos com doenças incuráveis; esta é uma extensão do objetivo do rastreamento da Organização Mundial de Saúde, que é a prevenção da doença. No propósito deste Protocolo, no contexto da PE, „rastreamento“ é o termo escolhido quando a identificação de casos com risco aumentado pode levar à prevenção de seu desenvolvimento, enquanto „predição“ é o termo preferido quando não há evidência de que a identificação de mulheres com risco aumentado vai eventualmente melhorar seu prognóstico.

INFORMAÇÃO RELEVANTE DISPONÍVEL PARA O EXAMINADOR

Recomendação

- Examinadores envolvidos no rastreamento de PE devem ter conhecimento atualizado sobre os principais fatores de risco para PE (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Uma vez que o rastreamento ecográfico para PE não deve ser isolado do conceito geral de assistência pré-natal, é recomendável que os profissionais que fazem o rastreamento para PE tenham conhecimento atualizado sobre fatores de risco comprovados e procurem identificá-los durante o exame. Uma avaliação de risco completa inclui quatro áreas amplas incluindo perfil de risco pessoal (inclui idade, etnia, paridade, tabagismo, história médica e obstétrica e método de concepção), perfil de risco metabólico (inclui índice de massa corporal (IMC) e história de diabetes), perfil de risco cardiovascular (inclui doenças cardiovasculares e medida da pressão arterial média) e perfil de risco placentário (inclui Doppler de artérias uterinas e biomarcadores séricos maternos)¹¹.

RASTREAMENTO PARA PRÉ-ECLÂMPسيا USANDO ULTRASSONOGRÁFIA

O uso da ultrassonografia como ferramenta para o rastreamento/predição de PE se baseia no fato de que a placentação inadequada resulta na transformação incompleta das artérias espiraladas. Lesões histopatológicas placentárias de vilo e vasculares são quatro a sete vezes mais frequentes em gestações com PE do que naquelas sem PE¹⁴ e estão associadas com resistência aumentada no fluxo sanguíneo das artérias uterinas¹⁵. A medida da impedância (ou resistência) ao fluxo nas artérias uterinas pelo Doppler torna quantificável a transformação incompleta das artérias espiraladas.

Que índice Doppler usar

Recomendação

- O índice de pulsatilidade (IP) deve ser usado para avaliar a resistência das artérias uterinas no contexto do rastreamento para PE (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

Como descrito no Protocolo de Prática da ISUOG sobre o uso de Doppler em obstetrícia¹⁶, a razão sístole/diástole (S/D), o índice de resistência (IR) e o IP são os três índices mais conhecidos para descrever ondas de velocidade de fluxo arterial. O IP é o índice mais frequentemente utilizado: sua vantagem sobre o IR na avaliação Doppler das artérias uterinas é que o IP inclui em seu cálculo a média de todas as velocidades máximas durante o ciclo cardíaco ao invés de apenas dois pontos no ciclo cardíaco, como ocorre com o IR. Adicionalmente, o IP é mais estável e não se aproxima do infinito quando há valores diastólicos ausentes ou reversos¹⁶. A incisura nas artérias uterinas também foi usada no rastreamento para PE¹⁷, a presença de incisura bilateral foi associada com sinais de disfunção endotelial materna (menor dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo)¹⁸. Apesar de sua plausibilidade como marcador para rastreamento, a incisura bilateral não é rara no primeiro trimestre de gestações normais, ocorrendo em 43% dos casos¹⁹, o que reduz sua especificidade. Da mesma forma, a presença de incisura nas artérias uterinas no segundo trimestre tem sensibilidade semelhante à do aumento do IP, mas com uma taxa maior de rastreamentos positivos¹⁷, e há um certo grau de subjetividade na definição de incisura, o que limita ainda mais o valor deste achado como marcador para rastreamento. Uma meta-análise de 2008 demonstrou que o IP aumentado, isoladamente ou associado à incisura, é o índice Doppler mais preditivo para²⁰. Um volume considerável de evidência publicado desde então aponta a superioridade do IP médio de artérias uterinas como o índice Doppler preferido para o rastreamento de PE e este é o índice usado para o rastreamento e prevenção no primeiro trimestre²¹⁻²³.

Primeiro trimestre

Recomendação

- Doppler de artérias uterinas de 11+0 a 13+6 semanas pode ser realizado tanto por via transabdominal como transvaginal, de acordo com preferências e recursos locais (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Orientação técnica

- Rastreamento de primeiro trimestre pelo IP de artérias uterinas > percentil 90 detecta 48% das mulheres que desenvolverão PE precoce e 26% das que terão qualquer PE, com taxa de rastreamento positivo de 10% (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2++**).

Doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre: técnica

Doppler das artérias uterinas foi extensamente estudado no período de 11+0 a 13+6 semanas. Este é um momento comum para exame ecográfico do primeiro trimestre em muitos países e, portanto, prático em termos de logística. Avaliações mais precoces não foram extensivamente estudadas porque a invasão trofoblástica ainda não está avançada o suficiente para poder ser avaliada.

Para a avaliação transabdominal da resistência das artérias uterinas deve-se obter inicialmente uma secção sagital média do corpo e colo uterino. Com o uso do Doppler colorido o transdutor deve ser gentilmente angulado para cada lado de forma a identificar as artérias uterinas com fluxo de alta velocidade em seu curso lateral ao útero e colo (Figura 1). O volume da amostra do Doppler pulsado deve ser estreito (cerca de 2 mm) e pode ser posicionado tanto no ramo ascendente como descendente da artéria uterina no ponto mais próximo ao orifício cervical interno, com ângulo de insonação <30²⁴. O pico de velocidade sistólica deve ser >60 cm/s para confirmar que o vaso examinado é a artéria uterina. O IP é medido quando pelo menos três ondas de velocidade de fluxo são obtidas^{25,26}. A metodologia detalhada pode ser encontrada em um artigo de orientação prática publicado neste periódico²⁷. Seguindo esta abordagem o IP da artéria uterina pode ser medido em mais de 95% dos casos²⁵.

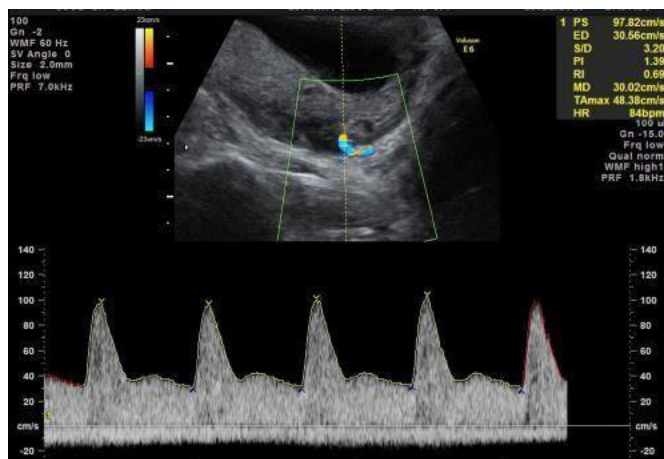


Figura 1 Doppler transabdominal da artéria uterina no primeiro trimestre. A curva da artéria uterina está localizada em uma secção paracervical; devem-se obter pelo menos três ondas de velocidade de fluxo similares, usando um ângulo de insonação o mais próximo possível de zero.

A avaliação transvaginal da resistência das artérias uterinas segue os mesmos princípios. A paciente é colocada em posição de litotomia, com a bexiga vazia e o transdutor transvaginal é usado para obter uma secção sagital do colo uterino. O transdutor então é movido lateralmente até que o plexo vascular paracervical seja visibilizado e a artéria uterina seja identificada no nível do orifício cervical interno. As medidas devem ser realizadas com ângulo de insonação $<30^{\circ}$ ²⁸.

Recomendação

- Método padronizado, como descrito neste Protocolo, deve ser utilizado para a avaliação dos índices Doppler das artérias uterinas (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

A adesão à metodologia padronizada é essencial para garantir medidas reproduzíveis. Estudos que avaliaram a reprodutibilidade desta técnica mostraram coeficientes de concordância inter observador de 0,80–0,85^{29,30}. No entanto os limites de concordância encontrados chegaram a ser tão altos quanto $\pm 35\%$ para a via transvaginal e $\pm 40\%$ para a via transabdominal³⁰. Com base nestes números a reprodutibilidade do método deveria ser interpretada como baixa ou moderada³¹. Além das diferenças causadas pelos observadores, os índices Doppler podem mudar durante o exame em virtude de fatores como contrações uterinas e mudanças na frequência cardíaca. Apesar de não ser possível evitar o efeito de tais fatores, a adesão a um protocolo padronizado de exame²⁷ é imperativa para minimizar a variabilidade operador-dependente, uma vez que o erro sistemático nas medidas pode afetar a taxa de rastreamento-positivo³².

Orientação técnica

- O percentil 95 para o IP médio de artérias uterinas obtido por via transabdominal entre 11+0 e 13+6 semanas é 2,35 (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2+**).
- A resistência das artérias uterinas é mais alta nas medidas tomadas por via transvaginal se comparada com a via transabdominal. O percentil 95 para o IP médio de artérias uterinas obtido por via transvaginal é aproximadamente 3,10 para um comprimento cabeça-nádegas (CCN) de até 65 mm e gradualmente diminui com o aumento do CCN a partir de então (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2+**).
- O IP da artéria uterina também sofre alteração por fatores maternos, incluindo origem étnica, IMC e PE prévia (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2++**).

Recomendação

- Uma vez que características maternas afetam o IP da artéria uterina, é preferível sua inclusão em um modelo de rastreamento multifatorial, sempre que possível, ao seu uso como teste único com pontos de corte absolutos. (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

O percentil 95 do IP médio das artérias uterinas obtido por via transabdominal é cerca de 2,35 para o período de 11+0 a 13+6 semanas²⁵, sem mudança²⁵ ou com apenas uma pequena tendência a diminuir³⁰ ao longo deste período. Em dois estudos comparativos^{30,33}, a via transvaginal teve medidas significativamente maiores em relação à via transabdominal, com IP médio de 1,98 vs 1,83³³ e 1,60 vs 1,52³⁰. Isso pode ocorrer porque a ultrassonografia transvaginal permite maior proximidade do transdutor com o vaso e menores ângulos de insonação³⁰. O percentil 95 do IP médio de artérias uterinas obtido por via transvaginal foi referido como 3,10 para CCNs até 65mm, diminuindo progressivamente a partir de então até alcançar 2,36 com CCN de 84mm³³. Em mulheres que não desenvolvem PE, o IP das artérias uterinas é afetado por características maternas, incluindo origem étnica (origem africana está associada com aumento do IP), IMC (queda do IP com aumento do IMC) e PE prévia (associada com IP aumentado)²⁶. A associação entre a redução do IP e o aumento do IMC não é clara. Uma causa potencial postulada é o efeito vasodilatador na circulação uterina de níveis aumentados de estrogênios nestas mulheres^{26,34}. Desta forma, um ponto de corte absoluto para o IP das artérias uterinas pode não refletir com precisão sua resistência e foi sugerido que o IP das artérias uterinas no primeiro trimestre deveria ser expresso em múltiplos da mediana (MoM) ao invés de valores absolutos³⁵.

Recomendação

- O IP médio das artérias uterinas deve ser o índice Doppler de escolha para o rastreamento no primeiro trimestre (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

Em um dos primeiros estudos a utilizar a metodologia padrão atual para avaliação do Doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre, o IP médio $>$ percentil 95 teve sensibilidade de 27% para PE e sensibilidade de 60% para

PE com necessidade de parto antes de 32 semanas²⁵. Estudos subsequentes usaram o menor IP das artérias uterinas (*i.e.* IP no lado com menor resistência) porque estimativas pontuais para a área abaixo da curva ROC (AUC) foram marginalmente melhores quando o menor IP foi usado no modelo de regressão, em relação ao IP médio (0,91 vs 0,90 para PE precoce)³⁶. No entanto os intervalos de confiança para as AUC se sobrepunham e a superioridade do menor IP não foi confirmada em outro grande estudo (AUC, 0,79 para a média e 0,76 para o menor IP; para o desfecho de PE precoce, com intervalos de confiança sobrepostos)³⁷. Ambas as técnicas são aceitáveis, mas o IP médio de uterinas é o índice mais frequentemente usado para a avaliação Doppler de artérias uterinas no primeiro e segundo trimestres e são estes os valores de referência normalmente encontrados na maioria dos softwares comerciais.

Incisuras bilaterais foram associadas com aumento de 22 vezes no risco de PE e aumento de quase 9 vezes no risco de neonatos pequenos para a idade gestacional (PIG)³⁸; no entanto podem ser vistas em cerca de 50% das gestantes de 11+0 a 13+6 semanas^{19,25,39}. Portanto este marcador tem especificidade muito baixa para PE. Uma metanálise recente relatou que o Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre, utilizando como ponto de corte de IP ou IR o percentil 90, consegue prever 47,8% dos casos de PE precoce (7,9% taxa de falso positivo), 39,2% dos casos de restrição de crescimento fetal precoce (6,7% taxa de falso positivo) e 26,4% dos casos de PE em qualquer momento da gestação (6,6% taxa de falso positivo)⁴⁰. No entanto o rastreamento combinado (incluindo fatores maternos, pressão arterial média, medida do Doppler de artérias uterinas e do fator de crescimento placentário - PIGF) teve desempenho preditivo superior (como detalhado abaixo) e, se disponível, deve ser preferido no lugar do rastreamento baseado apenas no Doppler.

Segundo trimestre

Recomendação

- Doppler de artérias uterinas na ultrassonografia no segundo trimestre pode ser realizado tanto por via transabdominal como transvaginal, de acordo com preferências e recursos locais (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Técnica de avaliação Doppler das artérias uterinas no segundo trimestre:

A resistência do fluxo nas artérias uterinas pode ser avaliada tanto por via transabdominal como transvaginal. A técnica transabdominal é semelhante à do primeiro trimestre, a diferença principal é que as artérias uterinas esquerda e direita são identificadas no nível do aparente cruzamento com as artérias ilíacas externas e não paracervicais. Depois da identificação das artérias, o Doppler pulsado é usado para obter as ondas de velocidade de fluxo. Quando pelo menos três ondas consecutivas semelhantes são obtidas o IP é medido e a presença ou ausência de incisura protodiastólica é relatada⁴¹.

Na técnica transvaginal a paciente é orientada a esvaziar a bexiga e colocada em posição de litomia dorsal. O transdutor é inserido no fórnice anterior e o colo identificado no plano sagital médio. O transdutor então é angulado para os fórnices laterais e as artérias uterinas são identificadas com uso do Doppler colorido, no nível do orifício cervical interno. O Doppler pulsado é usado para obter três ondas de velocidade de fluxo consecutivas. IP e IR podem então ser medidos e a presença de incisura protodiastólica pode ser relatada¹⁷. A avaliação das ondas de velocidade de fluxo nas artérias uterinas seguindo esta abordagem é factível em 99% das mulheres⁴². Assim como no primeiro trimestre, tanto na via transabdominal como na transvaginal, é importante cuidado para manter o ângulo de insonação <30° e verificar se a velocidade de varredura é >60 cm/s para assegurar que o vaso examinado é a artéria uterina e não uma artéria arqueada²⁴.

Orientação técnica

- Assim como no primeiro trimestre, o IP das artérias uterinas no segundo trimestre é maior quando medido por via transvaginal (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2++**).
- O percentil 95 para o IP médio de artérias uterinas obtido por via transabdominal é 1,44 e 1,58 por via transvaginal com 23 semanas (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2+**).
- O percentil 95 do IP médio de artérias uterinas diminui em cerca de 15% entre 20 e 24 semanas e em <10% entre 22 e 24 semanas (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2++**).

Recomendação

- O IP médio de artérias uterinas deve ser usado para a predição de PE. Em caso de placenta unilateral, um IP aumentado unilateralmente não parece aumentar o risco para PE se o IP médio estiver dentro da faixa de normalidade (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

Assim como no primeiro trimestre, quando o exame é realizado pela via transvaginal as medidas de IP são mais altas do que as obtidas com a via transabdominal. Em uma série comparativa de 96 mulheres entre 20 e 26 semanas, o IP médio das artérias uterinas foi 1,07 com a abordagem transvaginal e 0,96 com a transabdominal.

O ângulo médio de insonação foi menor com o uso da ecografia transvaginal (10,0. vs 17,5.). No entanto, em virtude de o IP ser uma razão, a causa mais provável para a diferença entre os valores obtidos pelas vias transabdominal e transvaginal é a diferente localização anatômica da avaliação. Ambas a técnicas têm reprodutibilidade semelhante (coeficiente de concordância inter observador, 0,86 vs 0,81; limites de concordância, $\pm 35\%$)³⁰.

O percentil 95 do IP médio de artérias uterinas com 23 semanas obtido por via transabdominal foi relatado como 1,44⁴¹, e o obtido por via transvaginal foi 1,58⁴³. O percentil 95 do IP médio de artérias uterinas cai cerca de 15% entre 20 e 24 semanas e <10% entre 22 e 24 semanas⁴⁴.

Em placentas unilaterais, a resistência no fluxo uterino contralateral frequentemente está aumentada. Um IP aumentado unilateralmente não parece estar associado com maior risco para PE se o IP médio estiver dentro da faixa de normalidade⁴⁵.

Desempenho da predição de PE no segundo trimestre. O desempenho preditivo do Doppler de artérias uterinas é melhor para a PE precoce. Um estudo com mais de 32.000 mulheres indicou que, para uma taxa de falso positivo de 10%, o IP das artérias uterinas isoladamente consegue prever 85% dos casos de PE precoce, comparado com 48% de casos de PE de incidência tardia, quando combinado com fatores maternos⁴⁶. Adicionalmente, o risco para PE precoce parece crescer com o aumento da resistência das artérias uterinas. Um IP médio de 1,6 foi associado com razão de verossimilhança positiva (LR+) de 3,07, IP médio de 1,8 com LR+ de 8,00 e IP médio de 2,2 com LR+ de 27,08 (via transvaginal)⁴⁶. Em geral, o Doppler de artérias uterinas tende a predizer melhor os casos mais graves e complicados. Por exemplo, foi observado que o IP médio >1,65 (via transvaginal) conseguia predizer 41% de todos os casos de PE, mas quando subgrupos foram analisados, a taxa de predição foi de 69% para PE com restrição de crescimento fetal e 24% para PE com crescimento fetal normal¹⁷. Este achado pode ser explicado pelo fato de a alta impedância nas artérias uterinas refletir a placentação anormal, que tem um efeito deletério concomitante no crescimento fetal.

A presença de incisuras bilaterais nas ondas do Doppler também está associada com aumento de risco para PE^{17,41,42,46,47}. No entanto, para a mesma taxa de falso positivo, o IP médio de artérias uterinas está associado com melhor sensibilidade do que as incisuras⁴², tornando desnecessária sua incorporação ao rastreamento, apesar de nem todos os estudos concordarem com isso⁴⁷.

Em termos de saúde materna, um estudo de 491 mulheres submetidas a ecocardiografia transtorácica, no momento do rastreamento de PE no segundo trimestre, mostrou que mulheres com IP médio de artérias uterinas acima do percentil 90 (1,25 no referido estudo) tinham maior prevalência de defeitos cardíacos clinicamente significativos previamente não diagnosticados (4,4%) se comparadas com mulheres com IP médio normal (0,3%). Esta prevalência foi especialmente alta entre imigrantes⁴⁸.

Terceiro trimestre

Orientação técnica

- Apesar de o Doppler de artérias uterinas poder ser avaliado por via transvaginal, o método de exame mais comum no terceiro trimestre é por via transabdominal (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 4**).
- O percentil 95 para o IP médio de artérias uterinas obtido por via transabdominal é 1,17 com 30–34 semanas (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2+**).

Recomendações

- Atualmente não há estudos randomizados sobre o impacto do rastreamento para PE no terceiro trimestre nos desfechos maternos, fetais e neonatais; portanto sua implementação na prática de rotina não pode ser recomendada no momento (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- O IP médio de artérias uterinas deve ser usado para a predição de PE, caso ela seja oferecida no terceiro trimestre (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

O método padrão para avaliação Doppler das artérias uterinas no terceiro trimestre é a via transabdominal, similar ao do segundo trimestre^{24,41}. Em um grande estudo multicêntrico no Reino Unido, os percentis 90 e 95 para o IP médio de artérias uterinas entre 30+0 e 34+6 semanas foram 1,03 e 1,17, respectivamente⁴⁹. O IP médio de artérias uterinas acima do percentil 95 isoladamente (5% taxa de falso positivo) conseguiu predizer 54% dos casos de PE antes de 37 semanas e 14% das PE ≥ 37 semanas. As taxas correspondentes para IP médio acima do percentil 90 (10% taxa de falso positivo) foram 68% e 14%, respectivamente, ressaltando o desempenho fraco da Dopplerfluxometria isolada para a predição de PE a termo⁴⁹. O mesmo grupo avaliou a eficácia do rastreamento com 35–37 semanas e detectou que o Doppler de artérias uterinas isoladamente foi um preditor fraco de PE. Mesmo quando combinado com fatores maternos a taxa de detecção foi 26% para uma taxa de falso positivo de 5% e 37% para taxa de falso positivo de 10%⁵⁰.

Fluxo diastólico reverso foi esporadicamente relatado no terceiro trimestre e, em casos com insuficiência placentária, foi associado com desfecho adverso, tal como progressão para eclâmpsia ou óbito intrauterino^{51,52}.

Mudanças longitudinais nos índices Doppler

Orientação técnica

- Resistência aumentada nas artérias uterinas que persiste entre o primeiro e o segundo trimestres identifica as mulheres com risco mais alto para PE (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2++**).

Recomendação

- Uma vez que as estratégias preventivas (*e.g.* aspirina em baixa dose) para redução do risco de PE são eficazes se iniciadas no primeiro trimestre, elas devem ser iniciadas assim que possível em mulheres identificadas como sendo de alto risco, sem esperar para avaliar a evolução do Doppler no segundo trimestre (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Assim como as medidas transversais dos índices de Doppler, suas mudanças longitudinais foram estudadas para a predição de PE. Um estudo que examinou sequencialmente o Doppler de artérias uterinas com 11–14 e 19–22 semanas ($n = 870$) relatou que 73% dos casos com IP aumentado no primeiro trimestre tiveram normalização do fluxo até o segundo trimestre. Mulheres com IP aumentado em ambos primeiro e segundo trimestre tiveram o maior risco (37,5%) para desfecho gestacional adverso, como restrição de crescimento fetal ou doença hipertensiva. Por outro lado, mulheres com IP normal no primeiro trimestre tiveram probabilidade de 95% de medidas normais no segundo trimestre, e este foi o grupo com a menor incidência de desfecho adverso (5,3%)⁵³.

Outro índice testado foi a diferença no IP das artérias uterinas entre o segundo e o primeiro trimestre, ambos expressados em MoM para a idade gestacional correspondente. O aumento crescente nos MoM de artérias uterinas entre o primeiro e o segundo trimestre, refletindo transformação anormal das artérias espiraladas, pareceu ser o preditor mais preciso para PE precoce (AUC, 0,85) e pré-termo (AUC, 0,79)⁵⁴. Outro estudo com 104 mulheres com IP aumentado em artérias uterinas entre 20–22 semanas referiu que os achados anormais persistiam com 26–28 semanas em 59,6% dos casos. Mulheres com IP persistentemente aumentado tinham maior risco para PE (16% *vs* 1%), PIG (32% *vs* 1%) e admissão dos neonatos à UTI neonatal (26% *vs* 4%), se comparadas às mulheres em que o IP havia normalizado⁵⁵.

O problema com a avaliação sequencial do Doppler é que a janela de oportunidade para medidas preventivas (idade gestacional menor que 16 semanas) é perdida se a intervenção é adiada por causa da espera por uma ecografia subsequente.

Volume placentário

Recomendação

- Apesar de o volume placentário e índices de vascularização terem sido avaliados como preditores para PE, eles não podem ser recomendados com a finalidade de rastreamento por sua reprodutibilidade ser limitada, por requererem equipamento especial e por serem demorados (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Pouco tempo depois da introdução da ultrassonografia tridimensional, o volume placentário no primeiro trimestre foi testado como potencial preditor de PE. Em um dos estudos iniciais, o volume placentário com 12 semanas foi comparado com o Doppler de artérias uterinas com 22 semanas. Os desempenhos preditivos desses dois métodos foram, respectivamente: 20% e 28% para PE sem PIG; 31% e 46% para PE com PIG; 50% e 50% para PE precoce⁵⁶. Da mesma forma o volume placentário teve desempenho comparável ao do IP médio de artérias uterinas no primeiro trimestre para PE (56% *vs* 50%) e para PE com necessidade de parto antes de 32 semanas (67% *vs* 67%)⁵⁷. No entanto, estes achados não foram confirmados por outros estudos^{58,59}.

Índices tridimensionais de vascularização placentária também foram avaliados^{58–62}, no entanto eles podem ser afetados pela atenuação devido à profundidade e interfaces de tecido, uso de diferentes ajustes e falta de reprodutibilidade robusta (coeficientes de correlação intraclasse intra e inter observador, $< 0,48$ e $< 0,66$, respectivamente)⁶³, fatores que limitam sua aplicabilidade clínica.

Apesar de ter sido relatada boa reprodutibilidade para o cálculo do volume placentário^{64,65}, os valores normais variam consideravelmente (volume placentário médio no primeiro trimestre variou de 45 a 74mL^{59,61,64–66}). Adicionalmente, o cálculo de volume placentário é atualmente uma medida não automatizada, sujeita à variabilidade do operador e pode ser demorada, dependendo do número de quadros usados para a análise do volume⁶⁷.

ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO COMBINADO

Recomendações

- A combinação de fatores maternos, pressão arterial materna, Doppler de artérias uterinas e nível de PIGF com 11–13 semanas parece ser o modelo de rastreamento mais eficiente para a identificação das mulheres com risco aumentado para PE (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Em virtude da superioridade do rastreamento combinado, o uso de pontos de corte de Doppler como critério único de rastreamento deve ser evitado se o rastreamento combinado estiver disponível (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- A via transabdominal é preferida para calcular o risco individual da paciente no primeiro trimestre, uma vez que a maioria dos algoritmos de rastreamento foi desenvolvida usando esta abordagem (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Foram identificados fatores de risco maternos (história e perfis demográfico, cardiovascular e metabólico) e marcadores placentários (resistência das artérias uterinas e biomarcadores) para o desenvolvimento de PE. Portanto, a tendência atual em rastreamento envolve a combinação da presença ou ausência de múltiplos fatores de risco para calcular o risco personalizado e então adequar a conduta de acordo com o risco, de maneira semelhante ao rastreamento para aneuploidias¹¹. Em nível populacional, o rastreamento combinado tem como objetivo melhorar a sensibilidade do rastreamento com um único marcador e, ao mesmo tempo, reduzir a taxa de falso positivo.

O rastreamento combinado foi assunto de cerca de 400 artigos no PubMed até abril de 2018. Múltiplos estudos mostraram que as mulheres que desenvolvem PE têm, em média, maior pressão arterial⁶⁸, concentrações mais altas de *serum soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1)^{69,70} e alfafetoproteína (AFP)⁷¹, e concentrações mais baixas de proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A)⁷² e PIGF^{70,73}, além de resistência aumentada nas artérias uterinas⁷⁴, quando comparadas com as que não desenvolvem PE. Todos estes preditores tiveram melhor desempenho para PE precoce do que para a tardia^{9,70} e sua performance foi melhor quando avaliados mais tardiamente na gravidez, *i.e.* mais próximo do desenvolvimento da PE^{68–71,73–75}. Dados de quase 36.000 gestações únicas acompanhadas prospectivamente mostraram que, com taxa de falso positivo de 10%, fatores maternos usados isoladamente (incluindo idade, peso, etnia, história médica e reprodutiva e tabagismo) conseguiram prever 49% das PE <37 semanas. A adição de PIGF aumentou a taxa de detecção para 60% e o rastreamento combinado com características maternas, IP médio de artérias uterinas, pressão arterial média e PIGF entre 11–13 semanas foi capaz de prever 75% dos casos de PE <37 semanas e 47% dos casos de PE ≥37 semanas⁹. O mesmo protocolo foi usado no contexto do estudo ASPRE^{21,76}; neste estudo, o rastreamento combinado foi seguido por randomização para aspirina ou placebo nas pacientes com alto risco. Este algoritmo combinando características maternas, pressão arterial média, IP médio de artérias uterinas e PIGF, alcançou 100% de taxa de detecção para PE com início <32 semanas, 75% de detecção para PE com início <37 semanas e 43% de detecção para PE com início ≥37 semanas, para taxa de falso positivo de 10%. A fração fetal de DNA livre na circulação materna também está significativamente associada com fatores de risco maternos e fetais para PE e há relação significativa entre baixa fração fetal e aumento de risco para PE⁷⁷; no entanto seu impacto no rastreamento de primeiro trimestre ainda não foi avaliado em estudos prospectivos.

Um modelo de rastreamento no segundo trimestre similar ao do primeiro trimestre, utilizando IP médio de artérias uterinas, características maternas (incluindo IMC, etnia, história obstétrica prévia, tabagismo, tipo de concepção e história médica) e pressão arterial média pode detectar até 100% das mulheres que apresentarão PE precoce para uma taxa de falso positivo de 10%; a sensibilidade para PE tardia e hipertensão gestacional é de 56,4% e 54,1%, respectivamente⁷⁸.

No terceiro trimestre, uma combinação de características maternas e sFlt-1 pode prever 83% e 38% das PE antes e depois de 37 semanas, respectivamente, para uma taxa de falso positivo de 5%; os números para 10% de falsos positivos são 94% e 51%, respectivamente⁴⁹. O rastreamento prévio no primeiro e/ou segundo trimestres não aumenta a acurácia preditiva da triagem no terceiro trimestre⁷⁹. A origem étnica afeta a sensibilidade e taxa de falso positivo da predição no terceiro trimestre, ambos sendo mais altos em mulheres de origem afrocaribenha⁸⁰. Marcadores maternos e bioquímicos se tornam mais importantes na predição de PE na gestação avançada. Desta forma, entre muitos fatores em potencial, a pressão arterial média, PIGF e sFlt-1 foram aqueles associados com a predição de PE entre 30–34 semanas⁸¹ e 35–37 semanas⁸². Por outro lado, a adição do IP médio de artérias uterinas e de parâmetros cardiovasculares maternos não melhorou a predição de PE depois de 35–36 semanas⁸³. A razão sFlt-1/PIGF como marcador único consegue prever mais de 75% dos casos que irão desenvolver PE dentro das próximas 4 semanas, mas sua sensibilidade é significativamente mais alta com 31–34 do que com 35–37 semanas (taxa de falso positivo, 1,7% vs 9,6%)⁸⁴.

Uma preocupação frequente com o modelo de rastreamento combinado é que ele poderia ter desempenho diferente quando aplicado prospectivamente em populações diferentes daquela a partir da qual foi derivado⁸⁵. O desempenho do modelo combinado usado no estudo ASPRE (características maternas, pressão arterial média, IP médio de artérias uterinas, PIGF) foi praticamente idêntico quando aplicado com os dados usados para seu desenvolvimento e com a população do estudo clínico prospectivo em si^{9,76}. Na verdade, este modelo de rastreamento foi consideravelmente mais eficiente para a predição de PE precoce do que as políticas de rastreamento baseadas apenas na história recomendadas tanto pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) como pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA MATERNA

Recomendação

- Apesar de a avaliação hemodinâmica materna ter seu valor na predição de PE, ainda há poucos dados para respaldar sua implementação na prática clínica de rotina como teste único (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

A adaptação cardiovascular tem papel crucial nas mudanças hemodinâmicas observadas na gravidez normal. A falha nesta adaptação e possivelmente uma disfunção cardiovascular subclínica pré-gestacional foram associadas com o risco de desenvolvimento de PE⁸⁷⁻⁸⁹. Mulheres que desenvolvem PE têm fatores de risco pré gestacionais, com aumento da rigidez arterial e deficiência da função cardíaca no momento do diagnóstico clínico, assim como muitas semanas antes do início das manifestações clínicas da doença e muitos meses após a gravidez índice⁹⁰⁻¹⁰¹. As implicações cardiovasculares da PE parecem continuar a longo prazo, como foi demonstrado tanto pela frequência aumentada de disfunção sistólica biventricular¹⁰² e endotelial¹⁰³ subclínicas prolongadas, como pelo risco de morbidade cardiovascular aumentado posteriormente¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. A razão de risco (*hazard ratio*) para desenvolvimento de doença cardiovascular posteriormente pode chegar a 5,4 em mulheres que tiveram PE grave/eclâmpsia¹⁰⁵. Adicionalmente, mulheres que desenvolvem PE em gravidez subsequente, comparadas àquelas sem doença recorrente, tendem a ter parâmetros cardiovasculares alterados entre as gestações, o que pode atrapalhar sua adaptação normal na próxima gravidez¹⁰⁷.

O parâmetro hemodinâmico mais simples com valor estabelecido no contexto do rastreamento combinado é a pressão arterial média materna^{9,76,78,108}. Adicionalmente, a rigidez arterial pode ser estimada por ultrassonografia e este parâmetro difere significativamente entre mulheres com PE e com gravidez normal. Em uma revisão sistemática de 23 estudos avaliando rigidez arterial associada com doença hipertensiva da gestação⁹⁰, mulheres com PE apresentaram rigidez arterial elevada tanto durante como depois da gravidez, e em maior grau do que aquelas com hipertensão gestacional. Curiosamente, a PE mais grave foi associada com maior rigidez arterial⁹⁰. Tanto a análise da velocidade da onda de pulso como o índice de amplificação (*augmentation index*) também estão mais altos no estágio subclínico (tão cedo quanto 11 semanas) em mulheres que irão desenvolver PE^{91,92}. Estudos transversais e longitudinais demonstraram que os índices de rigidez arterial poderiam ser usados como teste de rastreamento tão precocemente como com 11 semanas de gestação para prever o desenvolvimento subsequente de PE precoce e tardia, especialmente quando combinados com outras variáveis maternas como pressão sistólica central^{91,92}.

Uma dilatação mediada por fluxo mais baixa foi encontrada tanto no primeiro como no segundo trimestres em mulheres de alto risco que posteriormente desenvolveram PE^{109,110}.

O débito cardíaco foi significativamente mais alto com 11-13 semanas em mulheres que posteriormente desenvolveram PE ou hipertensão gestacional comparado com mulheres que tiveram gestações descomplicadas⁹⁴. Quando combinado com outras variáveis maternas, a taxa de detecção foi de 43,4% para todos os tipos de PE, 52% para PE sem feto pequeno e 23,3% para hipertensão gestacional, com taxa de falso positivo de 10%⁹⁴. Mulheres que posteriormente desenvolvem PE têm evidência de remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo no meio da gestação⁹⁷.

Apesar de as características hemodinâmicas maternas serem marcadores de rastreamento promissores para PE, a abordagem combinada que associa características maternas e marcadores bioquímicos é necessária para se obter um modelo de predição clinicamente útil. Entretanto, como a avaliação hemodinâmica está sendo cada vez mais realizada em estudos sobre PE, é imperativo que dispositivos e técnicas relevantes sejam adequadamente utilizados na população de grávidas¹¹¹.

CONDUTA APÓS O RASTREAMENTO

Recomendação

- Há evidências convincentes de que aspirina em baixa dose reduz significativamente o risco de desenvolvimento de PE precoce, quando a administração começa no momento do rastreamento de primeiro trimestre (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**).

Primeiro trimestre

Atualmente o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG)¹¹², o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹¹³ e a Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC)¹¹⁴, entre outros, recomendam administrar aspirina em baixa dose, começando antes de 16 semanas, para mulheres com risco aumentado para insuficiência placentária.

A maioria dos estudos nos quais as recomendações atuais se baseiam classificam as mulheres como alto risco de acordo com história ou fatores médicos, ao invés de usar os métodos de rastreamento atuais (i.e., características maternas, Doppler e bioquímica). No estudo ASPRE, 1.776 mulheres com alto risco para PE

calculado pelo rastreamento combinado de primeiro trimestre foram randomizadas para receber aspirina (150 mg diariamente, na hora de dormir) ou placebo, de 11–14 semanas até 36 semanas de idade gestacional¹⁰. A dose de 150 mg foi escolhida de acordo com evidência de que uma proporção significativa (10–30%) das pacientes têm resistência à aspirina em doses mais baixas¹⁵, e dados *in vitro* mostraram que a dose ideal para melhorar a função trofoblástica é equivalente à dose de 150 mg *in vivo*¹⁶. A hora da administração foi baseada em dados que indicaram a presença de um efeito circadiano na resposta à aspirina, com eficácia ideal com a administração à noite, na hora de dormir¹⁷. O estudo ASPRE demonstrou que a aspirina reduziu o risco de PE antes de 37 semanas em 62% (de 4,3% para 1,6%). A aspirina também reduziu o risco de PE antes de 34 semanas em 82%, mas este efeito não atingiu significância estatística devido aos baixos números absolutos (0,4% vs 1,8%)¹⁰. O efeito benéfico da aspirina parece depender do grau de adesão ao tratamento, com a maior redução de risco observada em mulheres que fizeram uso correto em mais de 90% das tomadas¹⁸.

O rastreamento no primeiro trimestre e intervenção com aspirina parecem ser custo-eficazes, combinando a prevenção de uma proporção significativa de casos precoces com economia para o sistema de saúde¹⁹.

Segundo trimestre

A predição de PE no segundo trimestre parece ser pelo menos tão sensível^{70,78} quanto a predição no primeiro trimestre, mas seu valor é limitado pela falta de intervenções eficazes nesta idade gestacional. Enquanto a aspirina iniciada no primeiro trimestre parece reduzir o desenvolvimento de PE^{120,121}, a mesma intervenção parece ser ineficaz quando iniciada após 20 semanas¹²⁰. Apesar de ser muito tarde para prevenir o desenvolvimento da PE após a predição do segundo trimestre, a informação ainda pode ser útil para guiar o acompanhamento e conduta em uma gestação de alto risco^{122,123}. No entanto o impacto clínico do acompanhamento intensificado nesses casos ainda precisa ser determinado. Um estudo espanhol randomizou 11.667 mulheres que compareceram para a ultrassonografia de rotina no segundo trimestre em grupos com e sem realização de Doppler. Foi constatado que o Doppler identificou 60% das mulheres que depois desenvolveram PE, mas a intensificação na sua assistência não resultou em desfechos maternos ou perinatais melhores em curto prazo se comparados com os daquelas que não fizeram o Doppler no segundo trimestre¹²⁴.

Terceiro trimestre

O teste no terceiro trimestre consegue identificar a maioria das mulheres que desenvolverão PE nas semanas subsequentes^{90,125}. Ele foi descrito como parte de um esquema de avaliação de risco longitudinal com foco principal em detecção precoce, que envolve rastreamento detalhado no primeiro trimestre para estratificação de risco para todas as complicações obstétricas graves, e então rastreamento contingente baseado na reavaliação do risco em cada consulta^{125,126}. A validação e auditoria dessa estratégia é assunto de pesquisas em curso.

GESTAÇÃO MÚLTIPLA

Recomendações

- Se disponíveis, curvas de referência de Doppler específicas para gestações gemelares deveriam ser usadas devido à massa placentária aumentada na gestação gemelar, que resulta em menor resistência média nas artérias uterinas (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- O algoritmo de rastreamento combinado (características maternas, IP de artérias uterinas, pressão arterial média, PIGF) usado para gestações únicas também pode ser usado para gemelares e identifica mais de 95% das mulheres com gestações gemelares que desenvolverão PE. No entanto o examinador deve estar ciente de que isto é alcançado às custas de taxa de rastreamento positivo de 75% (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

A gestação gemelar é fator de risco para complicações obstétricas, incluindo PE¹²⁷. A massa placentária aumentada na gestação gemelar resulta em menor resistência média nas artérias uterinas se comparada à das gestações únicas da mesma idade gestacional^{128–131} e isso pode ser observado até mesmo no primeiro trimestre^{128,132}. Conseqüentemente, o uso de curvas de referência para gestações únicas, que têm valores mais altos do que as curvas de gemelares, pode resultar em menor sensibilidade do rastreamento Doppler. Um estudo comparando as duas abordagens relatou que curvas específicas para gemelar resultaram em sensibilidade de 36,4%, para taxa de falso positivo de 12%. Se os pontos de corte padrão para gestação única fossem usados, a sensibilidade seria de 18% para taxa de falso positivo de 1,7%¹³⁰.

Excluindo os casos com síndrome de transfusão feto-fetal, o IP médio de artérias uterinas no primeiro trimestre foi 46% mais alto em gestações gemelares que desenvolveram PE precoce e 22% mais altos naquelas que desenvolveram PE tardia, quando comparados com gestações gemelares não complicadas¹²⁸. Em estudo com gestações dicorônicas de 17 a 38 semanas, o percentil 95 do IP médio de artérias uterinas, medido por via transabdominal, foi 1,21 com 21 semanas, 1,16 com 22 semanas, 1,12 com 23 semanas e 1,09 com 24 semanas¹³³.

Usando a via transvaginal, o ponto de corte de 1,5 para o IP médio de artérias uterinas com 22–24 semanas teve sensibilidade de 33,3% para PE, para uma taxa de falso positivo de 3,3% (gêmeos monocoriônicos e dicoriônicos)¹²⁹.

A corionicidade teoricamente poderia ter impacto na extensão da adaptação hemodinâmica uterina, uma vez que gêmeos mono e dicoriônicos têm massa e arquitetura placentária diferentes. De fato, um modelo de análise de sobrevivência-tempo calculou que, para uma população de referência padronizada por características maternas, o risco de PE < 37 semanas de gestação é 8% para gêmeos dicoriônicos e 14% para monocoriônicos, se comparados com 0,6% para gestações de feto único¹²⁷. Um estudo no primeiro trimestre encontrou maior resistência nas artérias uterinas em gêmeos monocoriônicos em relação aos dicoriônicos. Na verdade, gestações monocoriônicas tiveram resistência nas uterinas semelhante à das gestações de feto único¹³².

Assim como nas gestações de feto único, o rastreamento combinado em gestações gemelares tem desempenho melhor do que cada um de seus componentes individualmente. Um estudo recente avaliou o rastreamento de primeiro trimestre com características maternas, IP de artérias uterinas, pressão arterial média, PAPP-A e PIGF e observou que as taxas de detecção de PE com necessidade de parto antes de 32 e 37 semanas foram 100% e 99%, respectivamente, às custas de uma taxa de rastreamento positivo de 75%. O uso de nomogramas específicos para gestação gemelar resultou apenas em um discreto aumento no desempenho do modelo¹³¹.

USO DA ULTRASSONOGRAFIA EM PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA ESTABELECIDADA

A deterioração do bem-estar fetal é uma das indicações para o parto na PE; portanto é necessária vigilância fetal rigorosa até o parto^{134,135}. A ultrassonografia é o alicerce fundamental da avaliação fetal. No entanto, até o momento não foram realizados estudos randomizados controlados e, portanto, a estratégia de vigilância ideal ainda precisa ser definida, bem como seu impacto nos desfechos. Os três componentes principais para avaliação fetal na prática clínica são: (1) ultrassonografia modo B, (2) Doppler e (3) monitoração da frequência cardíaca fetal (cardiotocografia)¹³⁶.

Recomendações

- Já que a deterioração do bem-estar fetal é uma indicação para o parto na PE, o bem-estar fetal deve ser avaliado regularmente nestas pacientes (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- O acompanhamento ecográfico em gestações afetadas por PE inclui a avaliação do crescimento fetal, perfil biofísico e Doppler fetal (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Como não foram realizados estudos controlados randomizados, os componentes, frequência e impacto da vigilância ultrassonográfica nas gestações afetadas por PE ainda não foram estabelecidos (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Exames de biometria fetal, líquido amniótico, IP de artérias uterinas, artéria umbilical (AU) e artéria cerebral média fetal (ACM) e índice cerebroplacentário (ICP), assim como visualização da placenta para excluir descolamento, devem ser considerados em mulheres com cefaleia, dor abdominal, sangramento vaginal e/ou redução de movimentos fetais (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Os mesmos exames devem ser considerados para mulheres internadas por PE ou suspeita de PE, assim como para aquelas com PE grave ou síndrome HELLP (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

PE frequentemente está associada com restrição de crescimento fetal e estes fetos tendem a nascer mais cedo e ter deterioração do bem-estar mais rápida do que a de fetos com restrição de crescimento de mães normotensas¹³⁷. Portanto a identificação e acompanhamento da restrição de crescimento fetal é de importância fundamental para a otimização dos desfechos perinatais na PE.

Ultrassonografia modo B

Biometria. A biometria fetal pode ser avaliada para identificar o feto PIG e prever os recém-nascidos PIG¹³⁸.

Índice de líquido amniótico. O líquido amniótico pode ser avaliado pelo índice de líquido amniótico (ILA) ou pelo maior bolsão vertical (MBV): MBV < 2 cm e/ou ILA < 5 cm são considerados pontos de corte para o diagnóstico de líquido amniótico reduzido ou oligoidramnia^{139,140}. Comparado com o ILA, a medida do MBV pode resultar em menos intervenções sem aumentar os desfechos perinatais adversos¹⁴¹.

Movimentos fetais. Devem ser observados como parte do perfil biofísico fetal, movimentos respiratórios fetais, movimentos do corpo e membros e tônus muscular (e.g. extensão e flexão de extremidade fetal ou abertura e fechamento de mão)¹⁴². Estes três componentes, mais a avaliação do volume de líquido amniótico e frequência cardíaca fetal (cardiotocografia), constituem o perfil biofísico fetal. Achados positivos para cada componente recebem o valor de 2, com a pontuação do perfil biofísico fetal (PBF) variando de 0 a 10. PBF ≥ 8 é considerado normal e compatível com bem-estar fetal. PBF de 6 é um resultado inconclusivo e o teste deve ser repetido.

PBF \leq 4 é um resultado suspeito de comprometimento fetal e é necessário considerar a interrupção da gestação (parto)^{143,144}. O perfil biofísico fetal é usado principalmente nos EUA, ao passo que na Europa a conduta é baseada no Doppler na maioria das vezes. Não há dados comparando custo-eficácia dos dois métodos.

Placenta. Visibilização da placenta pode ajudar a excluir sinais sugestivos de PE grave, como placenta espessada com ecogenicidade difusa (provavelmente por edema), placenta fina com vascularização reduzida^{145,146} ou áreas císticas sugestivas de infartos ou hematomas^{147,148}. Mulheres com PE têm risco aumentado de descolamento parcial ou total de placenta; portanto a avaliação da interface placenta-miometrio é importante^{149,150}. Achados ecográficos relacionados ao descolamento de placenta incluem hematoma retroplacentário (hiperecoico, isoeicoico, hipoicoico), hematoma pré-placentário/subamniótico, aumento da espessura e ecogenicidade placentária, coleção subcoriônica e marginal de sangue. No entanto a sensibilidade da ultrassonografia em diagnosticar descolamento prematuro de placenta é baixa e cerca de 50–75% desses casos podem não ser detectados na ecografia^{151,152}. Descolamento crônico, que pode ser visto como uma área anecoica retroplacentária na ultrassonografia, e oligoidramnia podem ocorrer em pacientes com PE¹⁵³.

Doppler

Os quatro territórios Doppler frequentemente examinados na avaliação materna e fetal são: (1) AU, (2) ACM fetal, (3) ducto venoso fetal e (4) artérias uterinas.

Resumindo, fluxo diastólico final ausente ou reverso na AU está fortemente associado a morbidade e mortalidade perinatais^{154,155}. O IP ACM <percentil 10 é um sinal de vasodilatação cerebral e está associado com cesariana de emergência por comprometimento do bem-estar fetal em fetos com restrição de crescimento^{156–158}. ICP < percentil 10 é considerado sinal de redistribuição hemodinâmica, pode ser observado antes mesmo de a AU estar alterada e é uma indicação para monitoramento fetal intensivo^{159–161}. A onda a reversa no ducto venoso é uma manifestação importante de deterioração cardíaca fetal e está associada com alto risco de mortalidade perinatal e morbidade neonatal grave^{162,163}. Os resultados do estudo TRUFFLE forneceram mais clareza no acompanhamento dos fetos com restrição de crescimento na PE, já que a maioria das participantes ou tinha PE no momento da entrada no estudo ou desenvolveu PE durante o acompanhamento. Foi identificado que o melhor desfecho de longo prazo em fetos com restrição de crescimento fetal e fluxo de AU alterado ocorre quando o parto é adiado até que a onda a do ducto venoso fique reversa, a não ser que se observe redução na variabilidade de curto prazo na cardiocotografia basal antes, o que constitui indicação de interrupção imediata da gestação^{137,164,165}. A resistência aumentada nas artérias uterinas indica transformação anormal das artérias espiraladas e não é útil como indicação de parto.

Protocolos para avaliação do Doppler fetal foram previamente publicados¹⁶; maiores detalhes sobre a avaliação Doppler estão além do escopo deste Protocolo.

Orientação técnica

- A administração de anti-hipertensivos não foi associada com alterações significativas nos índices de Doppler materno-fetais (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2+**).
- Corticoides pré-natais estão associados com redução transitória na resistência vascular na AU e ducto venoso (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2+**).
- Dados sobre os potenciais efeitos do sulfato de magnésio nos índices Doppler materno-fetais são inconclusivos (**NÍVEL DE EVIDÊNCIA: 2–**).

O uso de labetalol, nifedipina ou hidralazina não foi associado com alterações nas ondas de fluxo Doppler de artérias uterinas ou AU^{166–169}. No entanto, Grzesiak *et al.*¹⁷⁰ e Lima *et al.*¹⁷¹ relataram uma discreta redução no IP ACM após a administração de nifedipina, sem alteração em outros territórios vasculares. A metildopa também não tem efeito na resistência de artérias uterinas em pacientes com doença hipertensiva gestacional¹⁷². O efeito de corticoides pré-natais na circulação fetal foi extensamente documentado. Geralmente observam-se redução transitória na resistência vascular no IP AU e do ducto venoso. Fluxos diastólicos finais ausentes ou reversos normalmente melhoram após a administração de corticoides; este efeito geralmente dura 48–72 horas, mas pode durar mais em alguns fetos. Também houve relatos de uma discreta redução no IPACM; no entanto não foi relatado nenhum efeito dos corticoides no Doppler de artérias uterinas^{173–176}.

Não há consenso quanto ao efeito do sulfato de magnésio na hemodinâmica fetal. Alguns estudos observaram redução no IP ou IR de AU, artérias uterinas e ACM após a administração de sulfato de magnésio^{177–179}, mas outros não encontraram tal efeito¹⁸⁰.

PESQUISA FUTURA

Recomendação

- Estudos de Doppler precisam atender a critérios de qualidade, incluindo coleta de dados prospectiva, exames específicos para pesquisa e exames de pacientes consecutivas, ou seja, com recrutamento que não seja de conveniência.

(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C).

A Dopplerfluxometria dos vasos maternos e fetais tem sido utilizada há 20 anos, com impacto positivo significativo na saúde materno-fetal. No entanto tanto estudos Doppler antigos como novos podem ter sofrido vieses por diferentes motivos. Estudos mais antigos foram realizados usando equipamentos com menor resolução de imagem do que os usados agora e não é certo se os resultados seriam os mesmos se aparelhos com nova tecnologia tivessem sido utilizados. Estudos de Doppler mais recentes foram realizados quando o valor do Doppler já tinha sido estabelecido e isso pode ter resultado em dois tipos de vieses: viés de intenção de tratar, ou seja, os achados do Doppler podem ter afetado a conduta e, portanto, a história natural da doença; e viés de resposta esperada, em outras palavras, como a faixa de normalidade de medidas Doppler já estava disponível para os examinadores, eles podem subconscientemente ter ajustado suas medidas para adequá-las à faixa normal esperada, potencialmente enviesando qualquer estudo retrospectivo que utilize estes dados. Uma revisão sistemática recente¹⁸¹ demonstrou que a grande maioria dos estudos de Doppler têm limitações metodológicas e propôs um conjunto de critérios que devem ser aplicados em futuros estudos de alta qualidade. Estes critérios incluem, entre outros: coleta de dados prospectiva, exames específicos para pesquisa e exames de pacientes consecutivas (recrutamento que não seja de conveniência)¹⁸¹.

RESUMOS DAS RECOMENDAÇÕES

Informação relevante disponível para o examinador

- Examinadores envolvidos no rastreamento para PE devem ter conhecimentos atualizados sobre os principais fatores de risco para PE **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.

Rastreamento para pré-eclâmpsia usando ultrassonografia

Que índice Doppler usar

- O IP deve ser usado para a avaliação da resistência das artérias uterinas no contexto do rastreamento para PE **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B)**.

Primeiro trimestre

- O Doppler de artérias uterinas com 11+0 a 13+6 semanas pode ser realizado tanto por via transabdominal como transvaginal, de acordo com as preferências e recursos locais **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- Metodologia padronizada, como descrita neste protocolo, deve ser seguida na avaliação dos índices Doppler das artérias uterinas **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- IP médio de artérias uterinas deve ser o índice Doppler de escolha para o rastreamento no primeiro trimestre **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B)**.
- Uma vez que características maternas afetam o IP da artéria uterina, é preferível sua inclusão em um modelo de rastreamento multifatorial, sempre que possível, ao seu uso como teste único com pontos de corte absolutos. **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B)**.

Segundo trimestre

- Doppler de artérias uterinas na ultrassonografia no segundo trimestre pode ser realizado tanto por via transabdominal como transvaginal, de acordo com preferências e recursos locais **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- O IP médio de artérias uterinas deve ser usado para a predição de PE. Em caso de placenta unilateral, um IP aumentado unilateralmente não parece aumentar o risco para PE se o IP médio estiver dentro da faixa de normalidade **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B)**.

Terceiro trimestre

- Atualmente não há estudos randomizados sobre o impacto do rastreamento para PE no terceiro trimestre nos desfechos maternos, fetais e neonatais; portanto sua implementação na prática de rotina não pode ser recomendada no momento **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- O IP médio de artérias uterinas deve ser usado para a predição de PE, caso ela seja oferecida no terceiro trimestre **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B)**.

Mudanças longitudinais nos índices Doppler

- Uma vez que as estratégias preventivas (e.g. aspirina em baixa dose) para redução do risco de PE são eficazes se iniciadas no primeiro trimestre, elas devem ser iniciadas assim que possível em mulheres identificadas como sendo de alto risco, sem esperar para avaliar a evolução do Doppler no segundo trimestre (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Volume placentário

- Apesar de o volume placentário e índices de vascularização terem sido avaliados como preditores para PE, eles não podem ser recomendados com a finalidade de rastreamento por sua reprodutibilidade ser limitada, por requererem equipamento especial e por serem demorados (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Estratégias de rastreamento combinado

- A combinação de fatores maternos, pressão arterial materna, Doppler de artérias uterinas e nível de PIGF com 11–13 semanas parece ser o modelo de rastreamento mais eficiente para a identificação das mulheres com risco aumentado para PE (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Em virtude da superioridade do rastreamento combinado, o uso de pontos de corte de Doppler como critério único de rastreamento deve ser evitado se o rastreamento combinado estiver disponível (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- A via transabdominal é preferida para calcular o risco individual da paciente no primeiro trimestre, uma vez que a maioria dos algoritmos de rastreamento foi desenvolvida usando esta abordagem (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Avaliação hemodinâmica materna

- Apesar de a avaliação hemodinâmica materna ter seu valor na predição de PE, ainda há poucos dados para respaldar sua implementação na prática clínica de rotina como teste único (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Conduta após o rastreamento

- Há evidências convincentes de que aspirina em baixa dose reduz significativamente o risco para o desenvolvimento de PE precoce, quando a administração começa no momento do rastreamento de primeiro trimestre (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A**).

Gestação múltipla

- Se disponíveis, curvas de referência de Doppler específicas para gestações gemelares deveriam ser usadas devido à massa placentária aumentada na gestação gemelar, que resulta em menor resistência média nas artérias uterinas (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- O algoritmo de rastreamento combinado (características maternas, IP de artérias uterinas, pressão arterial média, PIGF) usado para gestações únicas também pode ser usado para gemelares e identifica mais de 95% das mulheres com gestações gemelares que desenvolverão PE. No entanto o examinador deve estar ciente de que isto é alcançado às custas de taxa de rastreamento positivo de 75% (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

Uso da ultrassonografia em pacientes com pré-eclâmpsia estabelecida

- Já que a deterioração do bem-estar fetal é uma indicação para o parto na PE, o bem-estar fetal deve ser avaliado regularmente nestas pacientes (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- O acompanhamento ecográfico em gestações afetadas por PE inclui a avaliação do crescimento fetal, perfil biofísico e Doppler fetal (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Como não foram realizados estudos controlados randomizados, os componentes, frequência e impacto da vigilância ultrassonográfica nas gestações afetadas por PE ainda não foram estabelecidos (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Exames de biometria fetal, líquido amniótico, IP de artérias uterinas, artéria umbilical (AU) e artéria cerebral média fetal (ACM) PI e índice cerebroplacentário (ICP), assim como visibilização da placenta para excluir descolamento, devem ser considerados em mulheres com cefaleia, dor abdominal, sangramento vaginal e/ou redução de movimentos fetais (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Os mesmos exames devem ser considerados para mulheres internadas por PE ou suspeita de PE, assim como para aquelas com PE grave ou síndrome HELLP (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Pesquisa futura

•Estudos sobre Doppler precisam atender a critérios de qualidade, incluindo coleta de dados prospectiva, exames específicos para pesquisa e exames de pacientes consecutivas (ou seja, recrutamento que não seja de conveniência)

(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C).

AUTORES DO PROTOCOLO

Este Protocolo foi produzido pela Força Tarefa ISUOG CSC para Pré-eclâmpsia.

A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

E. Hernandez-Andrade, Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

T. Ghi, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Italy

P. Glanc, Department of Radiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

W. P. Martins, SEMEAR Fertilidade, Reproductive Medicine and Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

A. O. Odibo, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

A. T. Papageorgiou, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Nuffield Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oxford, Women's Center, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

L. J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

CITAÇÃO

Este Protocolo deve ser citado como: "Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorgiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI:10.1002/uog.20105".

REFERÊNCIAS

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137.
2. Dolea C, AbouZahr C. *Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP)*. World Health Organization: Geneva, 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf
3. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/
4. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466–480.
5. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* 2014; 130: 703–714.
6. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117–128.
7. Llurba E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millan P, Garcia-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009:275613.

8. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**: 558.e1–14.
9. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 103.e1–12.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gzuraron S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; **377**: 613–622.
11. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 119–129.
12. World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>.
13. Public Health England. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>.
14. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 295–301.
15. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 580–585.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinge G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 233–239.
17. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 441–449.
18. Brodzki J, Lanne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Swensson D, Marsal K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; **87**: 154–162.
19. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 524–529.
20. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; **178**: 701–711.
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 492–495.
22. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 743–750.
23. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 52–59.
24. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 689–697.
25. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 583–586.
26. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 742–749.
27. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 478–479.
28. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 490–494.
29. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks’ gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 299–304.

30. Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 546–552.
31. Martins WP, Nastri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 479–480.
32. Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19116.
33. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011; **30**: 414–420.
34. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; **94**: 1192–1196.
35. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; **2014**: 297397.
36. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 142–148.
37. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 534–537.
38. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 674–681.
39. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; **35**: 357–362.
40. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 500–507.
41. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks’ gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96**: 559–564.
42. Papageorgiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; **112**: 703–709.
43. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 310–313.
44. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 128–132. 45. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; **153**: 143–147.
46. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 429–436.
47. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan SS. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; **29**: 1103–1115.
48. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Bhide A, Thilaganathan B. Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 310–316. 49. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 87.e1–17.
50. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 72–79.
51. Lau WL, Lam HS, Leung WC. Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 232–235.
52. Ekici E, Vicdan K, Dayan H, Danisman N, Gokmen O. Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; **66**: 79–82.
53. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 802–808.
54. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 180–184.

55. Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 577–581.
56. Hafner E, Metznerbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 652–657.
57. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **138**: 147–151.
58. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 367–371.
59. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011; **32**: 230–234.
60. Hafner E, Metznerbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta* 2010; **31**: 756–763.
61. Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn* 2015; **35**:1247–1254.
62. Demers S, Girard M, Roberge S, Tetu A, Giguere Y, Forest JC, Bujold E. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am J Perinatol* 2015; **32**:920–926.
63. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Junior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 200–206.
64. Burstein E, Sheiner E, HersHKovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks" gestation. *Am J Perinatol* 2009; **26**: 169–171.
65. Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; **201**: 156–160.
66. Aye CY, Stevenson GN, Impey L, Collins SL. Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2015; **41**: 734–740.
67. Martins WP, Ferriani RA, Ferreira AC, Spara P, Pinheiro Filho L, dos Reis RM, Filho FM. [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement – importance of the step rotation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; **28**: 38–43.
68. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks" gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 573–579.
69. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal sérum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks" gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 478–483.
70. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 324–331.
71. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal sérum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks" gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 466–471.
72. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; **28**: 7–10.
73. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal sérum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks" gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 472–477.
74. O" Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks" gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 565–572.
75. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal sérum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks" gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 762–767.
76. O" Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks" gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 751–755.
77. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.18993.
78. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 877–883.
79. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility

- index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 221–227.
80. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks" gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;**52**: 501–506.
81. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks" gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 194–202.
82. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks" gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 203–209.
83. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35–37 weeks" gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 61–66.
84. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PIGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks" gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**:209–212.
85. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 279–285.
86. O" Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks" gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 756–760.
87. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007; **335**: 978.
88. Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013; **3**: 140–145.
89. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; **32**: 849–856.
90. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; **30**: 17–33.
91. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks" gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 28–34.
92. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 197–204.
93. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; **52**: 873–880.
94. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008; **111**: 292–300.
95. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011;**58**: 709–715.
96. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; **57**: 85–93.
97. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; **120**: 496–504.
98. Stott D, Nzelu O, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 359–364.
99. Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 584–588.
100. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 110–115.
101. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 683–696.
102. Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonico A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 124–133.
103. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 196–204.
104. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; **335**: 974.
105. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; **156**: 918–930.

106. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; **28**: 1–19.
107. Ghossein-Doha C, Spaanderman ME, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LL. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 96–103.
108. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 497–502.
109. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003; **361**: 1511–1517.
110. NooriM, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; **122**: 478–487.
111. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 324–331.
112. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; **132**: e44–e52.
113. NICE. Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>.
114. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34**: 17–28.
115. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31**: 1022–1027.
116. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; **186**: 3217–3224.
117. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; **30**: 260–279.
118. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. Aspirin for evidencebased preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; **217**: 685.e1–5.
119. Ortved D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19076.
120. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; **116**: 402–414.
121. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by lowmolecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 548–553.
122. Litwinska M, Wright D, Efturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 367–372.
123. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 365–372.
124. Garcia B, Llurba E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, Fernandez M, Garcia-Hernandez JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 680–689.
125. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30–34 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 194–200.
126. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; **29**: 183–196.
127. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 88–92.
128. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 557–561.
129. Yu CK, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 535–540.
130. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, KrappM, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 541–545.

131. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 589–595.
132. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 956–960.
133. Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Lato K, Gembruch U, Berg C. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**:663–667.
134. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 1119–1125.
135. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 465.e1–6.
136. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 396–407.
137. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, Group T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 400–408.
138. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; **386**: 2089–2097.
139. Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv* 1993; **48**: 795–800.
140. Moise KJ, Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 2013; **37**: 370–374.
141. Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; **39**: 52–58.
142. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; **45**: 975–985.
143. Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 1207–1210.
144. Ullah N, Usman M, Khan AR. Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; **22**: 77–80.
145. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia– from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life* 2015;(8 Spec Issue): 62–65.
146. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by threedimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1616–1622.
147. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta* 2010; **31**: 1111–1115.
148. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Qureshi F, Ahn H, Jacques SM, Garcia M, Yeo L, Hassan SS. Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathological correlation. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 154–161.
149. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol* 2014; **38**: 131–132.
150. Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch* 2013; **67**: 339–341.
151. Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; **21**: 837–840.
152. Jha P, Melendres G, Bijan B, Ormsby E, Chu L, Li CS, McGahan J. Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; **42**:1062–1067.
153. Walker M, Whittle W, Keating S, Kingdom J. Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; **32**: 1056–1058.
154. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 566–572.
155. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (AREd flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; **79**: 43–46.
156. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 124.e1–6.
157. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 618–626.

158. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **284**: 307–311.
159. Piazzè J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; **91**: 233–237. 160. Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; **4**: 242. 161. Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; **120**: 44–50. 162. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, ParraCordero M, Deprest J, Gratacos E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; **32**: 116–122.
163. Baschat AA. Ducto venoso Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; **53**: 858–868.
164. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 2162–2172.
165. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van WassenaerLeemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C, Group T. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 285–290.
166. Baggio MR, Martins WP, Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Duarte G, Cavalli RC. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011; **37**: 53–58.
167. Erkinaro T, Haapsamo M, Kavasmaa T, Makikallio K, Acharya G, Rasanen J. Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; **166**: 18–22.
168. Ulubasoglu H, Ozmen Bayar U, Kaya C, Ungan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound* 2015; **43**: 322–326.
169. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 485–490.
170. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; **34**: 687–692. 171. Lima MM, Souza AS, Diniz C, Porto AM, Amorim MM, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 311–315.
172. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyl dopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 688–694.
173. Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 668–672.
174. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; **88**: 350–354.
175. Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob J Health Sci* 2015; **7**: 344–350. 176. Piazzè J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ducto venoso Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; **25**: 1179–1182.
177. Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; **29**: 123–134.
178. Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2008; **54**: 232–237.
179. Farshchian N, Rezavand N, Mohammadi S. Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J Clin Imaging Sci* 2012; **2**: 85. 180. Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; **115**: 21–25.
181. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20102.

APÊNDICE 1 Níveis de evidência e graus de recomendação usados nos Protocolos ISUOG

Classificação dos níveis de evidência

- 1++ Metanálises de alta qualidade, revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados ou estudos randomizados controlados com risco muito baixo de viés
- 1+ Metanálises bem realizadas, revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados ou estudos randomizados controlados com baixo risco de viés
- 1- Metanálises, revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados ou estudos randomizados controlados com alto risco de viés
- 2++ Revisões sistemáticas de alta qualidade de estudos caso-controle ou coorte ou estudos caso-controle ou coorte de alta qualidade com risco muito baixo de confundimento, viés ou chance (acaso) e probabilidade moderada de que a relação seja causal
- 2- Estudos caso-controle ou coorte com alto risco de confundimento, viés ou chance (acaso) e risco significativo de que a relação não seja causal
- 3 Estudos não-analíticos, e.g. relatos de caso, séries de casos
- 4 Opinião de especialistas

Graus de recomendação

- A Pelo menos uma metanálise, revisão sistemática ou estudo randomizado controlado classificado como 1++ e aplicável diretamente à população alvo; ou revisão sistemática de estudos randomizados controlados ou um conjunto de evidências consistindo principalmente de estudos classificados como 1+ aplicáveis diretamente à população alvo e demonstrando como um todo consistência nos resultados
 - B Conjunto de evidências incluindo estudos classificados como 2++ aplicáveis diretamente à população alvo e demonstrando como um todo consistência nos resultados; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 1++ ou 1+
 - C Conjunto de evidências incluindo estudos classificados como 2+ aplicáveis diretamente à população alvo e demonstrando como um todo consistência nos resultados; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 2++
 - D Evidência de nível 3 ou 4; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 2+
- Ponto de prática Melhor prática recomendada baseada na experiência clínica do Grupo de Desenvolvimento do Protocolo boa