

Rastreo de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre

Pre-eclampsia screening in the first trimester

Detección de preeclampsia en el primer trimestre

Recebido: 12/12/2022 | Revisado: 29/12/2022 | Aceitado: 05/01/2023 | Publicado: 07/01/2023

Rafaela Buchalla Bosco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-8793>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: rafa_b_bosco@hotmail.com

Danielle Cristine Belisário Scarpin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2531-0358>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: dani.scarpin@hotmail.com

Resumo

O presente estudo teve como objetivo discutir sobre o rastreo de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre de gestação. A pré-eclâmpsia é considerada uma das principais causas de morbimortalidade materna e fetal. Devido a isto, faz-se importante identificar gestantes em risco de desenvolver pré-eclâmpsia durante o primeiro trimestre da gravidez, permitindo assim uma intervenção terapêutica oportuna. Organizações profissionais, como o American College of Obstetricians and Gynecologists e o National Institute for Health and Care Excellence, propuseram a triagem para pré-eclâmpsia com base em fatores de risco materno. No entanto, poucos exames laboratoriais possuem alta especificidade e sensibilidade para identificar tal patologia precocemente. Vale ressaltar que o modelo de previsão do primeiro trimestre da Fetal Medicine Foundation, que consiste em uma combinação de fatores maternos e medições da pressão arterial média, índice de pulsatilidade da artéria uterina e fator de crescimento placentário sérico, passou por validação interna e externa bem-sucedida, tal teste de triagem apresenta-se superior ao método tradicional (apenas por fatores de risco maternos). Quando identificadas, as gestantes com alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia devem fazer o uso de aspirina de baixa dose iniciada antes das 16 semanas de gestação, assim como o uso de cálcio em gestantes com baixa ingestão visando a redução na taxa de pré-eclâmpsia pré-termo. Com isso, objetivando um desempenho ideal na triagem devem ser estabelecidos protocolos padronizados para medições de biomarcadores e avaliação regular da qualidade dos biomarcadores.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Primeiro trimestre da gravidez; Gravidez de alto risco.

Abstract

The present study aimed to discuss pre-eclampsia screening in the first trimester of pregnancy. Pre-eclampsia is considered one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Because of this, it is important to identify pregnant women at risk of developing preeclampsia during the first trimester of pregnancy, thus allowing for timely therapeutic intervention. Professional organizations such as the American College of Obstetricians and Gynecologists and the National Institute for Health and Care Excellence have proposed screening for preeclampsia based on maternal risk factors. However, few laboratory tests have high specificity and sensitivity to identify such pathology early. It is noteworthy that the Fetal Medicine Foundation's first trimester prediction model, which consists of a combination of maternal factors and measurements of mean arterial pressure, uterine artery pulsatility index, and serum placental growth factor, has undergone both internal and external validation as well. If successful, this screening test is superior to the traditional method (only for maternal risk factors). When identified, pregnant women at high risk of developing pre-eclampsia should use low-dose aspirin started before 16 weeks of gestation, as well as the use of calcium in pregnant women with low intake, aiming to reduce the rate of pre-eclampsia preterm. With that in mind, aiming at optimal screening performance, standardized protocols for measuring biomarkers and regularly assessing the quality of biomarkers should be established.

Keywords: Pre eclampsia; First trimester of pregnancy; High risk pregnancy.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo discutir el tamizaje de la preeclampsia en el primer trimestre del embarazo. La preeclampsia es considerada una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Por ello, es importante identificar a las gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia durante el primer trimestre del embarazo, lo que permitirá una intervención terapéutica oportuna. Organizaciones profesionales como el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención han propuesto la detección de la preeclampsia en función de los factores de riesgo maternos. Sin embargo, pocas pruebas de laboratorio tienen alta especificidad y sensibilidad para identificar tempranamente dicha patología. Cabe señalar que el modelo de

predicción del primer trimestre de la Fetal Medicine Foundation, que consiste en una combinación de factores maternos y mediciones de la presión arterial media, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina y el factor de crecimiento placentario en suero, también ha sido objeto de validación tanto interna como externa. exitosa, esta prueba de tamizaje es superior al método tradicional (solo para factores de riesgo maternos). Cuando se identifique, las mujeres embarazadas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia deben usar aspirina en dosis bajas iniciadas antes de las 16 semanas de gestación, así como el uso de calcio en mujeres embarazadas con baja ingesta, con el objetivo de reducir la tasa de preeclampsia pretérmino. . Con eso en mente, con el objetivo de lograr un rendimiento óptimo de detección, se deben establecer protocolos estandarizados para medir biomarcadores y evaluar periódicamente la calidad de los biomarcadores.

Palabras clave: Preeclampsia; Primer trimestre del embarazo; Embarazo de alto riesgo.

1. Introdução

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multisistêmico da gravidez marcado por um novo início de hipertensão com proteinúria significativa após 20 semanas de gestação (Cunningham, et al., 2009). Sendo classificada como uma desordem progressiva multissistêmica caracterizada pelo novo aparecimento de hipertensão e proteinúria, ou hipertensão e disfunção significativa do órgão terminal com ou sem proteinúria, na última metade da gravidez ou pós-parto (Duley, 2009). Este distúrbio afeta 2% a 8% das mulheres grávidas e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal (Chaemsaitong, et al., 2022).

A gênese da doença é estabelecida no início da gravidez e é caracterizada anatomicamente por remodelação anormal das artérias espirais maternas no local placentário. Uma crença de longa data da fisiopatologia subjacente da pré-eclâmpsia é um processo de 2 estágios em que fatores genéticos, fatores maternos e fatores imunológicos, causam disfunção endotelial generalizada, resultando nas manifestações clínicas de pré-eclâmpsia (Chaiworapongsa, et al., 2014). O estágio I geralmente ocorre no primeiro trimestre da gravidez e é considerado a fase subclínica. Este estágio cria uma janela de oportunidade para a previsão e prevenção da pré-eclâmpsia (Phipps, et al., 2019).

O diagnóstico pode ser realizado através da medição regular da pressão arterial no pré-natal de rotina visto que, todas as pessoas grávidas estão em risco de pré-eclâmpsia. E embora a pré-eclâmpsia não seja diagnosticada antes das 20 semanas de gestação, as medições iniciais estabelecem a pressão arterial basal da paciente. Além disso, a pressão arterial pode ser medida de forma fácil e precisa, não é prejudicial a saúde da paciente, e o reconhecimento e tratamento da pré-eclâmpsia podem reduzir a morbidade e mortalidade materna e perinatal (Henderson, et al., 2017).

Combinado a isto, o reconhecimento precoce de gravidez de alto risco também é um fator muito importante. Sendo que, as gestantes devem ser avaliadas no início da gravidez quanto a fatores de risco para pré-eclâmpsia, sendo eles: nuliparidade, pré-eclâmpsia em uma gravidez anterior, idade menor do que 18 anos ou maior do que 40 anos, história familiar de pré-eclâmpsia, hipertensão crônica, obesidade, doença renal crônica, doença autoimune, doença vascular, diabetes (gestacional ou mellitus), entre outros (Milne, et al., 2005). Assim, ao quantificar a probabilidade de pré-eclâmpsia os fatores de risco clínicos são mais fidedignos para estimar se a gestante é candidata a aumento da vigilância da gravidez (pré-natal de alto risco) e necessita de medidas profiláticas (Milne, et al., 2005)

Quando uma paciente é identificada como alto risco, além do pré-natal de rotina deve ser iniciado o uso de Aspirina de baixa dose (150 mg ao dia) até 36 semanas de gestação, visto que, tal medicação tem apresentado redução na taxa de pré-eclâmpsia prematura (Poon, et al., 2019), revisões sistemáticas identificaram que a suplementação de cálcio durante a gravidez reduz o risco de desenvolver pré-eclâmpsia, bem como morbidade materna grave e parto prematuro (Hofmeyr, et al., 2019). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda fortemente 1,5 a 2,0 g de cálcio elementar por dia a partir da vigésima semana de gestação (WHO, 2018). Além disso, devem ser realizadas as seguintes avaliações no início da gravidez: quantificação da pressão arterial de base, valores basais de contagem de plaquetas, creatinina e proteinúria e uma determinação

precisa da idade gestacional. Pois tais dados podem ser úteis mais tarde na gestação para distinguir a pré-eclâmpsia de distúrbios subjacentes associados a achados clínicos e laboratoriais semelhantes (Briceño-Pérez, et al., 2009).

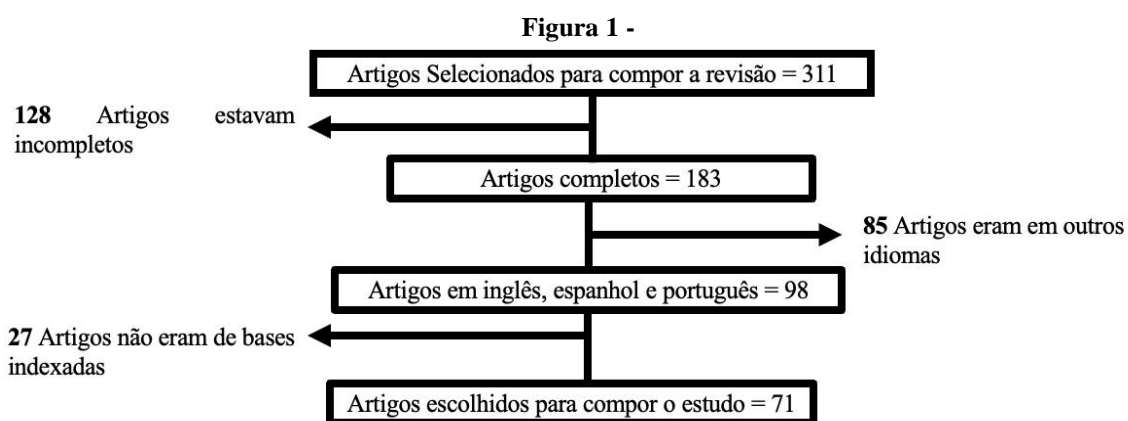
Além da avaliação dos fatores de risco, a detecção clínica precoce da doença é fundamental, sendo assim, todas as gestantes devem ser monitoradas quanto a evidências de pré-eclâmpsia em cada visita pré-natal. O diagnóstico precoce pode melhorar os resultados maternos e perinatais, garantindo o manejo adequado com uso de corticosteroides pré-natais para maturação pulmonar fetal quando necessário, tratamento de hipertensão grave quando identificado e sulfato de magnésio para prevenir convulsões e parto precoce (Conde-Agudelo, et al., 2004).

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão narrativa de literatura, no qual a metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica fundamentada em um método de síntese e evidência, cujo desenho foi baseado em recomendações científicas, adotando tal sequência de procedimentos: definição da problemática e proposta de revisão; preparação do texto base; definição da pesquisa (descritores e combinações) e identificação de origem textual e escopo (Koche, 2011).

A pergunta orientadora foi: “quais as formas de rastreio para pré eclampsia no primeiro trimestre de gestação?”. Os termos usados para pesquisar artigos foram selecionados da lista de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS), selecionando o seguinte: “Pré-eclâmpsia”, “Gravidez de alto risco”, “Primeiro trimestre da gravidez”. Organizamos a estratégia de pesquisa de diferentes maneiras, com o apoio de um bibliotecário, considerando as especificidades de cada banco de dados, usando operadores lógicos para a combinação dos termos usados na pesquisa das publicações.

As fontes foram os bancos de dados eletrônicos: *Medical Literature Library of Medicine*, *Scopus*, *Latin American and Caribbean Literature* e *Scientific Electronic Library*. Os critérios de seleção foram: artigo científico publicado em periódico indexado, escrito em português, espanhol ou inglês, artigo completo disponível para acesso eletrônico e artigos que responderam claramente à pergunta orientadora. Foram excluídos artigos que não contemplassem os três idiomas de escolha, artigos incompletos, teses, cartas ao editor e anais de eventos científicos. No total 71 artigos compuseram o *corpus analítico* desta revisão bibliográfica.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial e multissistêmica específica da gestação que é classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão associada à proteinúria manifestada em uma gestante previamente normotensa após a vigésima semana de gestação. Atualmente, a pré-eclâmpsia também é considerada quando o dano ao órgão alvo ocorre na

ausência de proteinúria (Peraçoli, et al., 2019). A patogênese da pré-eclâmpsia envolve fatores maternos e fetais/placentários. O desenvolvimento anormal da vasculatura placentário no início da gravidez é um evento-chave que resulta em subperfusão, hipóxia e isquemia placentária relativa, levando à liberação de fatores antiangiogênicos na circulação materna. Esses fatores alteram a função endotelial sistêmica materna e causam as manifestações clínicas da doença: hipertensão e disfunção, neurológica, hematológica, cardíaca, renal, pulmonar e hepática (Skjaeren, et al., 2002). A pré-eclâmpsia causa efeitos adversos maternos imediatos, incluindo comprometimento dos sistemas hepatorenal e de coagulação (Ackerman et al., 2019).

Em todo o mundo, 76.000 mulheres e 500.000 bebês morrem anualmente devido a este distúrbio (Kuklina, et al., 2009). Em países de baixa e média renda, a pré-eclâmpsia é prevalente e é uma das principais causas de mortes maternas. Na América Latina, incluindo o Brasil, os transtornos hipertensivos, principalmente pré-eclâmpsia, são responsáveis por 26% de todas as causas de mortes maternas (Kuklina, et al., 2009). Em uma revisão sistemática, 4,6% das gestações em todo o mundo foram complicadas pela pré-eclâmpsia (Abalos, et al., 2013). E a incidência vem aumentando, provavelmente relacionada a aumentos de nível populacional nos fatores de risco para a doença (Wallis, et al., 2008).

Dentre os fatores de risco, em uma meta-análise de estudos de coorte com um n maior do que mil pacientes, que avaliaram o risco de pré-eclâmpsia em relação a fatores de risco clínicos comuns em mulheres com menos de 16 semanas de gestação, a maior taxa de pré-eclâmpsia ocorreu em gestantes portadoras de síndrome antifosfolípídica. Subsequentes, os fatores de risco predominantes foram hipertensão crônica (16%), diabetes pré-existente (11%), obesidade (IMC pré-gravidez maior do que 30 kg/m²) (7,1%) e gravidez multifetal (6,4%) (Haugen, et al., 2014).

Com isso, somando-se aos fatores de risco históricos estudos preveem que aproximadamente 30% das pacientes desenvolverão pré-eclâmpsia. Assim, a combinação do uso de testes laboratoriais somados a exames de imagem torna-se importante para calcular o risco de um paciente desenvolver pré-eclâmpsia sendo uma área ativa de investigação (leslie, et al., 2011).

Porém, os modelos atuais de previsão de risco têm baixo valor preditivo positivo, preocupando muitas gestantes sobre um distúrbio que não desenvolverão e expondo-os a testes e intervenções que não os beneficiarão (ACOG, 2020). Uma razão para o baixo valor preditivo pode ser não levar em conta os fatores que minimizam o risco, como uma gravidez normotensa anterior. Outra razão pode envolver não distinguir entre pré-eclâmpsia de início precoce e pré-eclâmpsia de início tardio, que têm diferentes perfis de risco e taxas de recorrência (Allotey, et al., 2020).

Uma grande revisão sistemática de 92 estudos, incluindo mais de 25 milhões de gestações, foi realizada para avaliar a associação entre os fatores de risco clínicos identificados antes das 16 semanas de gestação e o risco de pré-eclâmpsia. Os fatores de risco mais notáveis para pré-eclâmpsia são: histórico de pré-eclâmpsia (risco relativo (RR), 8,4), nuliparidade (RR, 2,1), idade materna de >35 anos (RR, 1,2), doença renal crônica (RR, 1,8) e concepção por tecnologia reprodutiva assistida (RR, 1,8) (Bartsch, et al., 2016).

Os fatores de risco listados na introdução também se aplicam tanto à doença de início precoce quanto à doença de início tardio. A magnitude do risco depende do fator específico (Duckitt & Harrington, 2005). Bartsch, et al. (2016) apontam que uma história prévia de pré-eclâmpsia, hipertensão preexistente, diabetes pré-gestacional (preexistente), gestação multifetal, doença renal crônica e algumas doenças autoimunes (síndrome antifosfolípídica e lúpus sistêmicos) carregam o maior risco relativo.

Em relação ao quadro clínico, um terço das gestantes são assintomáticas e a grande parte das sintomáticas está em alto risco para a doença devido a obesidade, pré-eclâmpsia prévia, hipertensão crônica, gravidez multifetal, doença renal crônica ou diabetes pré-gestacional (Bartsch, et al., 2016). Aproximadamente 85% das gestantes acometidas por tal patologia apresentam hipertensão e proteinúria com idade gestacional acima de 34 semanas ou durante o trabalho de parto (Sibai, 1988), e 10% destas gestantes desenvolvem esses sinais e sintomas em 3 a 4 semanas de gestação (de início precoce), raramente com idade

gestacional de 20 a 22 semanas (Cunningham & Lindheimer, 1992). Em aproximadamente 5% dos casos de pré-eclâmpsia, os sinais e sintomas são reconhecidos pela primeira vez no pós-parto, normalmente dentro de 48 horas após o nascimento (Yancey, et al., 2011).

Cerca de 25% das gestantes com pré-eclâmpsia desenvolvem hipertensão grave associada a um ou mais dos seguintes sintomas inespecíficos: cefaleia persistente, escotoma, fotofobia, visão turva, cegueira temporária, dor abdominal, confusão, agitação, dispneia e ortopneia (Heyborne & Chis., 2000). Em casos raros, o diagnóstico de pré-eclâmpsia com características graves foi feito antes de 20 semanas depois que outros distúrbios com achados semelhantes foram excluídos. Esses distúrbios incluem nefrite lúpica, púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica-urêmica, assim como gravidez molar e síndrome antifosfolipídica. A maioria dos casos de pré-eclâmpsia que se apresenta antes das 20 semanas de gestação está associada a uma gravidez molar completa ou parcial ou à síndrome antifosfolipídica (Braun, et al., 2010).

A pré-eclâmpsia pode ser uma doença progressiva. Embora a maioria das pacientes desenvolva sinais da doença no final da gravidez com piora gradual até o nascimento, em aproximadamente 25% das pacientes, especialmente aquelas com pré-eclâmpsia de início precoce, a hipertensão torna-se grave e os sinais e sintomas de danos significativos ao órgão final tornam-se aparentes ao longo de um período de dias a semanas. É importante ressaltar que sequelas graves podem ocorrer em pacientes sem hipertensão grave. Dor torácica, dispneia e baixa contagem de plaquetas parecem ser particularmente preditivas de complicações fatais ou com risco de morte (von Dadelsze, et al., 2011). Se não for tratada ou em formas graves, podem ocorrer edema pulmonar materno, eclampsia, lesão cerebral e morte (Hitti, et al., 2018). Além disso, a pré-eclâmpsia está associada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e crônicas a longo prazo nas mães e em seus filhos a partir da gravidez afetada (Chaemsaihong, et al., 2022).

A resolução dos sinais e sintomas maternos da doença ocorre de forma variável no período pós-parto, com alguns sintomas desaparecendo em questão de horas. Normalmente, a mobilização do fluido do terceiro espaço e a diurese começa dentro de 48 horas após o trabalho de parto. A hipertensão pode piorar durante a primeira e a segunda semana pós-parto, mas se normaliza na maioria dos pacientes dentro de quatro semanas pós-parto (Podymow & August, 2010). Raramente, a hipertensão persiste além de três meses. A proteinúria geralmente começa a melhorar em poucos dias, no entanto, em pacientes com vários gramas de excreção de proteína, a resolução completa pode levar de semanas a meses (Berks, et al., 2009).

A Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez propôs subclassificar a pré-eclâmpsia de acordo com a idade gestacional no parto porque as evidências sugerem que a doença de início precoce e tardio tem diferentes vias fisiopatológica e etiológica (Tranquilli, et al., 2013).

Em relação ao diagnóstico precoce de pré-eclâmpsia, como a prevalência de pré-eclâmpsia na população obstétrica geral é relativamente baixa (1% a 7%), um teste necessita de sensibilidade e especificidade muito altas para prever ou excluir com precisão o desenvolvimento da doença (Chaemsaihong, et al., 2022). Revisões sistemáticas que avaliaram testes clinicamente disponíveis geralmente concluíram que esses testes não são suficientemente precisos para a triagem das gestantes e que a qualidade metodológica geral dos estudos disponíveis foi normalmente insuficiente (Henderson, et al., 2017). Assim, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomenda fazer um histórico médico detalhado e avaliar a pressão arterial para avaliar os riscos de um paciente para desenvolver pré-eclâmpsia (ACOG, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), propuseram a triagem para pré-eclâmpsia com base em fatores de risco maternos. Sendo que a presença de qualquer um dos seguintes fatores de alto risco: hipertensão crônica, doença hipertensiva na gravidez anterior, diabetes mellitus, doença renal crônica, ou doença autoimune ou mais de um fator de risco moderado: idade maior ou igual a 40 anos e IMC maior ou igual a 35 kg/m² já classificam a gestante como alto risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia, sendo necessário o início do tratamento com aspirina (Chaemsaihong, et al., 2022) e suplementação de cálcio (Woo, et al.,

2022). A ACOG emitiu o Relatório da Força-Tarefa de Hipertensão na Gravidez (2013) recomendando aspirina diária de baixa dose para mulheres com histórico de pré-eclâmpsia de início precoce e parto prematuro ou para mulheres com mais de 1 gravidez anterior complicada pela pré-eclâmpsia, visto que, a administração de aspirina em pacientes com menos de 16 semanas de gestação demonstrou redução na taxa de pré-eclâmpsia prematura em 65% dos casos (Chaemsaitong, et al., 2019). A baixa dose de cálcio é tão eficaz para a prevenção pré-eclâmpsia quanto a suplementação de cálcio em altas doses recomendada pela OMS. O cálcio deve ser reservado para mulheres com baixa ingestão de cálcio. O cálcio é uma abordagem complementar ao rastreio multifatorial precoce e ao uso de aspirina que previne 60% da pré-eclâmpsia prematura (Woo, et al., 2022).

Evidências recentes mostraram que a triagem de pré-eclâmpsia com base na abordagem NICE e ACOG apresentam ótimo desempenho, visto que a recomendação NICE atinge taxas de detecção de 41% e 34%, com uma taxa de falsos positivos de 10% para pré-eclâmpsia pré-termo precoce e taxas para 90% e 89% para pré-eclâmpsia pré-termo tardio e a termo, respectivamente (Chaemsaitong, et al., 2019). A maioria dos fatores de risco para pré-eclâmpsia não é modificável, mas evitar a obesidade pré-gravidez, o ganho excessivo de peso gestacional e a gravidez multifetal no ambiente de tratamento da infertilidade são exceções notáveis (Brunelli & Prefumo, 2015).

A utilidade de revisões sistemáticas de testes para previsão de pré-eclâmpsia foi limitada por inúmeros fatores, incluindo: variação nos critérios de inclusão e exclusão, que aumenta a heterogeneidade, variação na definição de pré-eclâmpsia, que introduz heterogeneidade na classificação da síndrome e variação nos critérios que definem o nível de risco (baixo ou alto) de um projeto ou conduta do estudo (Giguère, et al., 2010).

O maior estudo até o momento para o desenvolvimento do teste combinado do primeiro trimestre da Fetal Medicine Foundation (FMF) usando o modelo de risco concorrente foi relatado por Tan et al. (2018), o estudo incluiu dados de 3 estudos prospectivos de triagem de não intervenção relatados em 11 a 13 semanas de gestação em um total combinado de 61.174 mulheres grávidas mistas europeias, incluindo 1770 casos de pré-eclâmpsia (Roberts & Gammill, 2005). O melhor desempenho preditivo foi alcançado por uma combinação de fatores maternos com pressão arterial média, pulsatilidade da artéria uterina e fator de crescimento placentário (soro PIGF), também conhecido como teste triplo FMF, com taxas de detecção de 90%, 75% e 41% para muito precoce (com parto em <32 semanas), pré-eclâmpsia pré-termo e termo, respectivamente (Tan, et al., 2018). Tais achados corroboram com estudos prévios (O’Gorman, et al., 2017).

O último teste triplo FMF passou por validação e calibração internas bem-sucedidas. Os modelos de previsão FMF foram avaliados prospectivamente na Itália (Farina, et al., 2011), Austrália (Park, et al., 2013), América do Norte (Oliveira, et al., 2014), Brasil (Lobo, et al., 2019), Europa (Allen, et al., 2017), Holanda (Meertens, et al., 2019), e em populações asiáticas (Chaemsaitong, et al., 2019). Quase todos os estudos de validação relataram desempenho preditivo comparável correspondente aos estudos originais (Mosimann, et al., 2017).

Dados de modelos humanos e animais sugerem que a expressão aberrante de moduladores angiogênicos é importante na patogênese da lesão endotelial difusa e no aumento da permeabilidade capilar, que são as características fisiopatológicas da pré-eclâmpsia (Lam, et al., 2005). Os fatores angiogênicos de interesse incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), bem como duas proteínas antiangiogênicas, a endogлина solúvel (sEng) e a forma truncada do receptor VEGF tipo 1 de comprimento total (Flt-1), conhecido como tirosina quinase 1 (Chaiworapongsa, et al., 2005). O trofoblasto isquêmico, que é um achado característico na pré-eclâmpsia, aumenta a produção de proteínas antiangiogênicas (sEng, sFlt1) e reduz a produção de proteínas angiogênicas (VEGF, PIGF) (Chaiworapongsa, et al., 2010). Alterações nos níveis absolutos de VEGF, PIGF, sFlt-1 e sEng no sangue e na urina maternos precedem o início da pré-eclâmpsia clínica por muitas semanas ou até mesmo meses e se correlacionam com a gravidade da doença (Levine, et al., 2006). Estes se normalizam após o parto. Porém, os níveis sanguíneos e urinários desses fatores não foram comprovados

cl clinicamente como úteis para a previsão de pré-eclâmpsia quando a doença ainda não está pré-estabelecida (Robinson & Johnson, 2007).

A relação sFlt-1:PIGF pode ser o melhor teste para prever a pré-eclâmpsia e os resultados adversos na pré-eclâmpsia, mas não é altamente útil no início da gravidez. Em uma revisão sistemática avaliando a relação sFlt-1:PIGF no sangue para a previsão de pré-eclâmpsia, a sensibilidade agrupada foi de 80%, especificidade 92%, taxa de probabilidade positiva 10,5 (Lim, et al., 2021). No entanto, todos esses indivíduos tinham pelo menos 20 semanas de gestação. Os autores apontaram que os níveis desses marcadores em pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia não mudam significativamente até a segunda metade da gravidez e as principais mudanças ocorrem no terceiro trimestre (Lim, et al., 2021).

Em 2022, um grupo internacional de especialistas concluiu que o teste de proporção sFlt-1:PIGF poderia ser usado como uma ferramenta para previsão de curto prazo de pré-eclâmpsia e ajuda no diagnóstico em pacientes de alto risco ou entre pacientes com suspeita clínica de pré-eclâmpsia (Verlohren, et al., 2022). O soro PIGF apresenta características semelhantes para a previsão da pré-eclâmpsia. Em uma meta-análise de 40 estudos os valores preditivos foram mais altos para níveis de PIGF entre 80 e 120 pg/mL e o teste apresentou-se com sensibilidade de 78% e especificidade de 88%. Porém, é importante ressaltar que o teste teve o melhor desempenho a partir de 14 semanas de gestação e para previsão de pré-eclâmpsia de início precoce (Verlohren, et al., 2022).

O PIGF Urinário não apresentou um bom desempenho como teste de triagem no início da gravidez. Um estudo de caso-controle avaliou o PIGF de urina para prever pré-eclâmpsia usando amostras de urina armazenadas de participantes que haviam sido inscritos no estudo Calcium for Preeclampsia Prevention (Levine, et al., 1997), que incluiu indivíduos saudáveis com idade gestacional entre 13 e 21 semanas. As amostras foram analisadas e os níveis de PIGF urinário de base em 8 a 21 semanas de gestação não foram significativamente diferentes entre pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia e aquelas que permaneceram normotensas (Levine, et al., 2005).

Biomarcadores como o teste de analito sérico materno tem sido usado como previsão de risco para pré-eclâmpsia (Qin, et al., 2022). O analito sérico é um componente importante dos programas de triagem da síndrome de Down (Moufarrej, et al., 2022). No entanto, evidências recentes sugerem que concentrações anormais de analito materno anormal, bem como anormalidades nos níveis circulantes de DNA livre de células e micro-RNA, no primeiro e segundo trimestres também são preditivos de resultados adversos da gravidez, incluindo pré-eclâmpsia (Madala, et al., 2022).

Algumas meta-análises trazem a velocimetria doppler da artéria uterina como mecanismo utilizado para prever o risco de pré-eclâmpsia (Velauthar, et al., 2014). No entanto, muitos estudos desencorajam tal teste pois apresenta uma alta taxa de falsos positivos (Myatt, et al., 2012).

Alterações na resposta vascular formaram a base de vários testes de triagem para a detecção de gestantes em risco de pré-eclâmpsia. No entanto, o teste de desafio da angiotensina II (Gant, et al., 1973), teste de capotação (Gant, et al., 1974) e o teste de exercício isométrico (Baker & Johnson, 1994) não estão sendo usados clinicamente pois são caros, demorados e, não confiáveis. Da mesma forma, revisões sistemáticas concluíram que a medição do ácido úrico sérico não foi útil para prever o desenvolvimento de complicações em pacientes com pré-eclâmpsia (Thangaratnam, et al., 2006), embora possa ser útil para prever a duração do período de latência desde o diagnóstico até o parto (Urato, et al., 2012).

Vários investigadores usaram variáveis na análise de regressão logística para criar uma ferramenta para prever o risco de uma mulher desenvolver pré-eclâmpsia enquanto ela ainda está no início da gravidez (por exemplo, calculadora de risco de pré-eclâmpsia da Fetal Medicine Foundation). Em estudos de validação, a taxa de detecção do Fetal Medicine Foundation London e Fetal Medicine Barcelona combinados algoritmos de triagem do primeiro trimestre para previsão de pré-eclâmpsia pré-termo variaram de 75% a 92% a uma taxa positiva de 10% (Mosimann, et al., 2020). Em um dos conjuntos de dados de validação, 90% dos casos de pré-eclâmpsia foram previstos com uma idade gestacional menor do que 34 semanas e 75% dos

casos com idade gestacional menor do que 37 semanas. Idealmente, os pacientes identificados como de alto risco seriam incentivados a abordar quaisquer fatores de risco modificáveis e educados sobre os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia, para que notifiquem seu médico assim que ocorrerem manifestações clínicas, seguidas com visitas mais frequentes ao consultório (Mosimann, et al., 2020).

Com isso, na primeira visita pré-natal, é fundamental a triagem de fatores de risco tradicionais para pré-eclâmpsia (precoce ou tardia) para identificar pacientes com alto risco de desenvolver a doença e tratá-las com aspirina de baixa dose e suplementação de cálcio durante a gravidez visando reduzir esse risco. Nas visitas de pré-natal subsequentes a triagem para pré-eclâmpsia deve ser continuada medindo a pressão arterial a cada encontro (US Preventive Services Task Force, et al., 2017). O valor de qualquer teste laboratorial ou de imagem para triagem e intervenção subsequente não foi estabelecido. Embora seja costume testar a proteinúria em cada visita pré-natal, essa prática não foi rigorosamente avaliada e comprovada para melhorar os resultados (Henderson, et al., 2017). Em contraste, o teste de proteinúria deve ser realizado em cada visita em pacientes com hipertensão, pois a proteinúria muda o diagnóstico para pré-eclâmpsia. Uma vez estabelecido um diagnóstico de pré-eclâmpsia, o teste de proteinúria não é mais diagnóstico ou prognóstico útil (US Preventive Services Task Force, et al., 2017).

Conforme descrito acima, características maternas específicas e biomarcadores no sangue estão associados a um risco aumentado de pré-eclâmpsia. Tradicionalmente, cada fator de risco é tratado como um teste de triagem separado, e presume-se que um número maior de fatores de risco atraia um risco maior de desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

4. Conclusão

O método tradicional de triagem é baseado na verificação de fatores de risco materno, no entanto, este tem valor preditivo limitado e não pode ser considerado suficiente para prever a pré-eclâmpsia de forma eficaz. Assim, as diretrizes devem ser atualizadas para apresentarem evidências científicas recentes para o alvo de triagem de pré-eclâmpsia. Em casos de gestantes com fatores de risco significativos para pré-eclâmpsia a aspirina e o cálcio devem ser iniciados precocemente, e o acompanhamento no atendimento de pré-natal de alto risco deve ser seguido até o final da gestação

Referências

- Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D., & Say, L. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 170(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
- Ackerman, C. M., Platner, M. H., Spatz, E. S., Illuzzi, J. L., Xu, X., Campbell, K. H., Smith, G. N., Paidas, M. J., & Lipkind, H. S. (2019). Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(6), 582.e1–582.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.010>
- Allen, R. E., Zamora, J., Arroyo-Manzano, D., Velauthar, L., Allotey, J., Thangaratinam, S., & Aquilina, J. (2017). External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 217, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.031>
- Allotey, J., Snell, K. I., Smuk, M., Hooper, R., Chan, C. L., Ahmed, A., Chappell, L. C., von Dadelszen, P., Dodds, J., Green, M., Kenny, L., Khalil, A., Khan, K. S., Mol, B. W., Myers, J., Poston, L., Thilaganathan, B., Staff, A. C., Smith, G. C., Ganzevoort, W., ... Thangaratinam, S. (2020). Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 24(72), 1–252. <https://doi.org/10.3310/hta24720>
- Baker, P. N., & Johnson, I. R. (1994). The use of the hand-grip test for predicting pregnancy-induced hypertension. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 56(3), 169–172. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)90165-1](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)90165-1)
- Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., Ray, J. G., & High Risk of Pre-eclampsia Identification Group (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1753. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1753>
- Berks, D., Steegers, E. A. P., Molas, M., & Visser, W. (2009). Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, 114(6), 1307–1314. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c14e3e>

- Braun, T., Brauer, M., Fuchs, I., Czernik, C., Dudenhausen, J. W., Henrich, W., & Sarioglu, N. (2010). Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal diagnosis and therapy*, 27(4), 191–203. <https://doi.org/10.1159/000305096>
- Briceño-Pérez, C., Briceño-Sanabria, L., & Vigil-De Gracia, P. (2009). Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 28(2), 138–155. <https://doi.org/10.1080/10641950802022384>
- Brunelli, V. B., & Prefumo, F. (2015). Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 122(7), 904–914. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13334>
- Conde-Agudelo, A., Villar, J., & Lindheimer, M. (2004). World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, 104(6), 1367–1391. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000147599.47713.5d>
- Cunningham, F. G., & Lindheimer, M. D. (1992). Hypertension in pregnancy. *The New England journal of medicine*, 326(14), 927–932. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204023261405>
- Cunningham G.C., Roberts J.M. & Lindheimer M.D. (2009). The clinical spectrum of preeclampsia. Elsevier. San Diego, CA.
- Chaemsaitong, P., Pooh, R. K., Zheng, M., Ma, R., Chaiyasit, N., Tokunaka, M., Shaw, S. W., Seshadri, S., Choolani, M., Wataganara, T., Yeo, G. S. H., Wright, A., Leung, W. C., Sekizawa, A., Hu, Y., Naruse, K., Saito, S., Sahota, D., Leung, T. Y., & Poon, L. C. (2019). Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(6), 650.e1–650.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.041>
- Chaemsaitong, P., Sahota, D. S., & Poon, L. C. (2022). First trimester preeclampsia screening and prediction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2S), S1071–S1097.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
- Chaiworapongsa, T., Romero, R., Kim, Y. M., Kim, G. J., Kim, M. R., Espinoza, J., Bujold, E., Gonçalves, L., Gomez, R., Edwin, S., & Mazor, M. (2005). Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 17(1), 3–18. <https://doi.org/10.1080/14767050400028816>
- Chaiworapongsa, T., Romero, R., Tarca, A. L., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Mittal, P., Kim, S. K., Vaisbuch, E., Mazaki-Tovi, S., Erez, O., Dong, Z., Kim, C. J., Yeo, L., & Hassan, S. S. (2010). A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(6), 550.e1–550.e510. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.002>
- Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature reviews. Nephrology*, 10(8), 466–480. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.102>
- Duckitt, K., & Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7491), 565. <https://doi.org/10.1136/bmj.38380.674340.E0>
- Duley L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*, 33(3), 130–137. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
- Farina, A., Rapacchia, G., Freni Sterrantino, A., Pula, G., Morano, D., & Rizzo, N. (2011). Prospective evaluation of ultrasound and biochemical-based multivariable models for the prediction of late pre-eclampsia. *Prenatal diagnosis*, 31(12), 1147–1152. <https://doi.org/10.1002/pd.2849>
- Gant, N. F., Daley, G. L., Chand, S., Whalley, P. J., & MacDonald, P. C. (1973). A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *The Journal of clinical investigation*, 52(11), 2682–2689. <https://doi.org/10.1172/JCI107462>
- Gant, N. F., Chand, S., Worley, R. J., Whalley, P. J., Crosby, U. D., & MacDonald, P. C. (1974). A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 120(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90170-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90170-7)
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. (2020). *Obstetrics and gynecology*, 135(6), e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
- Giguère, Y., Charland, M., Bujold, E., Bernard, N., Grenier, S., Rousseau, F., Lafond, J., Légaré, F., & Forest, J. C. (2010). Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clinical chemistry*, 56(3), 361–375. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.134080>
- Haugen, M., Brantsæter, A. L., Winkvist, A., Lissner, L., Alexander, J., Oftedal, B., Magnus, P., & Meltzer, H. M. (2014). Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcome and postpartum weight retention: a prospective observational cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 201. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-201>
- Henderson, J. T., Thompson, J. H., Burda, B. U., & Cantor, A. (2017). Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 317(16), 1668–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18315>
- Heyborne, K. D., & Chism, D. M. (2000). Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination. A case report. *The Journal of reproductive medicine*, 45(4), 360–362.
- Hitti, J., Sienas, L., Walker, S., Benedetti, T. J., & Easterling, T. (2018). Contribution of hypertension to severe maternal morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(4), 405.e1–405.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.002>
- Hofmeyr, G. J., Manyame, S., Medley, N., & Williams, M. J. (2019). Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD011192. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011192.pub3>
- Koche, J.C. (2011). Fundamentos de metodologia científica. *Petrópolis: Vozes*. http://www.brunovivas.com/wp-content/uploads/sites/10/2018/07/K%C3%B6che-Jos%C3%A9-Carlos0D0AFundamentos-de-metodologia-cient%C3%ADfica-_teoria-da0D0Aci%C3%Aancia-e-inicia%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-pesquisa.pdf

- Kuklina, E. V., Ayala, C., & Callaghan, W. M. (2009). Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstetrics and gynecology*, 113(6), 1299–1306. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a45b25>
- Lam, C., Lim, K. H., & Karumanchi, S. A. (2005). Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 46(5), 1077–1085. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000187899.34379.b0>
- Leslie, K., Thilaganathan, B., & Papageorghiou, A. (2011). Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(3), 343–354. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.002>
- Levine, R. J., Hauth, J. C., Curet, L. B., Sibai, B. M., Catalano, P. M., Morris, C. D., DerSimonian, R., Esterlitz, J. R., Raymond, E. G., Bild, D. E., Clemens, J. D., & Cutler, J. A. (1997). Trial of calcium to prevent preeclampsia. *The New England journal of medicine*, 337(2), 69–76. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707103370201>
- Levine, R. J., Thadhani, R., Qian, C., Lam, C., Lim, K. H., Yu, K. F., Blink, A. L., Sachs, B. P., Epstein, F. H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. (2005). Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA*, 293(1), 77–85. <https://doi.org/10.1001/jama.293.1.77>
- Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P., Sibai, B. M., Epstein, F. H., Romero, R., Thadhani, R., Karumanchi, S. A., & CPEP Study Group (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *The New England journal of medicine*, 355(10), 992–1005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055352>
- Lim, S., Li, W., Kemper, J., Nguyen, A., Mol, B. W., & Reddy, M. (2021). Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, 137(1), 72–81. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004149>
- Lobo, G. A. R., Nowak, P. M., Panigassi, A. P., Lima, A. I. F., Araujo Júnior, E., Nardoza, L. M. M., & Pares, D. B. S. (2019). Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(2), 286–292. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378332>
- Madala, D., Maktabi, M. A., Sabbagh, R., Erfani, H., Moon, A., & Van den Veyver, I. B. (2022). Lower fetal fraction in clinical cell-free DNA screening results is associated with increased risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Prenatal diagnosis*, 42(10), 1253–1261. <https://doi.org/10.1002/pd.6221>
- Meertens, L. J. E., Scheepers, H. C. J., van Kuijk, S. M. J., Aardenburg, R., van Dooren, I. M. A., Langenveld, J., van Wijck, A. M., Zwaan, I., Spaanderman, M. E. A., & Smits, L. J. M. (2019). External Validation and Clinical Usefulness of First Trimester Prediction Models for the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort Study. *Fetal diagnosis and therapy*, 45(6), 381–393. <https://doi.org/10.1159/000490385>
- Myatt, L., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Spong, C. Y., Hauth, J. C., Varner, M. W., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Jr, Mercer, B. M., Grobman, W. A., Ramin, S. M., Carpenter, M. W., Samuels, P., Sciscione, A., Harper, M., Tolosa, J. E., Saade, G., Sorokin, Y., Anderson, G. D., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU) (2012). The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstetrics and gynecology*, 120(4), 815–822. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826af7fb>
- Milne, F., Redman, C., Walker, J., Baker, P., Bradley, J., Cooper, C., de Swiet, M., Fletcher, G., Jokinen, M., Murphy, D., Nelson-Piercy, C., Osgood, V., Robson, S., Shennan, A., Tuffnell, A., Twaddle, S., & Waugh, J. (2005). The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7491), 576–580. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7491.576>
- Mosimann, B., Pfiffner, C., Amylidi-Mohr, S., Risch, L., Surbek, D., & Raio, L. (2017). First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age - a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. *Swiss medical weekly*, 147, w14498. <https://doi.org/10.4414/smww.2017.14498>
- Mosimann, B., Amylidi-Mohr, S. K., Surbek, D., & Raio, L. (2020). FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA - A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertension in pregnancy*, 39(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1682009>
- Moufarrej, M. N., Vorperian, S. K., Wong, R. J., Campos, A. A., Quaintance, C. C., Sit, R. V., Tan, M., Detweiler, A. M., Mekonen, H., Neff, N. F., Baruch-Gravett, C., Litch, J. A., Druzin, M. L., Winn, V. D., Shaw, G. M., Stevenson, D. K., & Quake, S. R. (2022). Early prediction of preeclampsia in pregnancy with cell-free RNA. *Nature*, 602(7898), 689–694. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04410-z>
- Myatt, L., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Spong, C. Y., Hauth, J. C., Varner, M. W., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Jr, Mercer, B. M., Grobman, W. A., Ramin, S. M., Carpenter, M. W., Samuels, P., Sciscione, A., Harper, M., Tolosa, J. E., Saade, G., Sorokin, Y., Anderson, G. D., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU) (2012). The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstetrics and gynecology*, 120(4), 815–822. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826af7fb>
- Oliveira, N., Magder, L. S., Blitzer, M. G., & Baschat, A. A. (2014). First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 44(3), 279–285. <https://doi.org/10.1002/uog.13435>
- O'Gorman, N., Wright, D., Poon, L. C., Rolnik, D. L., Syngelaki, A., Wright, A., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Jani, J., Molina, F. S., de Paco Matallana, C., Papantoniou, N., Persico, N., Plasencia, W., Singh, M., & Nicolaides, K. H. (2017). Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 49(6), 751–755. <https://doi.org/10.1002/uog.17399>
- Park, F. J., Leung, C. H., Poon, L. C., Williams, P. F., Rothwell, S. J., & Hyett, J. A. (2013). Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 53(6), 532–539. <https://doi.org/10.1111/ajco.12126>
- Peraçoli, J. C., Borges, V. T. M., Ramos, J. G. L., Cavalli, R. C., Costa, S. H. A. M., Oliveira, L. G., Souza, F. L. P., Korkes, H. A., Brum, I. R., Costa, M. L., Corrêa Junior, M. D., Sass, N., Diniz, A. L. D., Prado, C. A. C., & Cunha Filho, E. V. D. (2019). Pre-eclampsia/Eclampsia. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. *Revista*

- brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia, 41(5), e1–e2. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702167>
- Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature reviews. Nephrology*, 15(5), 275–289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
- Podymow, T., & August, P. (2010). Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 29(3), 294–300. <https://doi.org/10.3109/10641950902777747>
- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., von Dadelszen, P., McIntyre, H. D., Kihara, A. B., Di Renzo, G. C., Romero, R., D'Alton, M., Berghella, V., Nicolaides, K. H., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 145 Suppl 1(Suppl 1), 1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
- Qin, S., Sun, N., Xu, L., Xu, Y., Tang, Q., Tan, L., Chen, A., Zhang, L., & Liu, S. (2022). The Value of Circulating microRNAs for Diagnosis and Prediction of Preeclampsia: a Meta-analysis and Systematic Review. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 29(11), 3078–3090. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00799-6>
- Roberts, J. M., & Gammill, H. S. (2005). Preeclampsia: recent insights. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 46(6), 1243–1249. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000188408.49896.c5>
- Robinson, C. J., & Johnson, D. D. (2007). Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(2), 174.e1–174.e1745. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.03.058>
- Sibai B. M. (1988). Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 159(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90482-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90482-6)
- Skjaerven, R., Wilcox, A. J., & Lie, R. T. (2002). The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*, 346(1), 33–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011379>
- Tan, M. Y., Syngelaki, A., Poon, L. C., Rolnik, D. L., O'Gorman, N., Delgado, J. L., Akolekar, R., Konstantinidou, L., Tsavdaridou, M., Galeva, S., Ajdacka, U., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Greco, E., Papaioannou, G., Wright, A., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2018). Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(2), 186–195. <https://doi.org/10.1002/uog.19112>
- Thangaratinam, S., Ismail, K. M., Sharp, S., Coomarasamy, A., Khan, K. S., & Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group (2006). Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 113(4), 369–378. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00908.x>
- Tranquilli, A. L., Brown, M. A., Zeeman, G. G., Dekker, G., & Sibai, B. M. (2013). The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy hypertension*, 3(1), 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.11.001>
- Urato, A. C., Bond, B., Craig, S. D., Norwitz, E. R., Paulus, J. K., & Strohsnitter, W. C. (2012). Admission uric acid levels and length of expectant management in preterm preeclampsia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 32(10), 757–762. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.187>
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Curry, S. J., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr, Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phillips, W. R., Phipps, M. G., Silverstein, M., Simon, M. A., & Tseng, C. W. (2017). Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 317(16), 1661–1667. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3439>
- Wallis, A. B., Saftlas, A. F., Hsia, J., & Atrash, H. K. (2008). Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *American journal of hypertension*, 21(5), 521–526. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.20>
- Woo Kinshella, M. L., Sarr, C., Sandhu, A., Bone, J. N., Vidler, M., Moore, S. E., Elango, R., Cormick, G., Belizan, J. M., Hofmeyr, G. J., Magee, L. A., von Dadelszen, P., & PRECISE Network (2022). Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 129(11), 1833–1843. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17222>
- World Health Organization. WHO. (2018). recommendation: calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Geneva, Switzerland: WHO.
- Velauthar, L., Plana, M. N., Kalidindi, M., Zamora, J., Thilaganathan, B., Illanes, S. E., Khan, K. S., Aquilina, J., & Thangaratinam, S. (2014). First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 43(5), 500–507. <https://doi.org/10.1002/uog.13275>
- Verlohren, S., Brennecke, S. P., Galindo, A., Karumanchi, S. A., Mirkovic, L. B., Schlembach, D., Stepan, H., Vatish, M., Zeisler, H., & Rana, S. (2022). Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy hypertension*, 27, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>
- von Dadelszen, P., Payne, B., Li, J., Ansermino, J. M., Broughton Pipkin, F., Côté, A. M., Douglas, M. J., Gruslin, A., Hutcheon, J. A., Joseph, K. S., Kyle, P. M., Lee, T., Loughna, P., Menzies, J. M., Merialdi, M., Millman, A. L., Moore, M. P., Moutquin, J. M., Ouellet, A. B., Smith, G. N., ... PIERS Study Group (2011). Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet (London, England)*, 377(9761), 219–227. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61351-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61351-7)
- Yancey, L. M., Withers, E., Bakes, K., & Abbott, J. (2011). Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *The Journal of emergency medicine*, 40(4), 380–384. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.02.056>