

## FEBRASGO POSITION STATEMENT

# Predição e prevenção da pré-eclâmpsia

Número 1 – Janeiro 2023

A Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia em GO da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

### Pontos-chave

- A pré-eclâmpsia (PE) é importante causa de mortalidade materna e perinatal no mundo, respondendo por 10% a 15% das mortes maternas diretas, sendo que 99% dessas mortes acontecem nos países de menor renda.
- A PE é definida como pressão arterial sistólica de  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica de  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões, medidas com quatro horas de intervalo em mulheres previamente normotensas, e é acompanhada por uma ou mais das seguintes condições de início recente após 20 semanas de gestação: (1) proteinúria, (2) evidência de outra disfunção orgânica materna ou (3) disfunção uteroplacentária.
- A PE é classificada em: (1) PE precoce (parto  $< 34+0$  semanas de gestação); (2) PE pré-termo (parto  $< 37+0$  semanas de gestação); (3) PE de início tardio (parto  $\geq 34+0$  semanas de gestação); (4) PE a termo (parto  $\geq 37+0$  semanas de gestação).
- No Brasil, a incidência de PE varia de 1,5% a 7%, a de PE pré-termo é de 2% e a de eclâmpsia é de 0,6%. No entanto, é provável que essas estatísticas estejam subestimadas e que variem de acordo com a região estudada.
- As estratégias de rastreamento para PE variam segundo os parâmetros empregados, o risco pré-teste, a estratificação do resultado e a idade gestacional em que o rastreamento é realizado. Contudo, há um consenso na literatura de que nenhum teste de triagem por parâmetro único demonstrou ajustar o risco materno preexistente de PE com especificidade e sensibilidade suficientes para o uso clínico.

### Recomendações

- Recomenda-se o rastreamento de todas as gestantes para identificar aquelas com risco aumentado de PE para que possam receber as medidas preventivas e a maior vigilância materno-fetal durante a gestação.
- As melhores estratégias para o rastreio da PE envolvem vários parâmetros em combinação a partir de um algoritmo de cálculo de risco. A decisão sobre quais parâmetros maternos e fetais devem ser incluídos depende da disponibilidade de recursos nos diferentes cenários.
- A melhor estratégia de cálculo de risco para a PE usa a combinação de fatores maternos, pressão arterial média, índice de pulsatilidade média das artérias uterinas, proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) ou fator de crescimento placentário (PIGF) no soro materno entre 11 e 14 semanas, usando o modelo de risco concorrente desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation*.
- A partir de um corte de risco de 1 em 100 para PE, a taxa de rastreio positivo foi de 10%, e as taxas de detecção de PE pré-termo e a termo ficaram em aproximadamente 69% e 40%, respectivamente. Dessa forma, essas pacientes devem ser classificadas como de alto risco para PE.
- Pacientes com alto risco para PE, ou seja, risco  $\geq 1:100$  entre 11-14 semanas, devem iniciar o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em dose  $\geq 100$  mg, idealmente de 150 mg. O uso deve ser iniciado antes de 16 semanas e mantido até 36 semanas.

### Contexto clínico

A pré-eclâmpsia (PE) é uma importante causa de mortalidade materna e perinatal no mundo todo, sendo responsável por 10% a 15% das mortes maternas diretas. Contudo, 99% dessas mortes acontecem nos países de menor renda. <sup>(1)</sup> Uma revisão sistemática de Abalos *et al.*, em 2013, <sup>(2)</sup> demonstrou incidência variando de 1,2% a 4,2% para PE e de 0,1% a 2,7% para eclâmpsia; as taxas mais elevadas foram

identificadas em regiões de menor desenvolvimento socioeconômico. No Brasil, a incidência de PE varia de 1,5% a 7%, <sup>(2,3)</sup> a de PE pré-termo é de 2% <sup>(3)</sup> e a de eclâmpsia é de 0,6%. <sup>(2)</sup> No entanto, é provável que essas estatísticas estejam subestimadas e que ainda variem de acordo com a região estudada.

A patogênese da PE permanece desconhecida, e a teoria mais aceita sugere um processo em dois estágios. No

primeiro estágio, haveria a invasão superficial do trofoblasto resultando em remodelamento inadequado das artérias espiraladas, o que levaria ao segundo estágio, que envolve a resposta materna à disfunção endotelial e desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, resultando nas características clínicas dessa condição.<sup>(4-6)</sup> Embora a placenta desempenhe um papel essencial no desenvolvimento da PE, evidências sugerem que o sistema cardiovascular materno contribui significativamente para o distúrbio.<sup>(7)</sup>

De acordo com a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), a PE é definida como pressão arterial sistólica de  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica de  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões, medidas com quatro horas de intervalo em mulheres previamente normotensas, e é acompanhada por uma ou mais das seguintes condições de início recente após 20 semanas de gestação: (1) proteinúria, (2) evidência de outra disfunção orgânica materna ou (3) disfunção uteroplacentária. No que se refere à classificação, a PE ainda pode ser subclassificada em: (1) PE precoce (com parto  $< 34+0$  semanas de gestação); (2) PE pré-termo (com parto  $< 37+0$  semanas de gestação); (3) PE de início tardio (com parto  $\geq 34+0$  semanas de gestação); (4) PE a termo (com parto  $\geq 37+0$  semanas de gestação).<sup>(8)</sup> A capacidade dos testes de rastreio e a conduta e a mortalidade materna e perinatal vão variar segundo essa classificação. É importante identificar mulheres com risco aumentado de PE para que possam receber medidas preventivas e maior vigilância materna e fetal durante a gestação.<sup>(6)</sup>

### Quais são os parâmetros e as estratégias para a predição da pré-eclâmpsia?

As estratégias de rastreamento para PE descritas na literatura variam segundo os parâmetros empregados, o risco pré-teste, a estratificação do resultado e a idade gestacional em que o rastreamento é realizado. Contudo, há um consenso na literatura de que nenhum teste de triagem por parâmetro único demonstrou ajustar o risco materno preexistente de PE com especificidade e sensibilidade suficientes para o uso clínico. Dessa forma, assim como na triagem de aneuploidias, as melhores estratégias de rastreio para PE envolvem vários parâmetros em combinação.<sup>(9)</sup> A seguir, descreveremos os principais fatores utilizados nesses algoritmos isoladamente e em associação.

### Características maternas

O uso de informações dos antecedentes patológicos maternos e do histórico gestacional na avaliação para o risco de PE apresenta desempenho razoável. Contudo, ainda é proposto em algumas diretrizes nacionais. As diretrizes para rastreio da PE do *Institute for Health Care and Clinical Excellence* (NICE) foram investigadas em um estudo prospectivo,<sup>(10)</sup> sendo descrita a possibilidade de uma taxa de detecção de 90% para PE pré-termo e de 89% para a doença a termo, às custas de uma taxa de falso-positivos de 64,1%. Os autores demonstram que esses mesmos fatores, quando

combinados em um algoritmo derivado da análise multivariada, produzem uma taxa de detecção de 37% para a PE de início precoce e de 28,9% para a PE de início tardio, para uma taxa de falso-positivos de 5%. As limitações do uso de fatores maternos isolados para prever PE em primigestas foram bem ilustradas pelo estudo prospectivo multicêntrico SCOPE, no qual foi desenvolvido um algoritmo que detectou 37% de PE para uma taxa de 10% de falso-positivos e 61% para uma taxa de 25% de falso-positivos.<sup>(11)</sup>

### Biomarcadores

Uma ampla gama de biomarcadores potenciais para PE foi identificada na circulação materna, refletindo a complexa patogênese dessa condição.<sup>(12)</sup> No entanto, nenhum biomarcador demonstrou valor preditivo suficiente para ser de utilidade clínica se utilizado isoladamente.<sup>(13)</sup> Em vez disso, eles parecem ser mais valiosos em combinação com outros parâmetros.

### Pressão arterial média

A pressão arterial média (PAM) é calculada dividindo a soma da pressão arterial sistólica com o dobro da pressão arterial diastólica dividida por três. Estudo prospectivo com 5.590 mulheres com gestações únicas identificou que uma combinação de fatores de risco maternos e PAM medida entre 11 e 14 semanas de gestação foi mais preditiva de PE do que seu uso isoladamente.<sup>(14)</sup> Nesse estudo, a combinação de história materna e PAM identificou 62,5% dos casos de PE com falso-positivo de 10%. A combinação entre esses dois fatores é atualmente a base de praticamente todas as estratégias de rastreio de PE.

### Dopplervelocimetria das artérias uterinas

A placentação anormal que caracteriza a PE está associada a um aumento da resistência na circulação uteroplacentária. A partir dessa premissa, a análise da dopplervelocimetria das artérias uterinas na avaliação de risco para PE tem sido extensivamente estudada, inicialmente no segundo trimestre e posteriormente no início da gravidez. A evidência à dopplervelocimetria dessa resistência inclui uma avaliação qualitativa e quantitativa do fluxo. Na avaliação qualitativa, observa-se uma incisura protodiastólica na onda de velocidade de fluxo. A avaliação quantitativa demonstra o aumento no índice de pulsatilidade (IP) desse vaso.<sup>(15)</sup> Os algoritmos de cálculo de risco atuais se utilizam preferencialmente da avaliação quantitativa em virtude de o valor do IP ser uma variável contínua, medida de forma objetiva.<sup>(16)</sup>

A capacidade de predição de PE utilizando a dopplervelocimetria das artérias uterinas é bem limitada, e o desempenho desse parâmetro é melhor no segundo trimestre e na identificação de PE de início precoce. A sensibilidade do Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre na predição de PE foi de 26% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 24-29) e a especificidade foi de 91% (IC de 95%: 91-91), em metanálise envolvendo 11 estudos.<sup>(17)</sup> Estudos têm sugerido que o Doppler da artéria uterina pode ser mais preditivo se

realizado de forma sequencial no primeiro e no segundo trimestre.<sup>(18)</sup> No entanto, tal abordagem impediria o início oportunamente precoce da profilaxia.

### Marcadores bioquímicos

Diversos marcadores bioquímicos foram descritos na predição de PE, mas apenas dois (fator de crescimento placentário [PIGF] e proteína plasmática A associada à gravidez [PAPP-A]) demonstraram algum poder discriminatório e têm sido utilizados. O PIGF é uma glicoproteína dimérica glicosilada secretada pelas células trofoblásticas e faz parte da família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) angiogênico. Esse biomarcador isolado tem uma taxa de detecção de 55% e 33% para a identificação de PE de início precoce e tardio, respectivamente, com taxa de falso-positivos de 10%.<sup>(19)</sup> A PAPP-A é uma proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina da metaloproteinase secretada pelo sincitiotrofoblasto que desempenha um papel importante no crescimento e desenvolvimento placentário. A concentração materna de PAPP-A inferior ao percentil 5 está associada ao risco de desenvolver PE, apresentando taxa de detecção de 16%, com taxa de falso-positivos de 8%.<sup>(20)</sup>

### Testes multiparamétricos

Uma revisão sistemática avaliando modelos de rastreio da PE indicou que entre os 16 modelos que foram validados em quatro estudos, apenas cinco (quatro modelos de primeiro trimestre e um modelo do segundo trimestre) foram considerados com características discriminatórias aceitáveis do ponto de vista estatístico.<sup>(21)</sup> Usando um algoritmo a partir de regressão logística multivariada, uma combinação de fatores maternos, PAM, IP da artéria uterina, PAPP-A e PIGF, no soro materno entre 11 e 13 semanas de gestação, permitiu a detecção das taxas de 93% e 36% para a predição de PE de início precoce e tardio, respectivamente, com falso-positivos de 5%.<sup>(22,23)</sup> O maior estudo até hoje sobre o desenvolvimento do teste combinado do primeiro trimestre usando o risco concorrente modelo foi relatado por Tan *et al.*<sup>(24)</sup> Nesse estudo, a partir de um corte de risco de 1 em 100 para PE em mulheres brancas, a taxa de rastreio positivo foi de 10% e as taxas de detecção de PE pré-termo e a termo foram de 69% e 40%, respectivamente.

### Validação dos modelos na população brasileira

Os modelos de predição da *Fetal Medicine Foundation* (FMF) foram prospectivamente avaliados em vários países, com resultados semelhantes, inclusive no Brasil,<sup>(25)</sup> sendo recentemente cancelados pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) no rastreio da PE.<sup>(26)</sup> Estudo realizado no Brasil utilizando o modelo da FMF a partir das características maternas e da PAM demonstrou uma taxa de detecção de 67% dos casos de PE pré-termo, com taxa de falso-positivos de 10%, valor preditivo positivo de 17% e valor preditivo negativo de 99%.<sup>(3)</sup> É importante que

o rastreio seja realizado universalmente, utilizando sempre um modelo de cálculo de risco, mas os parâmetros utilizados vão depender da disponibilidade em cada serviço.

### Prevenção da pré-eclâmpsia

#### Quais intervenções reduzem o risco de pré-eclâmpsia?

- Ácido acetilsalicílico (AAS): O *Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention* (ASPREE) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que identificou pacientes com alto risco de PE em 11-14 semanas de gestação, usando o teste de triagem combinado da FMF; em seguida, comparou-se AAS (150 mg por dia na hora de dormir) com placebo naquelas definidas como de alto risco, de 11-14 semanas até 36 semanas de gestação. Esse estudo de referência mostrou uma redução significativa de 62% para PE pré-termo. Não houve redução na incidência de PE a termo, mas isso pode ser devido a um atraso no início da doença, resultando em um desvio da distribuição para a direita.<sup>(27)</sup>
- Exercício físico: Exercícios de intensidade moderada (suficientes para aumentar a frequência cardíaca e permitir falar, mas não cantar), quando realizados por pelo menos 140 minutos por semana, podem reduzir o risco de PE. Revisão sistemática envolvendo 3.322 mulheres mostrou que o exercício reduziu o risco de PE em 41% delas, sem efeitos fetais adversos.<sup>(28)</sup>
- Indução do parto: Estudo investigando 6.106 mulheres nulíparas de baixo risco mostrou que a indução do parto entre 39 e 39 semanas e 4 dias de gestação reduziu os riscos de hipertensão gestacional e de PE, quando comparada à conduta expectante.<sup>(29)</sup>
- Heparina de baixo peso molecular (HBPM): Não há recomendação para o uso de HBPM na prevenção de PE.<sup>(30,31)</sup> Somente a *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* (SOGC) discute a heparina como opção em mulheres com histórico de complicações placentárias.<sup>(32)</sup> A indicação de HBPM deve ser restrita a mulheres com outras comorbidades que necessitem de anticoagulação na gravidez, como a síndrome antifosfolípide. No entanto, um possível efeito benéfico da combinação de baixas doses de AAS e HBPM na prevenção da PE nesse grupo de alto risco não está claro.<sup>(33)</sup>
- Suplementação de cálcio: A evidência para a suplementação geral de cálcio para todas as mulheres na prevenção de distúrbios hipertensivos é conflitante. Em uma metanálise de 2014, uma suplementação diária de cálcio  $\geq 1$  g na segunda metade da gravidez mostrou redução significativa de 55% para PE, principalmente para mulheres sob dieta de baixa ingestão (13 ensaios, 15.730 mulheres: risco relativo (RR): 0,45; IC de 95%: 0,31-0,65; I<sub>2</sub> = 70%).<sup>(34)</sup>

#### Quando o AAS é indicado para a prevenção da pré-eclâmpsia?

Usando o algoritmo de triagem combinado da FMF, o estudo ASPREE propôs um corte de risco de 1:100 para definir o

grupo de alto risco, o que levou a uma taxa de detecção de 77% para uma taxa de rastreio positivo de 11%.<sup>(27)</sup>

### O uso de AAS é seguro na gravidez?

O uso de AAS durante a gravidez parece seguro tanto para a mãe quanto para o feto. O tratamento com AAS não mostrou aumento do risco de malformações congênitas e não teve nenhum efeito negativo no desenvolvimento fetal, nem nas complicações hemorrágicas no período neonatal.<sup>(35-37)</sup> Apesar dos efeitos colaterais, como sangramento vaginal de pequena monta e sintomas gastrointestinais, que ocorrem em aproximadamente 10%, não há evidência de aumento do risco de sangramento materno maior ou associação com descolamento prematuro da placenta.<sup>(27)</sup> Preocupações com o fechamento prematuro do ducto arterial fetal nunca foram confirmadas. No entanto, há falta de dados sobre possíveis efeitos colaterais e resultados a longo prazo quando o AAS é prescrito em larga escala para pacientes de baixo risco.<sup>(27)</sup>

### Quando iniciar o AAS para as pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia?

A maioria dos ensaios usando AAS para prevenir complicações placentárias iniciou o tratamento em 12 semanas de gestação ou após esse período. Há agora evidências convincentes de que a redução mais forte da PE prematura é alcançada com o início da terapia antes de 16 semanas de gestação.<sup>(38)</sup> No entanto, a incidência de PE ainda pode ser influenciada positivamente quando o AAS é iniciado apenas após 16 semanas de gestação e, dado o seu perfil de segurança, mulheres de alto risco que se apresentam ao pré-natal após 16 semanas de gestação ainda podem se beneficiar da profilaxia. É importante notar que esse aspecto tem sido discutido de forma controversa na literatura, e o efeito profilático máximo parece ocorrer quando o AAS é iniciado precocemente.<sup>(39)</sup>

### Qual é a dose ideal de AAS para prevenir pré-eclâmpsia?

As doses diárias de AAS mais comumente avaliadas variam entre 60 e 162 mg. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a dose ideal é  $\geq 100$  mg por dia.<sup>(38,40)</sup> Parece também que existe um claro efeito dose-dependente. Em um estudo publicado por Caron *et al.*,<sup>(41)</sup> na dosagem diária de 81 mg, 121 mg e 162 mg, 30%, 10% e 5% dos indivíduos foram classificados como não respondedores, respectivamente. Portanto, doses abaixo de 100 mg devem ser evitadas,<sup>(27)</sup> embora comparações diretas de diferentes regimes de dose em estudos randomizados não estejam disponíveis. No Brasil, o AAS na dose de 100 mg é amplamente disponível e de baixo custo, sendo assim, uma opção interessante é o uso de um comprimido e meio de AAS na prevenção da PE em nosso meio. É importante ressaltar a necessidade de descartar a porção residual do comprimido, pois seu uso no dia seguinte não possui respaldo na literatura.

### Quando as pacientes devem parar de tomar AAS?

A maioria dos ensaios clínicos randomizados e metanálises não encontrou um aumento significativo nas complicações hemorrágicas maiores e, na ausência de outros anticoagulantes, o bloqueio do neuroeixo não é contraindicado.<sup>(27,42)</sup> O estudo ASPRE interrompeu o uso do AAS com 36 semanas de gestação, mas o tratamento até o parto é considerado seguro. Não há estudos avaliando se a interrupção da profilaxia em idade gestacional mais precoce teria eficácia semelhante.

### O que fazer com pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia que relatam alergia conhecida ao AAS?

Em pacientes com reação alérgica urticariforme conhecida ao AAS ou outras contraindicações, como distúrbios hemorrágicos ou asma grave, o AAS não deve ser usado. Pacientes com alto risco para a PE que não podem tomar AAS podem se beneficiar da suplementação de cálcio ou HBPM em casos específicos, e essas intervenções devem ser consideradas caso a caso após aconselhamento adequado e avaliação de riscos e benefícios.

### Considerações finais

A PE é uma condição que resulta em alta morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo, impactando de forma mais grave os países em desenvolvimento como o Brasil. Considerando a disponibilidade de ferramentas eficientes de rastreio precoce e de profilaxia de baixo custo, recomendamos: (1) rastreio universal da PE no primeiro trimestre a partir de um modelo de cálculo de risco; (2) uso do AAS em dose  $\geq 100$  mg para a profilaxia de PE nas pacientes com rastreamento de alto risco.

### Referências

1. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
2. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
3. Rocha RS, Alves JA, Moura SB, Araujo Júnior E, Martins WP, Vasconcelos CT, et al. Comparison of three algorithms for prediction preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:113-7. doi: 10.1016/j.preghy.2017.07.146
4. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-4. doi: 10.1126/science.1111726
5. Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-80. doi: 10.1038/nrneph.2014.102
6. Magee LA, Nicolaidis KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1817-32. doi: 10.1056/NEJMra2109523
7. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):714-7. doi: 10.1002/uog.19081
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
9. Cuckle HS. First trimester pre-eclampsia screening: why delay implementation? *BJOG.* 2018;125(4):450. doi: 10.1111/1471-0528.15021
10. Chaemsathong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):650.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.041

11. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*. 2011;342:d1875. doi: 10.1136/bmj.d1875
12. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia—a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70
13. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):293-308. doi: 10.1002/pd.2475
14. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008;51:1027-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646
15. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983;1(8326 Pt 1):675-7. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91970-0
16. Lees C. First-trimester screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction: a test seeking both a treatment and an optimal timing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:647-9. doi: 10.1002/uog.7686
17. Velauthar L, Zamora J, Aquilina J, Khan KS, Thangaratinam S. Prediction of pre-eclampsia using first trimester uterine artery Doppler: a meta analysis of 43 122 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(Suppl 1):49.
18. 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(2):180-4. doi: 10.1002/pd.2930
19. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(6):732-9. doi: 10.1002/uog.624
20. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017;37(3):253-65. doi: 10.1002/pd.5001
21. 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(3):279-85. doi: 10.1002/uog.13435
22. Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11e13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010;30(3):216-23. doi: 10.1002/pd.2440
23. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53(5):812-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
24. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-95. doi: 10.1002/uog.19112
25. Lobo GA, Nowak PM, Panigassi AP, Lima AI, Araujo Júnior E, Nardoza LM, et al. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2019;32(2):286-92. doi: 10.1080/14767058.2017.1378332
26. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1:1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802
27. Rolnik D, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559
28. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(21):1367-75. doi: 10.1136/bjsports-2018-099355
29. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita AT, Silver RM, Mallett G, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*. 2018;379(6):513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1800566
30. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
31. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c2207. doi: 10.1136/bmj.c2207
32. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-41. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30588-0
33. Ruffatti A, Favaro M, Calligaro A, Zambon A, Del Ross T. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):347-58. doi: 10.1080/1744666X.2019.1565995
34. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub4
35. Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*. 1985;325(8433):840-2. doi: 10.1016/S0140-6736(85)92207-x
36. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
37. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*. 1994;343(8898):619-29. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92633-6
38. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561
39. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks’ gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-28.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016
40. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, et al. 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(12):3217-24. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010
41. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, et al. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(11):1022-7. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34346-8
42. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0

**Fernando Maia Peixoto-Filho** 

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

**Fabricao da Silva Costa** 

Maternal Fetal Medicine Unit, Gold Coast University Hospital, Southport, Queensland, Austrália

**Sergio Kobayashi** 

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Patricia El Beitune** 

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

**Adriana Gualda Garrido** 

Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

**Anselmo Verlangieri Carmo** 

Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil

**Guilherme de Castro Rezende** 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Heron Werner Junior** 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Joffre Amin Junior** 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Jorge Roberto Di Tommaso Leão** 

Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

**Luciano Marcondes Machado Nardozza** 

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Luiz Eduardo Machado** 

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

**Manoel Alfredo Curvelo Sarno** 

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

**Pedro Pires Ferreira Neto** 

Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

**Eduardo Becker Júnior** 

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

**Conflitos de interesse:** nada a declarar.

**Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia em GO da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)**

Presidente:

Eduardo Becker Júnior

Vice-presidente:

Heron Werner Júnior

Membros:

Adriana Gualda Garrido

Anselmo Verlangieri Carmo

Fabricao da Silva Costa

Fernando Maia Peixoto Filho

Guilherme de Castro Rezende

Joffre Amin Junior

Jorge Roberto Di Tommaso Leao

Luciano Marcondes Machado Nardozza

Luiz Eduardo Machado

Manoel Alfredo Curvelo Sarno

Patricia El Beitune

Pedro Pires Ferreira Neto

Sergio Kobayashi