

## First trimester prediction of pre-eclampsia in low risk pregnancies: determining the cut-off in a portuguese group

### Predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre em gravidezes de baixo risco: determinação do *cut-off* numa amostra da população portuguesa

Natacha Oliveira\*, Bruno Carrilho\*, Ana Carocha\*, Ana Teresa Martins\*\*,  
Álvaro Cohen\*\*, Isabel Martins\*\*, Jader Cruz\*\*, Ana Campos\*\*  
Centro Hospitalar Lisboa Central – Maternidade Dr. Alfredo da Costa

#### Abstract

**Objective:** We aimed to identify the cut-off for risk of pre-eclampsia (PE) in Portuguese population by applying the first trimester prediction model from *Fetal Medicine Foundation* (FMF) in a prospective enrolled cohort of low risk pregnant women.

**Population and methods:** A prospective cohort of low risk singleton pregnancies underwent routine first-trimester screening from 2011 through 2013. Maternal characteristics, blood pressure, uterine artery Doppler, levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin were evaluated. The prediction of PE in first trimester was calculated through software Astraia, the outcome obtained from medical records and the cutoff value was subsequently calculated.

**Results:** Of the 273 enrolled patients, 7 (2.6%) developed PE. In first trimester women who developed PE presented higher uterine arteries resistance, represented by higher values of lowest and mean uterine pulsatility index,  $p < 0.005$ . There was no statistical significance among the remaining maternal characteristics, body mass index, blood pressure and PAPP-A. Using the FMF first trimester PE algorithm, an ideal cut-off of 0.045 (1/22) would correctly detect 71% women who developed PE for a 12% false positive rate and a likelihood ratio of 12.98 (area under the curve: 0.69; confidence interval 95%: 0.39-0.99). By applying the reported cutoff to our cohort, we would obtain 71.4% true positives, 88.3% true negatives, 11.4% false positives and 28.6% false negatives.

**Conclusion:** By applying a first trimester PE prediction model to low risk pregnancies derived from a Portuguese population, a significant proportion of patients would have been predicted as high risk. New larger studies are required to confirm the present findings.

**Keywords:** Pre-eclampsia; First trimester; Algorithm; Screening.

#### INTRODUCTION

A pré-eclâmpsia afeta 2% das gravidezes e constitui uma causa *major* de morbidade e mortalidade materno-fetal<sup>1</sup>. Apesar da sua baixa incidência, o facto de contribuir em 15% para a incidência de parto pré-termo e em 9%-42%<sup>2</sup> para a mortalidade materna jus-

tifica a necessidade de estratificação precoce do risco de desenvolvimento subsequente. A aplicação de algoritmos preditivos de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre permite a identificação de grupos de risco, a instituição atempada de medidas profiláticas e a individualização da vigilância obstétrica.

Nos últimos anos, vários modelos preditivos de pré-eclâmpsia foram desenvolvidos no sentido de determinar desde o primeiro trimestre quais as mulheres em risco de desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia<sup>3-14</sup>. A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial, razão pela qual os algoritmos que incluem múltiplas va-

\*Interno de Ginecologia Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central

\*\*Especialista em Ginecologia Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central

riáveis demonstraram melhor *performance* na identificação de grupos de risco<sup>3-14</sup>. A história materna isoladamente associa-se a uma taxa de deteção de 30%; quando associada a parâmetros biofísicos (incluindo pressão arterial média e estudo *doppler* das artérias uterinas) e bioquímicos a taxa de deteção aumenta significativamente para os 46,7-100% para pré-eclâmpsia precoce (<34 semanas) e 29,4-71,1% posteriormente a esta idade gestacional<sup>3-14</sup>. No entanto, um estudo previamente publicado demonstrou que a maioria dos algoritmos para predição de pré-eclâmpsia apresentam uma pior *performance* comparativamente ao estudo original, quando aplicados numa população com diferentes características<sup>15</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a *performance* do algoritmo da *Fetal Medicine Foundation* para predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre em grávidas de baixo risco, numa amostra da população portuguesa e determinar qual o *cut-off* ideal para estratificação de risco de pré-eclâmpsia.

## MÉTODOS

O presente estudo é um estudo prospetivo observacional, desenvolvido entre abril de 2011 e junho de 2013. Mulheres com gravidezes únicas de baixo risco com idades gestacionais compreendidas entre 11<sup>+0</sup> e 13<sup>+6</sup> semanas submetidas a rastreio combinado do primeiro trimestre, provenientes dos Centros de Saúde da área de referência da instituição, foram incluídas no estudo, após obtenção de consentimento informado. O presente estudo foi aprovado pela comissão de ética da instituição onde se realizou.

Um questionário foi aplicado presencialmente por dois investigadores treinados. Os dados avaliados foram: idade, altura, peso, raça, hábitos tabágicos, tipo de conceção (espontânea, procriação medicamente assistida), antecedentes pessoais (hipertensão arterial crónica, diabetes mellitus, doença renal crónica, trombofilia, síndrome de anticorpo anti-fosfolípido), medicação realizada (aspirina, anti-hipertensores), passado obstétrico (número de gravidezes anteriores, complicações hipertensivas, idade gestacional do diagnóstico da complicação, idade gestacional no parto, peso do recém-nascido) e antecedentes familiares (hipertensão arterial crónica em familiares 1º grau, história de pré-eclâmpsia na mãe ou irmã). O índice de massa corporal foi calculado com base na altura e peso referidos pela grávida. A pressão arterial (PA) foi avaliada

com recurso a um dispositivo automático, com a grávida na posição sentada após 5 minutos de repouso, com os membros superiores ao nível do coração e utilizada uma braçadeira de acordo com a circunferência do braço. A PA foi avaliada duas vezes em ambos os membros superiores e calculada a pressão arterial média [pressão diastólica + 1/3 (pressão sistólica – pressão diastólica)]. Subsequentemente foi realizada uma ecografia por ecografistas certificados pela *Fetal Medicine Foundation* ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)). Em cada ecografia foi confirmada a idade gestacional através da medição do comprimento crânio-caudal (CCC), confirmado o número de fetos, medida a translucência da nuca, estabelecida a corionicidade e excluídas anomalias fetais *major* ou alterações estruturais associadas a aneuploidias. O índice de pulsatilidade (IP) de ambas as artérias uterinas foi avaliado por ecografia *Doppler* transabdominal. Cada artéria uterina foi identificada através do mapeamento a cores do fluxo sanguíneo, a nível da crossa identificada a nível do púbis, tendo sido medida a onda de pulso após obtenção de 3 formatos de onda similares e calculado o IP para cada artéria uterina. O valor mínimo, médio e máximo do IP das duas artérias foram posteriormente determinados. Previamente à execução do rastreio ecográfico do primeiro trimestre ou posteriormente se não realizado antes, foi colhido sangue para doseamento da fração livre  $\beta$  da Hormona Gonadotrofina Coriónica ( $\beta$ -HCG) e Proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) para determinação do rastreio combinado de anomalias cromossómicas.

Após colheita de todos os parâmetros, estes foram incluídos no *software* Astraia e calculado o risco de pré-eclâmpsia total e pré-eclâmpsia precoce (<34 semanas). A fórmula utilizada para cálculo do risco de pré-eclâmpsia é a mesma disponibilizada pela *Fetal Medicine Foundation* (<https://courses.fetalmedicine.com/calculator/pe>). A fórmula descrita inclui o doseamento da hormona de crescimento placentar (PIGF), a qual não foi doseada no presente estudo, tendo o seu valor sido tratado como ausente.

A recolha de dados face ao diagnóstico posterior de pré-eclâmpsia, idade gestacional do diagnóstico, morbilidade materna, dados relativos ao parto e peso do recém-nascido foram obtidos pela consulta dos respetivos processos clínicos. Pré-eclâmpsia foi definida como a presença de 2 medições de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, com um intervalo mínimo de 4 horas, associadas a uma proteinúria  $\geq 300$  mg numa urina de 24h ou + de proteínas na urina numa amostra isolada, numa

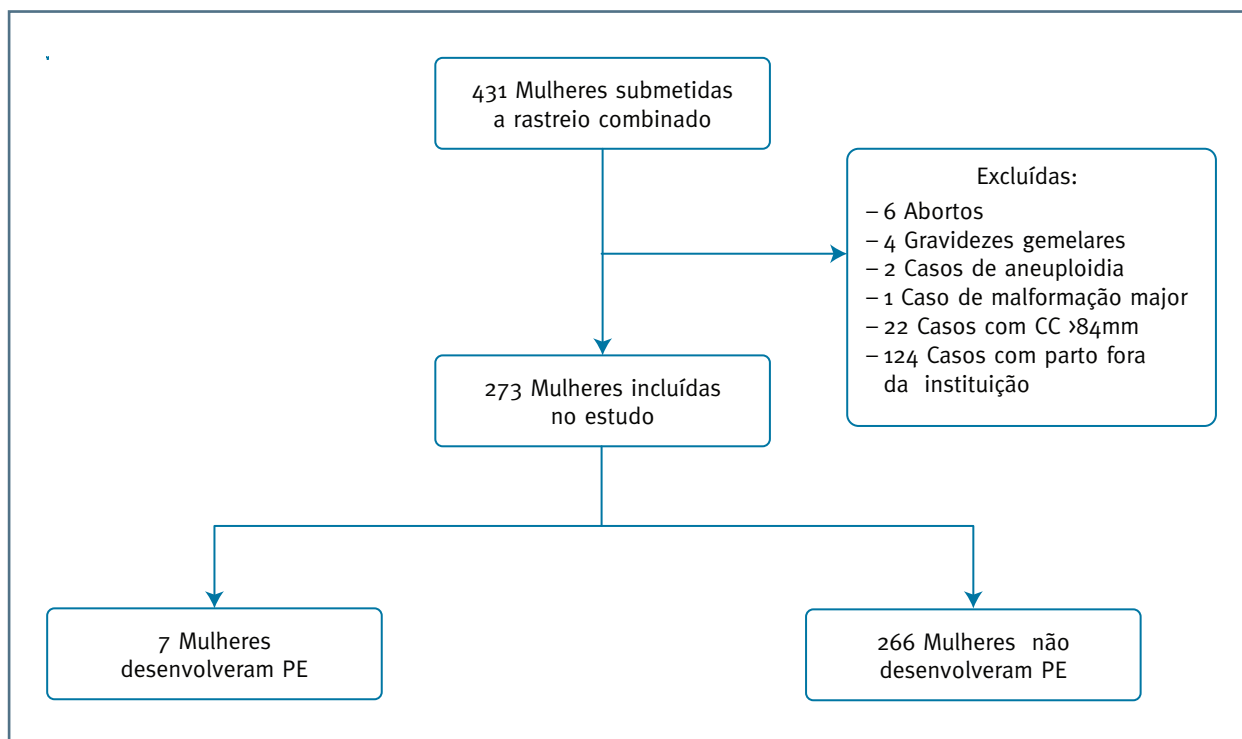
gravidez com idade gestacional superior a 20 semanas, na presença ou não de sintomatologia (cefaleias, escotomas ou epigastralgias)<sup>16</sup>. Hipertensão gestacional foi definida como a presença de 2 medições de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, na ausência de proteinúria significativa, após as 20 semanas de gravidez<sup>16</sup>. Eclâmpsia foi definida como aparecimento de crises tónico-clónicas, na ausência de outro fator causal. Hipertensão arterial crónica com pré-eclâmpsia sobreposta foi definida na presença de proteinúria como descrita anteriormente após as 20 semanas de gravidez, numa mulher com o diagnóstico de hipertensão arterial antes das 20 semanas.

Foram excluídas gravidezes múltiplas, mulheres com CCC superior a 84 mm no momento do recrutamento da amostra, diagnóstico de anomalias fetais *major* (definidas como aquelas que são letais ou necessitam de cirurgia pré-natal ou pós-natal) ou aneuploidias, aborto espontâneo ou parto inferior a 23 semanas de gestação, incapacidade para o diagnóstico seguro de pré-eclâmpsia e ausência de dados sobre o desfecho da gravidez.

Para análise estatística foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis quantitativas e o teste do Qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando aplicável, para comparação de variáveis categóricas. A *performance* do teste de rastreio foi analisada com recurso a Área sob a Curva e o valor *cut-off* obtido pela aplicação do índice de Youden (maior especificidade e sensibilidade). O *software* estatístico SPSS 14.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) foi utilizado para análise estatística. Um valor p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

A população incluída no estudo encontra-se esquematizada na Figura 1. Das 273 mulheres que reuniram critérios de inclusão no estudo, 7 (2,6%) desenvolveram pré-eclâmpsia, tendo num dos casos o diagnóstico ocorrido antes das 34 semanas de gestação (incidência de pré-eclâmpsia precoce, 0,4%). As características demográficas da população encontram-se descritas no Quadro I. Não se observaram diferenças estatística-



**FIGURA 1.** População do estudo  
CCC, comprimento crânio-caudal; PE, Pré-eclâmpsia

## QUADRO I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO

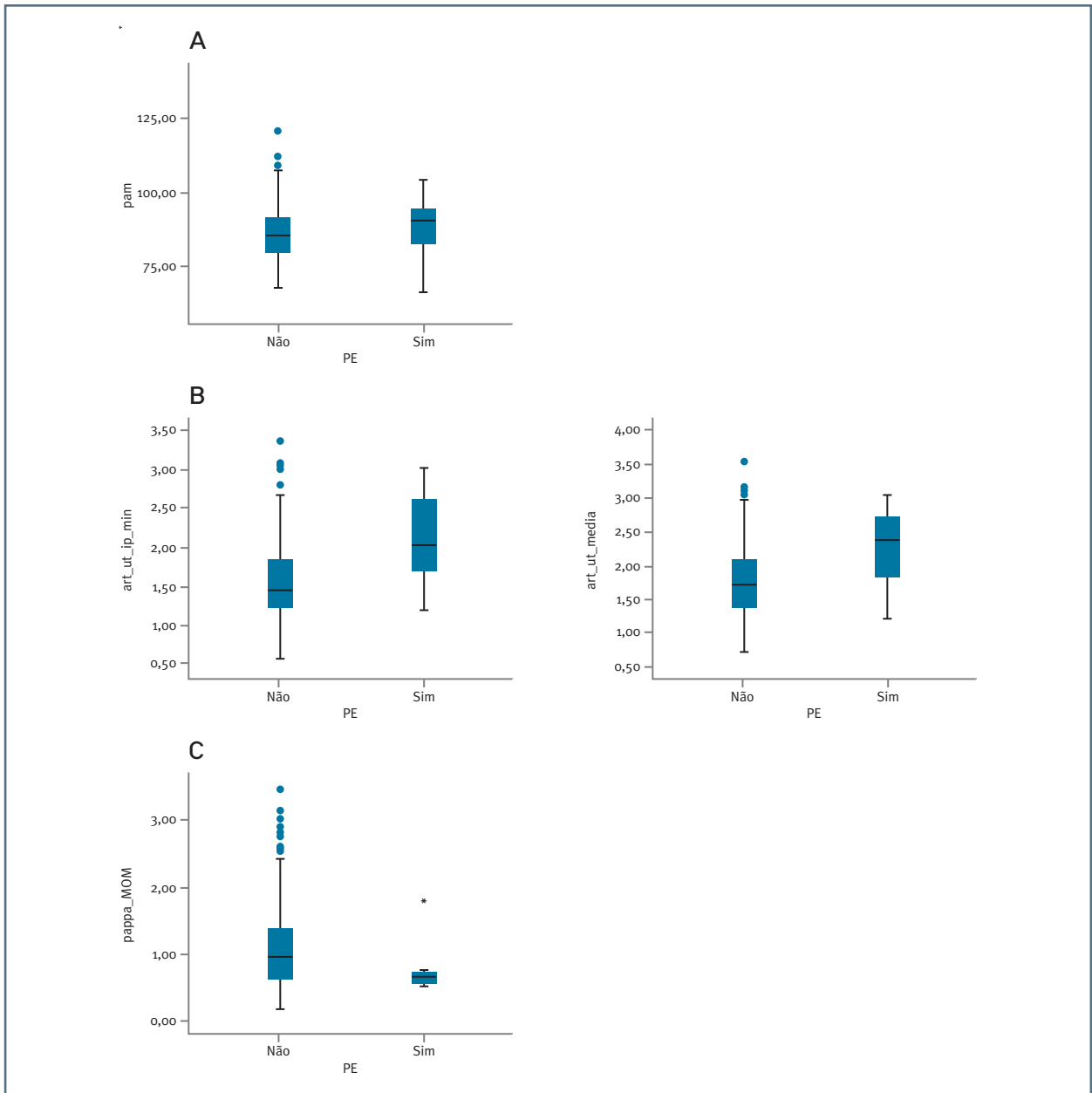
Parâmetros	PE n=7	Controlo n=266	Valor p
Idade, mediana	33 (18-43)	29 (15-45)	0,318
Etnia, n (%)			
Caucasiana	6 (85,7)	228 (85,7)	1,0
Africana	1 (14,3)	30 (11,3)	0,574
Asiática do Este	–	3 (1,1)	1,0
Asiática do Sul	–	4 (1,5)	1,0
Mista	–	1 (0,4)	1,0
Indução da ovulação, n (%)	–	2 (0,8)	1,0
Fumadora, n (%)	2 (28,6)	57 (21,4)	0,647
Hipertensão Crónica, n (%)	–	4 (1,5)	1,0
História Obstétrica, n (%)			
Nulípara	4 (57,1)	136 (51,1)	1,0
Hx de PE	–	3 (1,1)	1,0
Hx de HG	–	7 (2,6)	1,0
Antecedentes Familiares, n (%)			
PE	–	9 (3,4)	1,0
HTA	2 (28,6)	108 (40,6)	0,705
IMC, mediana	24,3 (18,8-28,4)	23,4 (12,7-43,7)	0,616
PAM em mmHg, mediana	90,5 (66,0-104,4)	85,2 (67,5-121,0)	0,452
Art Ut IP Mínimo, mediana	2,03 (1,20-3,00)	1,46 (0,58-3,36)	0,017*
Art Ut IP Médio, mediana	2,38 (1,22-3,04)	1,73 (0,73-3,55)	0,039*
Art Ut IP Máximo, mediana	2,73 (1,24-3,08)	1,92 (0,77-4,10)	0,081
PAPP-A MoM, mediana	0,66 (0,54-1,80)	0,95 (0,18-10,20)	0,130
β-HCG MoM, mediana	0,84 (0,46-3,00)	0,93 (0,24-6,55)	0,404

PE, pré-eclâmpsia; Hx, história; IMC, índice de massa corporal; PAM, pressão arterial média; Art Ut IP, índice de pulsatilidade das artérias uterinas; MoM, múltiplos da mediana; PAPP-A, Proteína A associada à gravidez; HCG, fração livre β da Hormona Gonodotrofina coriônica.

mente significativas relativamente à raça, paridade, antecedentes de hipertensão arterial crónica, antecedentes pessoais ou familiares de pré-eclâmpsia e índice de massa corporal entre o grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia e o grupo controlo não afetado. O grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia apresentou no primeiro trimestre maior resistência das artérias uterinas, traduzido em valores significativamente mais elevados de IP mínimos e médios das artérias uterinas e uma tendência para valores mais elevados de pressão arterial média e menores valores de PAPP-A, apesar de não estatisticamente significativo. Na Figura 2 encontram-se representados os diagramas referentes às variáveis contínuas pressão arterial média, IP mínimo e médio das artérias uterinas e PAPP-A.

Na Figura 3 encontra-se representada a curva ROC referente à *performance* do algoritmo da FMF para predição de pré-eclâmpsia no 1º trimestre. A aplicação do

algoritmo da FMF no 1º trimestre na população estudada resultou numa área sob a curva de 0,69 (intervalo de confiança a 95%, 0,39-0,99). Utilizando o *cut-off* obtido a partir da curva ROC baseado no índice de Youden, um *cut-off* de 1/22 (0,045) demonstrou uma sensibilidade de 71% para uma taxa de falsos positivos de 12%, uma razão de verosimilhança (*likelihood ratio* – *LR*) positiva de 6,11 (IC 95%, 3,44-10,84) e negativa de 0,32 (IC 95%, 0,10-1,04), Quadro II. Aplicando o *cut-off* de 1/22, 36 doentes seriam consideradas em risco de desenvolvimento posterior de pré-eclâmpsia, das quais 71,4% seriam corretamente identificadas (verdadeiros positivos), 88,3% seriam corretamente identificadas como baixo risco (verdadeiros negativos), 11,4% não desenvolveram pré-eclâmpsia apesar de inicialmente consideradas de risco (falsos positivos) e 28,6% desenvolveram pré-eclâmpsia apesar de consideradas inicialmente de baixo risco (falsos negativos).



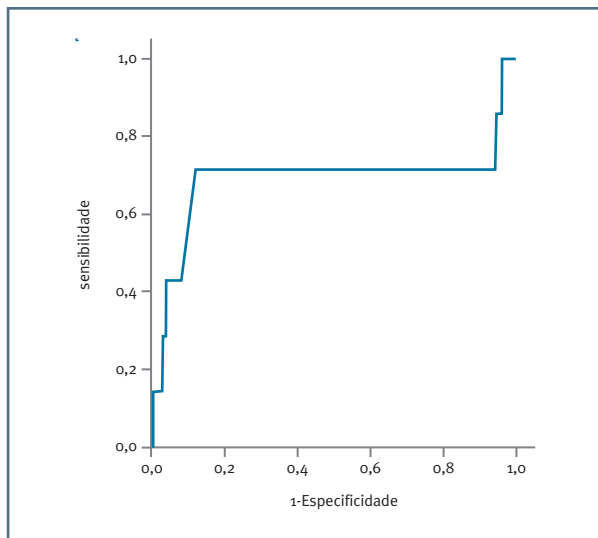
**FIGURA 2.** Box Plot de variáveis contínuas entre os grupos.

A) Pressão arterial média, B) Índice de pulsatilidade mínimo e médio das artérias uterinas, C) Proteína A associada à gravidez em múltiplos da mediana; PE, Pré-eclâmpsia

Reduzindo os falsos positivos para 10% utilizado um *cut-off* de 1/18, obter-se-ia uma sensibilidade de 55%, um *LR* positivo de 5,41 (IC 95%, 2,09-13,97) e negativo de 0,62 (IC 95%, 0,33-1,18), Quadro II. Utilizando ambos os valores de *cut-off*, o caso de pré-eclâmpsia que ocorreu antes das 34 semanas seria corretamente previsto como alto risco.

## DISCUSSÃO

No presente estudo procurámos avaliar a *performance* do algoritmo do primeiro trimestre para predição de pré-eclâmpsia da *Fetal Medicine Foundation* numa amostra da população portuguesa e determinar qual o *cut-off* de risco associado a uma melhor sensibilidade e



**FIGURA 3.** Curva ROC para predição de pré-eclâmpsia

especificidade. Ao aplicarmos o algoritmo disponível no *software* Astraia para predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre, em grávidas de baixo risco, seria possível detetar 71% dos casos de pré-eclâmpsia para uma taxa de falsos positivos de 12%, enquanto reduzindo a taxa de falsos positivos para 8%, a taxa de deteção seria de 45%.

No presente estudo, a incidência de pré-eclâmpsia foi de 2,6%, o que está de acordo com a incidência reportada na literatura<sup>1,2</sup>. Vários estudos previamente realizados demonstraram que características maternas como a presença de hipertensão arterial crónica, diabetes mellitus, raça africana, peso materno aumentado, lúpus eritematoso sistémico ou síndrome de anticorpo anti-fosfolípido, antecedentes pessoais e familiares de pré-eclâmpsia se encontram associados a um risco acrescido de pré-eclâmpsia<sup>2-15</sup>. No presente estudo não se observaram diferenças estatisticamente significativas relativamente às características maternas previamente descritas, entre as doentes que desenvolveram pré-eclâmpsia comparativamente ao grupo controlo

não afetado. Uma das razões para a baixa representatividade de fatores de risco entre os grupos, tais como hipertensão arterial crónica ou diabetes, deve-se ao facto das gravidezes incluídas no estudo serem de baixo risco. A ausência de diferença estatisticamente significativa para as diversas características em foco muito provavelmente deve-se à reduzida dimensão da amostra e baixa representatividade das mesmas nos dois grupos, não podendo ser concluída uma ausência de associação. De forma similar, vários estudos demonstraram que o desenvolvimento posterior de pré-eclâmpsia se associa a valores mais elevados de pressão arterial média e maior resistência das artérias uterinas, traduzida num maior índice de pulsatilidade, bem como menores valores de PAPP-A no primeiro trimestre<sup>3-9,11,12,17-19</sup>. O presente estudo corroborou os achados para as variáveis contínuas já previamente demonstrados, observando-se uma maior resistência das artérias uterinas, com valores mínimos e médios mais elevados do IP das artérias uterinas, tendo este resultado sido estatisticamente significativo. Apesar de ausência de poder estatístico, justificável pela reduzida dimensão da amostra, observou-se igualmente uma maior pressão arterial média e menores valores de PAPP-A no primeiro trimestre no grupo que veio a desenvolver pré-eclâmpsia comparativamente ao grupo controlo não afetado.

Em 2013 Akolekar *et al*<sup>4</sup> através da aplicação de um algoritmo no primeiro trimestre para predição de pré-eclâmpsia incluindo características maternas, biofísicas (pressão arterial média e *doppler* das artérias uterinas) e PAPP-A obteve uma taxa de deteção de 92,5% (*cut-off* 1:216) e 59,9% (*cut-off* 1:12) para pré-eclâmpsia precoce e total, respetivamente, para uma taxa de falsos positivos de 10%. Do mesmo grupo de estudo, Poon *et al*<sup>12</sup> pela utilização dos mesmos parâmetros obteve uma taxa de deteção no primeiro trimestre de 94,6 (área sob a curva 0,96, 95% IC, 81,8-99,2) para pré-eclâmpsia precoce. Neste estudo a utilização de PAPP-A não se associou a uma maior taxa de deteção de pré-eclâmpsia tardia, tendo a maior predição resul-

**QUADRO II. PERFORMANCE DO ALGORITMO DO 1º TRIMESTRE NO DIAGNÓSTICO DE PRÉ-ECLÂMPسيا**

Valor <i>Cut-off</i>	TD, %	TFP, %	RR +, 95% IC	RR -, 95% IC	VPP, 95% IC	VPN, 95% IC
1/22	71	12	6,11 (3,44-10,84)	0,32 (0,10-1,04)	13,89 (4,72-29,51)	99,15 (96,97-99,87)
1/18	43	8	5,41 (2,09-13,97)	0,62 (0,33-1,18)	12,50 (2,80-32,39)	98,39 (95,92-99,55)

TD: taxa de deteção; TFP: taxa de falsos positivos; RR: risco relativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

tado da combinação de fatores maternos e biofísicos, traduzida numa sensibilidade de 57% para uma especificidade de 90% (área sob a curva 0,86, 95% IC, 48,0-65,7). Scazzocchio *et al*<sup>9</sup>, numa população diferente, pela utilização dos mesmos parâmetros no primeiro trimestre, mas através da aplicação de um algoritmo diferente obteve uma taxa de deteção de 80,8% para predição de pré-eclâmpsia precoce (*cut-off* 1/178; área sob a curva 0,95; 95% IC, 0,94-0,98) e 39,6% para predição de pré-eclâmpsia tardia (*cut-off*; 1/18; área sob a curva 0,71, 95% IC 0,66-0,76), para uma taxa de falsos positivos de 10%. A taxa de deteção obtida no presente estudo para predição de pré-eclâmpsia total foi de 71% para uma especificidade de 88%, mas considerando os valores de referência próximos dos utilizados nos diversos estudos da FMF, a obtenção de uma taxa de deteção de 43% encontra-se próximo dos valores reportados<sup>4,12</sup>. No entanto, a área sob a curva obtida foi de 0,69 (intervalo de confiança a 95%, 0,39-0,99), inferior às reportadas<sup>4,12</sup>.

Pela primeira vez um estudo procurou determinar a *performance* numa amostra da população portuguesa de um algoritmo criado para predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre. Um aspeto positivo do nosso estudo prende-se com o facto da metodologia utilizada ter sido a mesma da utilizada pela *Fetal Medicine Foundation* no estudo que teve como base o algoritmo em análise, permitindo assim verificar corretamente a sua *performance* e limitando erros de colheita de dados. Por outro lado, utilizando o valor de risco obtido para cada doente através da introdução dos dados no *software* Astraia, minimizou o erro de cálculo que poderia surgir pela aplicação do algoritmo da FMF para predição de pré-eclâmpsia, o qual apresenta várias fórmulas intermédias para cálculo de cada variável.

A reduzida dimensão da amostra constitui uma limitação ao presente estudo. A amostra final representa apenas 63,3% dos casos inicialmente incluídos, sendo justificável em parte por em 28,8% dos casos o parto ter ocorrido fora da instituição. Tal facto deveu-se a uma reestruturação das áreas de referência aos hospitais e consequentemente uma parte significativa das doentes inicialmente referenciadas para realização de rastreio combinado do primeiro trimestre na instituição onde se realizou o estudo, terem sido posteriormente referenciadas para outra instituição no momento do parto. Por outro lado, dada a baixa prevalência de pré-eclâmpsia precoce e dado o tamanho amostral reduzido, não foi possível avaliar a *performance* do algoritmo da FMF na predição de pré-eclâmpsia

precoce. Por outro lado, o valor de *PIGF* não foi incluído no cálculo, como publicado originalmente no estudo da FMF, por o doseamento do mesmo não se encontrar disponível na instituição no momento da realização do estudo. A ausência da inclusão do doseamento de *PIGF* no cálculo de predição de pré-eclâmpsia pode ter influenciado negativamente a *performance* do algoritmo.

O presente estudo sugere que a aplicação de um algoritmo no primeiro trimestre para predição de pré-eclâmpsia, utilizando variáveis facilmente obtidas numa avaliação obstétrica de rotina e no rastreio combinado do primeiro trimestre, permite uma deteção significativa de casos de risco (71%) para uma taxa de falsos positivos de 12%. Estudos subsequentes, de maiores dimensões e incluindo gravidezes de risco são necessários para comprovar os presentes resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Scazzocchio E, Figueras F. Contemporary prediction of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23:65-71.
2. Steegers EAP, Daddelen Pv, Duvekot JJ, Pijnenborg R. 2010. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
3. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 66-74.
4. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides K. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8-15.
5. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 383.e1-8.
6. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 538-44.
7. Poon L, Karagiannis G, Leal A, Romero X, Nicolaides K. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 497-02
8. Herraiz I, Arbués J, Camaño I, Gómez-Montes E, Grañeras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1123-29
9. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 203e.1-10
10. Park F, Leung C, Poon L, Williams P, Rothwell S, Hyett J. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Australian and New Zealand*

Journal of Obstetrics and Gynecology 2013; 53: 532-39.

11. Odibo A, Zhong Y, Goetzinger K, Odibo L, Bick J, Bower C, Nelson D. First-trimester placental protein-13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2011; 32:598-02.

12. Poon L, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides K. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2010; 30: 216-23.

13. Kuc S, Koster M, Franx A, Schielen P, Visser G. Maternal Characteristics. Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *Plos ONE* 2013; 8: e63546.

14. Caradeux J, Serra R, Nien JK, Pérez-Sepulveda A, Schepler M, Guerra F, Gutiérrez J, Martínez J, Cabrera C, Figueroa-Diesel H, Soothil P, Illanes SE. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenat Diagn* 2013; 33: 732-6.

15. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First Trimester Prediction of Preeclampsia: External validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 286-92.

16. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin Jm. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Socie-

ty for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2011; 20: IX-XIV.

17. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 22-33.

18. 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: 142-48.

19. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial blood pressure at 11+0 to 13+6 Weeks in the Prediction of Preeclampsia. *Hypertension* 2008; 51: 1027-33.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Natacha Oliveira  
Centro Hospitalar de Lisboa Central  
Maternidade Dr. Alfredo da Costa  
Rua Viriato  
1069-089 Lisboa  
E-mail: natacha\_oliveira@hotmail.com

**RECEBIDO EM:** 02-10-2014

**ACEITE PARA PUBLICAÇÃO:** 25-05-2015