

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA

EDSON VIEIRA DA CUNHA FILHO

**ACURÁCIA DOS TESTES ULTRASSONOGRÁFICOS
PARA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Porto Alegre, RS, Brasil

2015

EDSON VIEIRA DA CUNHA FILHO

**ACURÁCIA DOS TESTES ULTRASSONOGRÁFICOS
PARA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Tese apresentada para obtenção do grau de Doutor pelo programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Área de Concentração em Nefrologia.

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo

Porto Alegre, RS, Brasil

2015

EDSON VIEIRA DA CUNHA FILHO

**ACURÁCIA DOS TESTES ULTRASSONOGRÁFICOS
PARA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Tese apresentada para obtenção do grau de Doutor pelo programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Área de Concentração em Nefrologia.

Aprovada em: 24 de Março de 2015.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. João Alfredo Píffero Steibel - PUCRS

Profª. Dra. Letícia Germany Paula - PUCRS

Prof. Dr. Vitor Bunduki - USP

Prof. Dr. Giovani Gadonski - PUCRS

Prof. Dr. David Saitovitch - PUCRS

Porto Alegre, RS, Brasil

2015

Durante conversas com sua psiquiatra, minha esposa foi convencida que deveria encontrar propósitos em sua vida e que os mesmos deveriam ser renovados periodicamente. Procurou os encontrar em seu consultório, em nosso cachorro, em nossos objetivos materiais. Não os encontrou. Desligou-se da psiquiatra. Certo dia, ao chegar em casa, após duas noites mal dormidas de plantão e muito angustiado porque deveria ainda trabalhar em minha tese, me deparo com a Carol felicíssima, dona de um sorriso e de uma confiança que há muito não se manifestavam. Ela me olhou e disse que havia descoberto qual era o propósito dela neste ano: A conclusão da minha tese!

Dedico este trabalho a ti, amor. Melhor do que ninguém tu sabe o que eu passei nestes quatro anos e todas as condições desfavoráveis que ocorreram na minha (nossa) vida, que mais fortificaram a minha persistência.

A tua declaração explícita de parceria, a surpresa da nossa gravidez e a minha contratação como professor da faculdade de medicina somam um misto de emoção e alegria que este papel não será capaz de descrever!

Eu te amo!

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Gerson Maahs.

Ao Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, orientador da tese.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da minha bolsa de pesquisa e ao programa de pós-graduação, em especial à Dra Magda Lahorgue, pela manutenção da mesma.

Aos colegas e amigos Matias Vieira e Carolina Mohr, que foram fundamentais no desenvolvimento deste projeto.

Aos colegas do serviço de Obstetrícia da PUCRS, que criaram um ambiente favorável para que eu pudesse concluir meus objetivos.

Aos meus familiares e aos verdadeiros amigos que sempre “seguraram os rojões” comigo.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma metanálise para testar a acurácia dos métodos ultrassonográficos para predição de pré-eclâmpsia.

Métodos: Foi efetuada pesquisa nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS e CIELO, onde os estudos foram selecionados. A validade dos estudos foi acessada pela ferramenta QUADAS II. A análise estatística foi feita utilizando *summary operating point* para variáveis qualitativas e *summary ROC curve* para variáveis quantitativas.

Resultados: No primeiro trimestre da gestação, os métodos ultrassonográficos não têm aplicabilidade para predição de pré-eclâmpsia devido à sua baixa sensibilidade. No segundo trimestre, encontramos três testes que podem ser utilizados. Para predição de pré-eclâmpsia precoce (que culmina com nascimento abaixo das 34 semanas) o Índice de Pulsatilidade médio das artérias uterinas acima do percentil 95 associado à incisura protodiastólica bilateral teve uma baixa razão de verossimilhança negativa (0,28) e uma alta sensibilidade (89%). Para predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento da gravidez, o índice de resistência pode ser usado. Índice de Resistência médio $> 0,58$ é aplicável para pacientes de alto risco, tendo uma área abaixo da curva de 0,804. Para grávidas de baixo risco de pré-eclâmpsia, a especificidade do Índice de Resistência bilateral $> 0,70$ foi de 97%.

Conclusão: No primeiro trimestre não encontramos bons resultados com métodos ultrassonográficos para predição de pré-eclâmpsia. No segundo trimestre o índice de pulsatilidade médio acima do percentil 95 teve o melhor poder preditivo. Este teste é aplicável para pacientes de baixo risco e para predizer pré-eclâmpsia abaixo de 34 semanas. Podemos utilizar também o Índice de Resistência maior que 0,58, com sensibilidade e especificidade próximas as 74%, para predizer pré-eclâmpsia em pacientes de alto risco, com a doença ocorrendo em qualquer momento da gravidez. Para pacientes de baixo risco e predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento da gestação os testes têm baixas sensibilidades.

Palavras-chave: Doppler, pré-eclâmpsia, predição, ultrassonografia, artérias uterinas

ABSTRACT

Objective: To develop a meta-analysis on ultrasonographic methods for preeclampsia prediction.

Methods: The databases MEDLINE, EMBASE, LILACS and SCIELO were searched for selecting studies and data extraction. We assessed study validity by QUADAS II. The statistical analysis was performed using summary operating point for qualitative variables and using summary ROC curves for quantitative variables.

Results: In the gestation's first trimester, ultrasound methods are not applicable for preeclampsia prediction due to low sensitivity. In the second trimester there are three feasible tests. For early preeclampsia prediction (birth < 34 weeks) the uterine arteries mean pulsatility index above 95th centile plus bilateral notching have a low negative likelihood ratio (0.28) and high sensitivity (89%). For preeclampsia prediction at any time of gestation, resistance index may be used. Mean resistance index > 0.58 is applicable for high risk pregnant women with an AUC of 0.804. For pregnant women without risk for preeclampsia, the specificity of the bilateral resistance index > 0.70 was 97%.

Conclusion:

In the first trimester ultrasound methods can not be used to predict preeclampsia. During the second trimester, the mean pulsatility index above 95th centile has the best predictive power. This test is applicable for low risk patients to predict preeclampsia below 34 weeks. The mean resistance index > 0.58, with sensitivity and specificity around 74%, to predict preeclampsia at any time of gestation in high risk patients, can also be used. For low risk patients and preeclampsia prediction at any time of gestation, all tests had low sensitivities.

Keywords: Doppler, preeclampsia, prediction, ultrasound, uterine arteries

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - QUADAS 2 (*quality assessment of diagnostic accuracy studies*). Avaliação da qualidade metodológica de cada artigo incluído na metanálise (onde (OK) corresponde a baixo risco de viés, (-) corresponde a alto risco de viés e (?) significa risco incerto) 30
- Tabela 2 - Estimativas dos diferentes métodos ultrassonográficos agrupados para predição de pré-eclâmpsia - *Summary Operating Point*/Curva ROC Sumária 34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos artigos.....	25
Figura 2 - QUADAS 2 (<i>quality assessment of diagnostic accuracy studies</i>). Distribuição geral dos estudos.....	33
Figura 3 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de primeiro trimestre: IP médio em artérias uterinas em pacientes de baixo risco para PE (PE ocorrendo a qualquer momento da gravidez).	37
Figura 4 - Curva ROC sumária para IR médio: predição de PE a qualquer momento da gestação entre pacientes de risco para o desenvolvimento da doença.	39
Figura 5- Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE a qualquer tempo da gestação: IR bilateral > 0,58 em pacientes sem risco específico para PE.	40
Figura 6 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE a qualquer tempo da gestação: IR bilateral > 0,70 em pacientes sem risco específico para PE.	41
Figura 7 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE precoce: IP médio de artérias uterinas maior que o percentil 95 – pacientes sem risco de pre-eclampsia.	43
Figura 8 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE precoce: IP médio de artérias uterinas maior que o percentil 95 e/ou incisura bilateral – pacientes sem risco de pre-eclampsia.	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE A TESE.....	11
1.2	FONTES FINANCIADORAS	12
1.3	INTRODUÇÃO AO TEMA	13
2	DESENVOLVIMENTO	17
2.1	METODOLOGIA – A CONSTRUÇÃO DA METANÁLISE.....	17
2.1.1	Formulação da Questão de Pesquisa	20
2.1.2	CrITÉrios de Elegibilidade	21
2.1.3	EstratÉgia de Busca.....	22
2.1.4	Triagem dos Artigos	24
2.1.5	AvaliaÇão Crítica dos Estudos	25
2.1.6	ExtraÇão dos Dados	26
2.1.7	Análise Estatística	27
3	RESULTADOS	29
3.2.1	AvaliaÇão Crítica da Qualidade Metodológica	30
3.2.2	Acurácia dos Testes.....	34
4	DISCUSSÃO	45
5	CONCLUSÕES	52
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXO 1 - Características dos Estudos Incluídos na Análise.....	57
	ANEXO 2 – Artigo Original.....	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE A TESE

O programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde – FAMED / PUCRS recomenda como formato para a apresentação da tese de doutorado o modelo da ABNT NBR 14724: trabalhos acadêmicos – apresentação, atualizada em abril de 2011 e demais normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) relacionadas ao assunto¹.

A idéia inicial do presente estudo foi aplicar a técnica da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, associada à dosagem sanguínea de fator de crescimento placentário (PIGF) e de tirosina quinase 1 solúvel semelhante fms (sFlt-1) em pacientes com pré-eclâmpsia (PE), a fim de determinar suas relações com desfechos adversos.

Em virtude da perda de um grande número de pacientes que internavam com PE grave (nas quais não tínhamos tempo suficiente de aplicar a técnica da DMF antes da interrupção da gestação), optamos por mudar o objetivo de nosso projeto.

Optamos então por realizar uma metanálise e foi planejado o desenvolvimento de dois estudos. O primeiro, que é alvo de nosso doutorado, visou avaliar a acurácia de diferentes métodos ultrassonográficos na predição do diagnóstico de PE. O segundo, que está correndo em paralelo e não estará concluído até o final desta tese, visa avaliar a acurácia dos diferentes testes ecográficos na predição de desfechos adversos em pacientes já com diagnóstico de PE.

1.2 FONTES FINANCIADORAS

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Este trabalho foi desenvolvido na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital São Lucas com colaboração do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento.

1.3 INTRODUÇÃO AO TEMA

A toxemia gravídica, ou pré-eclampsia (PE), é uma das doenças mais importantes em Obstetrícia. Com uma incidência variável especificamente para cada local, incide em cerca de 8% das primigestas, sendo a maior causa de mortalidade materna e perinatal. Na vigência de toxemia, a mortalidade perinatal está aumentada em cinco vezes, e 40% dos partos pré-termo iatrogênicos são dela decorrentes, assim como, 25% dos recém-nascidos de muito baixo-peso (< 1500g)^{2,3}.

A PE é uma enfermidade específica da gestação na qual há interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. É caracterizada por hipertensão (pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou superior e/ou pressão arterial diastólica de 90 mmHg ou superior) e proteinúria (0,3g ou mais de proteína em exame de urina de 24 horas) após 20 semanas de gestação².

Em relação à fisiopatologia da pré-eclâmpsia, está clara a idéia de que a placenta é pré-requisito para o desenvolvimento da doença e a resolução da patologia depende da sua retirada. A hipótese é de que a placenta em hipóxia dê origem a certas substâncias que determinam as manifestações maternas desta entidade^{2,4,5,6}.

A pré-eclampsia é considerada doença de dois estágios³. Na gravidez normal há diminuição da resistência das artérias espiraladas no miométrio e na decídua materna, decorrente da invasão do trofoblasto extraviloso nas artérias espiraladas, o que desestrutura a musculatura lisa vascular com conseqüente dilatação dos vasos. A redução da resistência vascular, por sua vez, resulta em aumento da perfusão da placenta. Esse processo está completo em torno da 26ª semana de gestação. Contrário à gravidez normal, essa transformação é aberrante na pré-eclampsia, deixando a circulação uteroplacentária em regime de alta-resistência, o que corresponde ao estágio 1 da doença^{7,8,9}.

O segundo estágio envolve a resposta materna com a ativação dos sistemas inflamatórios e a disfunção da célula endotelial. Embora a base para essa resposta seja multifatorial, importantes desequilíbrios bioquímicos têm sido propostos para explicá-la. O tromboxano A₂ (TXA₂) é vasoconstritor potente, que estimula a agregação plaquetária e a contração uterina, e por isso reduz o fluxo sanguíneo uteroplacentário. Ao contrário do tromboxano, a prostaciclina (PGI₂) é vasodilatador potente, que inibe a agregação plaquetária e a contratilidade uterina, promovendo aumento no fluxo uteroplacentário. Em condições normais, na gravidez, a produção de prostaciclina é favorecida. Todavia, a produção de TXA₂ é privilegiada na gravidez toxêmica,

promovendo uma redução na perfusão placentária. De outra forma, tem sido estabelecido que placentas pré-eclâmpicas produzem significativamente mais lipídios peróxidos do que placentas normais. TXA_2 e lipídios peróxidos são produzidos pelas células trofoblásticas e, propõe-se também, que estes lipídios peróxidos possam ser toxinas placentárias liberadas na circulação materna, provocando a doença ^{7,9,10}.

Evidências recentes apóiam um novo mecanismo no qual uma alteração na produção placentária de fatores angiogênicos como a sFlt-1 (tirosina quinase 1 solúvel fms simile), uma proteína anti-angiogênica, pode desempenhar um importante papel na patogênese da pré-eclâmpsia¹¹. Esse fator anti-angiogênico (sFlt-1), também chamado de receptor solúvel do fator de crescimento vascular endotelial (sVEGFR), encontra-se aumentado e é liberado na circulação materna, ocasionando disfunção endotelial e resultando em hipertensão, proteinúria e outras manifestações sistêmicas¹². A sFlt-1 é uma proteína endógena produzida pela placenta que é capaz de se ligar aos fatores angiogênicos de crescimento circulantes como o VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) ou o PlGF (fator de crescimento placentário), impedindo sua ligação aos receptores celulares e evitando que suas funções sejam exercidas sobre o tecido^{13,14,15}.

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil observa-se que desde 1998 houve uma mudança no perfil epidemiológico desta doença, que em nosso meio, é a principal causa de complicações na gestação, seguida das hemorragias e infecções¹⁶. Apesar dos esforços de políticas de saúde pública para minimizar os efeitos deletérios da pré-eclâmpsia e suas repercussões de cunho social e econômico, a morbidade e mortalidade associadas a esta entidade ainda permanecem elevadas^{17,18}. Isto nos mostra que a prevalência desta doença em nosso meio deve ser encarada de forma alarmante, ainda mais, se considerarmos o fato de que estas mulheres são jovens, na faixa etária de 15 a 49 anos, ou seja, exatamente no período de suas vidas reprodutivas.

Uma das diretrizes propostas pelo Ministério da Saúde, juntamente com a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), ratificada no ano de 2005 para minorar a grave situação é oferecer às pacientes assistência médica especializada e precoce, além de implementar métodos de investigação que ajudem no diagnóstico precoce¹⁹. E é neste interim, que julgamos ser de extrema necessidade a investigação de métodos diagnósticos e prognósticos efetivos, práticos, baratos e acessíveis.

Durante as últimas três décadas, numerosos testes de rastreamento clínicos, biofísicos e bioquímicos foram propostos para a detecção precoce da pré-eclâmpsia. A literatura mostra grandes discrepâncias na sensibilidade e no valor preditivo de muitos desses testes. Nenhum teste de rastreamento isolado usado para a predição da PE tem ganho ampla aceitação na prática clínica. Ao contrário, parece que o valor preditivo aumenta com a inclusão de um painel de testes, os quais incluem outros parâmetros clínicos^{20,21,22,23}.

A identificação fidedigna das pacientes de risco para PE é uma medida de suma importância para uma alocação custo-efetiva de recursos no pré-natal destas mulheres e para um possível uso de medidas preventivas com a esperança de melhorar os desfechos materno e perinatal.

Focando especificamente em ecografia, entre os métodos ultrassonográficos utilizados para predição da pré-eclâmpsia, bem como para predição de desfechos adversos associados à doença, destacamos a dopplervelocimetria das artérias uterinas, a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial e a dopplervelocimetria das artérias oftálmicas.

A Dopplervelocimetria das artérias uterinas baseia-se na identificação de artérias resistentes, o que denota uma má invasão trofoblástica (estágio 1 da fisiopatologia da doença). Seu estudo baseia-se na identificação de duas alterações na onda ao Doppler: presença de incisura protodiastólica e alterações nos índices de fluxo (índice de resistência, índice de pulsatilidade, relação sístole/diástole).

Entretanto, os estudos de Dopplervelocimetria das artérias uterinas para predição de pré-eclâmpsia são difíceis de se comparar devido aos diferentes índices de Doppler utilizados, definições diferentes quanto ao formato da onda que deve ser considerado anormal, idades gestacionais distintas no momento da realização do teste, populações diferentes e até mesmo critérios diferentes de diagnóstico de pré-eclâmpsia^{24,25}.

Algumas metanálises sugerem que a Dopplervelocimetria das artérias uterinas pode prever as pacientes com risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia, entretanto os índices de falso-positivo deste teste são bastante elevados e investigações futuras para a recomendação do Doppler de uterinas como rotina devem ser realizadas^{26,27,28}.

Outro método ecográfico estudado na pré-eclâmpsia é a dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial^{29,30}. Em 2003 Takase et. al, publicaram estudo no qual mediram a DMF da artéria braquial em 43 gestantes na segunda metade da gestação e descreveram um valor

preditivo positivo do teste para o desenvolvimento de PE de 90% e um valor preditivo negativo de 100%³¹.

Brandão et. al, quando associou Dopplervelocimetria de artérias oftálmicas e pré-eclâmpsia, identificou que as alterações de Doppler nas artérias uterinas e na DMF ocorrem antes das modificações no índice de resistência da artéria oftálmica, porém quanto ao diagnóstico de PE, alterações significativas de Doppler ocorrem nas artérias oftálmicas, tanto na forma precoce quanto tardia da doença^{32,33}.

Devido ao grande número de estudos envolvendo métodos ecográficos e pré-eclâmpsia, à heterogeneidade dos mesmos e à ausência, no presente momento, de alguma revisão sistematizada que englobe diretamente todos estes testes ultrassonográficos, justifica-se o desenvolvimento de uma metanálise para investigar a associação entre PE e ultrassonografia, no que diz respeito à predição da doença.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA – A CONSTRUÇÃO DA METANÁLISE

Um teste diagnóstico pode ser definido como qualquer método utilizado para obter uma informação que possibilite um desfecho clínico³⁴. Entretanto, resultados exageradamente otimistas e com vieses provenientes de amostragem, delineamento, intervenções, podem contribuir para a escolha de condutas inadequadas no tratamento clínico.

A acurácia de um teste diagnóstico é a relação entre o resultado da prova (laboratorial ou não) e a ocorrência da situação a ser diagnosticada. É a correspondência entre o resultado do exame e o seu valor verdadeiro e isso torna a acurácia um elemento essencial para a avaliação do resultado do teste. A acurácia também pode ser chamada de validade e é medida através da sensibilidade e especificidade de um teste³⁴.

Revisão Sistemática é uma revisão da literatura científica que utiliza uma metodologia padrão para encontrar, avaliar e interpretar todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular de pesquisa, área do conhecimento ou fenômeno de interesse, que representa o atual conhecimento sobre a intervenção ou fator de exposição no momento da realização da revisão sistemática. As revisões sistemáticas pretendem apresentar uma estimativa mais correta sobre uma questão de pesquisa, através de uma metodologia confiável, rigorosa e auditável³⁵.

As revisões sistemáticas podem ser classificadas como qualitativas e quantitativas. A diferença entre elas é a utilização ou não de um método estatístico para combinar o resultado de um ou mais estudos. Na revisão classificada como quantitativa, um método estatístico adequado, denominado de metanálise, é formalmente utilizado. Assim, metanálise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito³⁶.

A metanálise de acurácia de testes diagnósticos fornece estimativas da média da acurácia diagnóstica de um ou mais testes, a incerteza desta média e a variabilidade dos estudos em redor desta média. Ainda, permite descrever como a acurácia varia em função de diferentes valores de corte e outras características do estudo. Ajuda a interpretar resultados conflitantes entre estudos, uma vez que permite identificar quais diferenças são reais, quais são explicadas pelo acaso e quais podem ser explicadas pelas características conhecidas dos estudos. À medida que a precisão

da estimativa normalmente aumenta com a quantidade de dados, a metanálise tem mais poder para detectar diferenças reais na acurácia entre testes de estudos individuais e pode gerar estimativas mais precisas de sensibilidade e especificidade esperadas³⁵.

Estudos diagnósticos de acurácia são realizados em amostras pequenas de casos, especialmente quando a doença é rara. Assim, o aumento da precisão da estimativa de desempenho de um teste é desejada, principalmente se o perfil de população for semelhante entre os estudos. Ainda, a metanálise de estudos de testes diagnósticos permite investigar a consistência do desempenho do teste e comparar os resultados entre os estudos de diferentes delineamentos e de diferentes cenários.

A compreensão de alguns conceitos básicos é imprescindível para a discussão da aplicabilidade e da validade do resultado³⁵.

a) A sensibilidade de um teste é a probabilidade condicional do teste ser positivo dada a presença da doença;

b) A especificidade de um teste é a probabilidade condicional do teste ser negativo dada a ausência da doença;

c) O valor preditivo positivo do teste índice representa a probabilidade que um indivíduo tenha realmente a doença, dado que apresentou um resultado positivo do teste índice;

d) O valor preditivo negativo do teste índice representa a probabilidade que um indivíduo não tenha realmente a doença, dado que apresentou um resultado negativo do teste índice;

e) A razão de verossimilhança positiva é dada pela razão entre a probabilidade de se encontrar um teste positivo em quem tem a doença sobre a probabilidade de se encontrar um teste positivo em quem não tem a doença. Portanto, a razão de verossimilhança positiva diz quantas vezes é mais provável um resultado de teste positivo em quem tem a doença do que em quem não tem a doença;

f) A razão de verossimilhança negativa é dada pela razão entre a probabilidade de se encontrar um teste negativo em quem tem a doença sobre a probabilidade de se encontrar um teste negativo em quem não tem a doença. Portanto, a razão de verossimilhança negativa diz quantas vezes é mais provável um resultado de teste negativo em quem tem a doença do que em quem não tem a doença;

g) A razão de chances diagnóstica sumariza a acurácia diagnóstica do teste índice como um único número que descreve quanta vezes maior é a chance de se obter um resultado positivo

em uma pessoa com a doença do que em uma pessoa sem a doença. Tem pouca relevância clínica direta.

A qualidade de um teste é medida por suas sensibilidade e especificidade, enquanto que a razão de verossimilhança é muito útil no processo de tomada de decisão, pois ela define o desempenho do teste diagnóstico ou regra de predição clínica para a confirmação ou afastamento de determinada suspeita diagnóstica. Quando a razão de verossimilhança se aproxima de 1, isso quer dizer que o teste não é capaz de mudar a chance pós-teste da doença. Razões de verossimilhança menores do que 1 diminuem a chance pós-teste de doença quando o resultado do teste é negativo. Razões de verossimilhança maiores do que 1 aumentam a chance pós-teste de doença, quando o resultado do teste é positivo³⁵.

Estudos primários que avaliam um teste em diferentes limiares de positividade geralmente apresentam uma curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). A curva ROC analisa a acurácia de um único teste em uma única população, em diferentes limiares de positividade. O gráfico plota a sensibilidade versus “1 – especificidade”. Desse modo, uma medida global da acurácia do teste é obtida pelo cálculo da área sob a curva ROC, onde um valor de 0,5 é obtido se o teste não tem aplicabilidade clínica (linha diagonal do gráfico) e um valor de 1 se o teste é perfeito. Para cada valor de corte estabelecido tem-se uma sensibilidade e especificidade diferentes³⁵.

Várias são as limitações das revisões sistemáticas de estudos diagnósticos de acurácia. Por ser permitido mais de um delineamento de estudo, como caso-controle ou estudos transversais, além de poder ter natureza retrospectiva quanto prospectiva, muitas vezes a combinação dos achados destes diferentes estudos não é indicada e pode gerar estimativas enviesadas acerca da acurácia do teste. Além disso, as estimativas de desempenho podem não ser aplicáveis em todos os perfis de população e os dados podem não estar explicitados nos trabalhos (tendo em vista que para o cálculo matemático é necessária a formulação de uma tabela 2x2 e na maioria das vezes esta tabela não é descrita e os dados devem ser calculados manualmente ou os autores devem ser consultados).

A fim de desenvolvermos adequadamente a metanálise, convidamos o Dr. Rodrigo Ribeiro para participar da análise estatística da mesma. O Dr. Rodrigo é médico epidemiologista, mestre e doutor em epidemiologia pela UFRGS, com treinamento em metanálise pela University of Birmingham. O mesmo é médico epidemiologista do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento.

2.1.1 Formulação da Questão de Pesquisa

Para orientar a formulação da questão de pesquisa, convencionou-se estruturá-la segundo os componentes do acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos: População, Intervenção, Comparação e *Outcome* (desfecho). Desta forma, a questão de nossa metanálise foi: Qual é a acurácia dos diferentes métodos ultrassonográficos para predizer pré-eclâmpsia?

População = gestantes

Intervenção = métodos ultrassonográficos – aplicado a revisões sistemáticas de testes diagnósticos o item Intervenção corresponde aos testes diagnósticos.

Comparação = pré-eclâmpsia x gestações normais

Outcome (desfecho) = diagnóstico de PE

2.1.2 Critérios de Elegibilidade

O próximo passo diz respeito à definição dos critérios de elegibilidade, os quais são um complemento da questão de pesquisa estruturada.

Critérios de inclusão:

- População estudada - Gestantes;
- Intervenção – realizar exame ultrassonográfico (Dopplervelocimetria de artérias uterinas, Dopplervelocimetria de artérias oftálmicas, Dilatação Mediada por Fluxo da artéria braquial);
- Desfecho – diagnóstico de pré-eclâmpsia;
- Tipos de estudo - estudos observacionais;
- Língua da publicação – inglês, português e espanhol;
- Bases de dados – PubMed, Embase, LILACS/Scielo
- Estado da publicação - publicado

Critérios de Exclusão:

- Falta de dados ou dados incompletos
- Publicações múltiplas – incluir 1 vez apenas

2.1.3 Estratégia de Busca

Estabelecidos os critérios de elegibilidade, é necessário formularmos uma estratégia de busca. A busca por estudos de acurácia de testes diagnósticos deve ser abrangente o suficiente para assegurar a recuperação das evidências disponíveis para a questão da pesquisa e, acima de tudo, deve ser reprodutível, para garantir sua validade. Não deve se traduzir em apenas um tipo de desenho de estudo e os termos utilizados devem ser escolhidos em função da questão de pesquisa.

Foram pesquisados artigos nas bases de dados Medline (Pubmed), Embase e Lilacs/Scielo, sendo utilizados os MeSH terms (PubMed), os EMTREE terms (embase) e o DeCS (Lilacs/Scielo – sistema desenvolvido a partir do MeSH - sem diferenças com o MeSH na estratégia de busca desenvolvida nesta metanálise). A seguir, vemos a estratégia de busca envolvida na metanálise que compõe esta tese.

EMBASE

#1 'preeclampsia'/exp;

#2 doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND ophthalmic AND ('artery' OR 'artery'/exp OR artery);

#3 doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND ophthalmic AND ('arteries' OR 'arteries'/exp OR arteries);

#4 #2 OR #3

#5 doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND uterine AND ('arteries' OR 'arteries'/exp OR arteries);

#6 doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR

'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND uterine AND ('artery' OR 'artery'/exp OR artery);

#7 #5 OR #6

#8 'flow'/exp OR flow AND mediated AND ('ultrasonography'/exp OR ultrasonography OR 'ultrasound'/exp OR ultrasound OR 'ultrasonics'/exp OR ultrasonics)

#9 #1 AND (#4 OR #7 OR #8)

PUBMED

#1 Add Search preeclampsia

#2 Add Search ((doppler[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh]) AND ("uterine artery"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "artery"[All Fields]) OR "uterine artery"[All Fields] OR "uterine arteries")

#3 Add Search ((doppler[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh]) AND ophthalmic arteries

#4 Add Search (flow[All Fields] AND mediated[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields]))

#5 Add Search #1 AND (#2 OR #3 OR #4)

Realizada a busca dos artigos com a estratégia mencionada acima, o número de manuscritos identificados foi de 765.

2.1.4 Triagem dos Artigos

O próximo passo foi avaliar a elegibilidade dos estudos e esse processo passa por uma etapa de triagem dos artigos, com leitura de título e resumo (quando disponível), e uma etapa de confirmação, pela leitura do manuscrito em forma de texto completo.

A triagem pela leitura de títulos e resumos foi realizada por uma dupla de revisores, de maneira independente, sendo um deles, o Dr Matias Vieira e o outro o autor principal desta tese. Quando o resumo não estava disponível, se o título fosse sugestivo de inclusão, o artigo permanecia na base e passava para a etapa seguinte, de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo. Da mesma forma, quando as divergências entre os revisores não foram resolvidas por consenso, o artigo também passou para a próxima fase.

Assim, ao final desta etapa, dos 765 artigos inicialmente incluídos, sobraram 433.

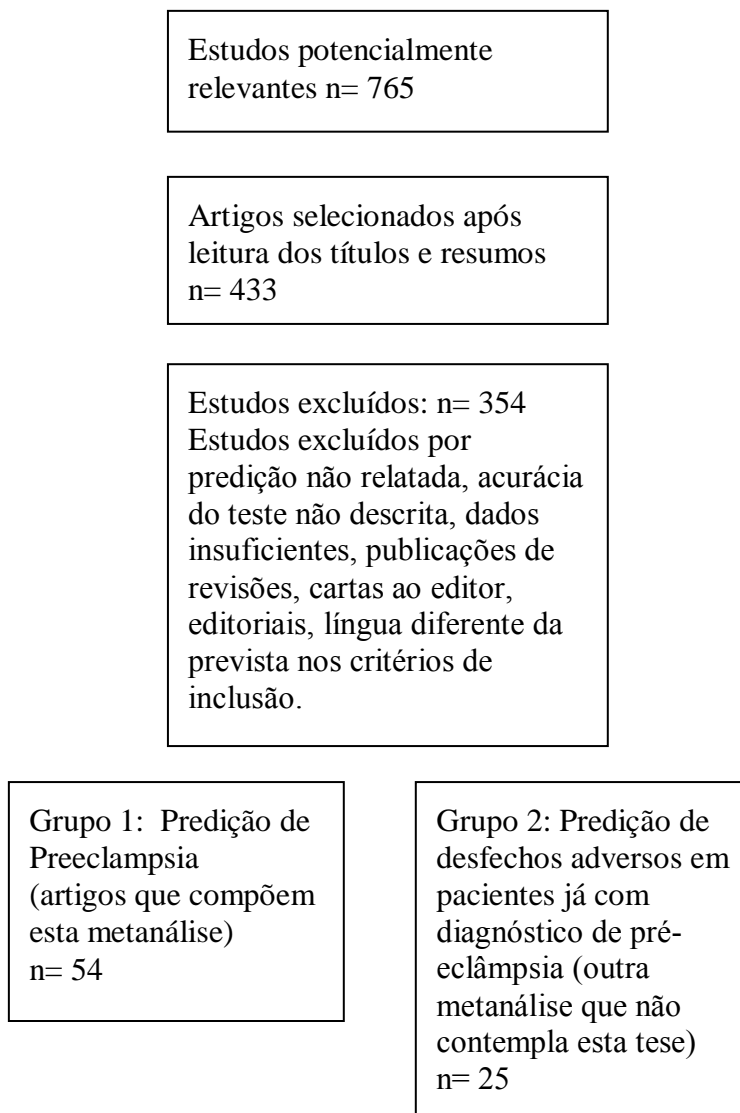
Todos os artigos que foram triados na fase anterior tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura mais detalhada do estudo, através do texto completo do artigo. Assim como na etapa de triagem, a confirmação da elegibilidade foi realizada pela mesma dupla de revisores, de modo independente. Nessa etapa, a exemplo da anterior, as divergências também foram resolvidas por consenso.

Foram excluídos, neste momento, 354 estudos. As causas de exclusão foram: predição não relatada no manuscrito, acurácia do teste não descrita, publicações de revisão, cartas ao editor, editoriais, dados insuficientes, publicação em língua diferente da prevista nos critérios de inclusão.

Dos 79 artigos que sobraram, 54 compõem esta metanálise e 25 compõem o grupo de artigos da outra metanálise que corre em paralelo (predição de desfechos adversos em pacientes já com diagnóstico de pré-eclâmpsia) e que não contempla o objetivo deste estudo.

O gráfico 1 representa o diagrama de fluxo da elegibilidade e inclusão dos manuscritos que compõem esta metanálise.

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos artigos



2.1.5 Avaliação Crítica dos Estudos

Após a seleção dos estudos os mesmos devem passar por uma avaliação crítica de sua qualidade metodológica.

Para avaliarmos o risco de viés em estudos diagnósticos de acurácia, e de maneira análoga às revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, a utilização de escores de qualidade não é recomendada. É preferível que essas características metodológicas sejam avaliadas de forma individual através da avaliação crítica de como o estudo foi elaborado e conduzido e da

avaliação dos domínios que representam a qualidade metodológica³⁵.

Dentre as opções de ferramentas disponíveis para avaliar tais características, recomenda-se a utilização do QUADAS 2. O QUADAS 2 consiste da análise de 4 domínios principais que avaliam: a) a seleção dos pacientes, b) o teste diagnóstico, c) o teste padrão ouro de referência e d) o seguimento dos pacientes durante o estudo e momento de aplicação do teste diagnóstico e teste de referência. Cada domínio é acessado quanto ao risco de viés e os três primeiros também o são quanto à sua aplicabilidade³⁷. O acesso aos domínios é realizado por questões específicas quanto à metodologia envolvida em cada artigo selecionado (os resultados do QUADAS 2 aplicados à esta metanálise são apresentados na seção resultados).

2.1.6 Extração dos Dados

Esta fase também foi realizada pela mesma dupla de revisores que participaram das etapas anteriores. Foi realizada a extração independente dos dados, preenchendo-se uma ficha de extração criada pelo grupo.

A obtenção dos dados que compõem a tabela 2 x 2 é particularmente importante, uma vez que geralmente estes dados ou não são reportados ou estão incompletos³⁵. Os mesmos foram calculados a partir das estimativas de desempenho dos testes, utilizando definições matemáticas.

Os dados extraídos corresponderam as seguintes variáveis: título do artigo, autor, ano de publicação, tamanho da amostra, número de pacientes com pré-eclâmpsia, idade gestacional da realização do exame de rastreamento, fatores de risco para pré-eclâmpsia, método ultrassonográfico para o rastreamento, ponto de corte do teste (se o mesmo fosse quantitativo) idade gestacional do diagnóstico da pré-eclâmpsia, métodos de rastreamento associados, teste diagnóstico de pré-eclâmpsia utilizado, avaliação do teste de rastreamento (verdadeiros e falsos positivos e verdadeiros e falsos negativos).

Na variável ponto de corte, julgamos que era fundamental conhecermos o exato ponto de corte dos métodos utilizados (quando quantitativos) para permitir a ampla aplicabilidade clínica do teste ultrassonográfico. Para isso, para os manuscritos onde este dado estava ausente, contactamos os autores principais de cada estudo através de email. Do total de 41 autores contactados, obtivemos os valores desejados de 6. Muitos autores não responderam. Alguns infomaram não possuir mais os dados enquanto outros relataram não ter um ponto de corte

específico porque suas análises envolviam múltiplos da mediana (MOM).

2.1.7 Análise Estatística

Quando os diferentes estudos incluídos reportam o mesmo ponto de corte para o teste, tratar as estimativas de desempenho do teste como medidas independentes está correto. Por outro lado, se existe um efeito do ponto de corte explícito essa abordagem não é adequada, já que as estimativas de desempenho estão correlacionadas e não serão independentes. Nestes casos é preferível utilizar a curva ROC sumária, que proverá uma estimativa mais acurada. Modelos hierárquicos são também abordagens eficazes para estimar o desempenho do teste e consideram a variabilidade nos estudos e entre os estudos. Podem ou não considerar covariáveis adicionais no modelo. Entretanto, a necessidade de programas estatísticos específicos, bem como pessoas capacitadas para os utilizarem, limitam sua utilização na maioria das metanálises de estudos diagnósticos de acurácia³⁵.

Sensibilidade e especificidade são proporções simples e como tal podem ser metanalisadas da forma clássica, considerando suas médias ponderadas pelo inverso da variância. Nestes casos, as medidas de sensibilidade e especificidade são tratadas como independentes e metanálises para cada um destes parâmetros são calculadas e, apresentados da forma clássica dois gráficos de floresta (um para sumarizar a sensibilidade e outro para sumarizar a especificidade entre os estudos)³⁵.

Essa abordagem de metanálise só deve ser utilizada se diferentes estudos que avaliaram o mesmo teste índice reportaram o mesmo ponto de corte para positividade do teste (ou seja, o efeito do ponto de corte está ausente). Este modelo estatístico é conhecido como *Metanálises individuais de sensibilidade e especificidade (summary operating point)*.

Se os estudos da revisão sistemática apresentarem valores diferentes para positividade do mesmo teste índice, podemos utilizar esses diferentes pontos de corte (e correspondentes pares de sensibilidade e especificidade) para estimar uma nova curva ROC. Esse método de cálculo de metanálise é chamado de curva ROC sumária ou SROC. Inicialmente, cada estudo contribui com um ponto de corte na curva, que corresponde a um valor único de sensibilidade-especificidade. Esta disposição gráfica é chamada de ROC plot.

Nossa análise seguiu estes pontos mencionados acima. Para variáveis quantitativas

(diferentes pontos de corte para um mesmo teste), nós usamos SROC. Para variáveis qualitativas (mesmo ponto de corte) foi utilizado o modelo de metanálises individuais de sensibilidade e especificidade (*summary operating point*). Quando uma variável quantitativa correspondeu ao mesmo percentil em diferentes populações nós a consideramos como uma variável qualitativa e também foi usado o modelo de *summary operating point*.

Foi utilizado o programa METADISC versão 1.4, como software para análise dos dados.

3 RESULTADOS

Foram incluídos 54 estudos na metanálise (o diagrama de fluxo foi apresentado anteriormente no gráfico 1). Tivemos um total de 60023 pacientes, sendo que destas, 1987 apresentaram pré-eclâmpsia (3,3%). Para predição de PE, foi realizada ultrassonografia entre 16 e 32 semanas em 45 estudos incluídos e em 9, o exame ultrassonoográfico foi efetuado entre 11 e 14 semanas.

Foram incluídos os seguintes métodos ecográficos para predição de pré-eclâmpsia: Dopplervelocimetria das artérias uterinas (52 artigos – 8 no primeiro trimestre e 44 no segundo), Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (1 artigo), Avaliação dopplervelocimétrica tridimensional (1 artigo). Inicialmente havíamos selecionado 8 artigos de Dopplervelocimetria das artérias oftálmicas e 2 de mensuração de volume placentário. Entretanto, nenhum destes foi incluído ou porque seus objetivos não incluíam predição de PE ou então porque os mesmos não preencheram os critérios de inclusão estabelecidos para a metanálise.

Detalhes dos estudos incluídos encontram-se descritos no anexo 1.

3.2.1 Avaliação Crítica da Qualidade Metodológica

A ferramenta QUADAS 2 foi utilizada para acessar a qualidade dos estudos incluídos.

Na análise do risco de viés, 68 % dos estudos foram de baixo risco para viés no domínio referente à seleção dos pacientes. Todos os estudos tiveram alta qualidade (baixo risco) no domínio teste diagnóstico, com exceção de um, o qual o risco era incerto. Houve alta qualidade em 89% e 100% dos estudos nos domínios teste referência (padrão ouro) e seguimento/tempo de aplicação, respectivamente

Na análise de aplicabilidade, todos os domínios tiveram mais de 90% dos artigos incluídos com alta qualidade.

Os detalhes de cada estudo relacionados à avaliação metodológica são apresentados abaixo (tabela 1 e gráfico 2)

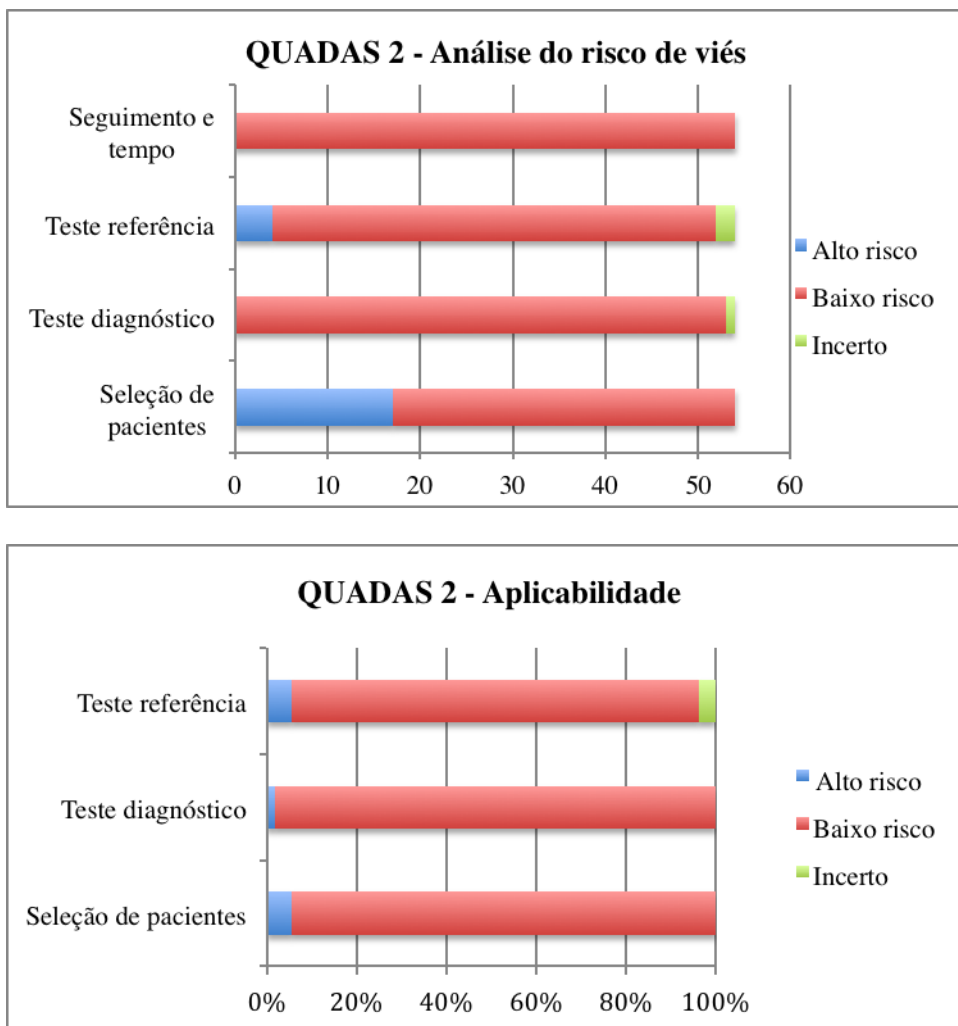
Tabela 1 - QUADAS 2 (*quality assessment of diagnostic accuracy studies*). Avaliação da qualidade metodológica de cada artigo incluído na metanálise (onde (OK) corresponde a baixo risco de viés, (-) corresponde a alto risco de viés e (?) significa risco incerto)

	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Teste Referência (padrão ouro)	Seguimento / tempo de aplicação do teste	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Teste Referência
1	-	OK	OK	OK	OK	-	OK
2	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
3	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
4	OK	OK	?	OK	-	OK	?
5	OK	OK	OK	OK	-	OK	OK
6	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
7	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK

8	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
9	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
10	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
11	-	OK	OK	OK	-	OK	OK
12	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
13	OK	OK	-	OK	OK	OK	OK
14	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
15	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
16	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
17	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
18	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
19	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
20	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
21	OK	OK	-	OK	OK	OK	-
22	OK	OK	-	OK	OK	OK	-
23	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
24	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
25	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
26	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
27	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
28	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
29	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
30	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
31	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK

32	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
33	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
34	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
35	OK	OK	?	OK	OK	OK	?
36	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
37	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
38	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
39	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
40	OK	OK	-	OK	OK	OK	-
41	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
42	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
43	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
44	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
45	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK
46	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
47	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
48	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
49	OK	?	OK	OK	OK	OK	OK
50	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
51	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
52	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
53	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
54	-	OK	OK	OK	OK	OK	OK

Figura 2 - QUADAS 2 (*quality assessment of diagnostic accuracy studies*). Distribuição geral dos estudos.



A interpretação da aplicação do QUADAS 2 encontra-se na seção discussão.

3.2.2 Acurácia dos Testes

Nós dividimos os estudos em testes de rastreamento de primeiro e de segundo trimestres. Em ambos os grupos, organizamos os artigos de acordo com o teste ultrassonográfico específico, por exemplo: *notch* (incisura protodiastólica), índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), testes associados e outros métodos.

Conseguimos organizar e analisar 12 diferentes conjuntos de estudos (tabela 2). Em 10 deles, utilizamos *summary operating point* como método estatístico para analisar sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança (RV) positiva e negativa. Em 2, o método estatístico utilizado foi a curva ROC sumária.

Tabela 2 - Estimativas dos diferentes métodos ultrassonográficos agrupados para predição de pré-eclâmpsia - Summary Operating Point/Curva ROC Sumária

<i>Método ultrassono-gráfica</i>	<i>Número de estudos</i>	<i>Número de pacientes incluídos</i>	<i>Número de pacientes com pré-eclâmpsia</i>	<i>Sensibilidade% (95% IC)</i> <i>I-square</i>	<i>Especificidade % (95% IC)</i> <i>I-square</i>	<i>Razão de Verossimilhança + (95% IC)</i> <i>I-square</i>	<i>Razão de Verossimilhança - (95% IC)</i> <i>I-square</i>	<i>AUC SROC</i>	<i>Risco de pré-eclâmpsia</i>
1 st trimestre									
IP médio § Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	5	6316	139	28 (21-36) 4,6%	95 (95-96) 0%	6,33 (4,17-9,62) 39,1 %	0,77 (0,70-0,86) 0,0 %	-	Não
2 nd trimestre									
Incisura Bilateral Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	9	28550	651	38 (34-42) 87,9%	91 (91-91) 97,8%	5,47 (3,57-8,39) 92,4%	0,65 (0,54-0,78) 85,6%	-	Não
Incisura em qualquer uterina	7	817	114	65 (55-74) 0%	73 (70-76) 90,6%	2,93 (1,83-4,71)	0,50 (0,40-0,66)	-	Sim

Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *						77,4%	5,4%		
Incisura em qualquer uterina Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	7	5432	175	49 (42-57) 86,3%	89 (88-89) 98,1%	5,06 (2,66-9,61) 93,3%	0,51 (0,36-0,74) 81,2%	-	Não
IR médio §§ Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	5	769	191	-	-	-	-	0,804	Sim
IR bilateral > 0,58 Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	3	514	53	42 (28-56) 0%	84 (80-87) 68,4%	2,23 (1,52-3,27) 0,0%	0,73 (0,58-0,92) 0,0%	-	Ambos
IR bilateral > 0,70 Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	3	514	53	19 (9-32) 0%	97 (95-99) 59,4%	4,91 (2,31-10,43) 0,0%	0,85 (0,74-0,96) 0,0%	-	Ambos
IR unilateral > 0,70 Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	3	271	42	52 (36-68) 48,2%	84 (79-89) 88,6%	3,64 (0,89-14,84) 87,5%	0,66 (0,42-1,05) 38,6%	-	Sim
IP médio > percentil 95 §§§ Predição de preeclâmpsia < 34 semanas	3	10673	29	69 (49-85) 0%	94 (94-95) 97,5%	10,28 (4,60-22,94) 89,2%	0,39 (0,22-0,68) 25,7%	-	Não
IP médio ** Predição de pré-eclâmpsia a qualquer	9	21327	638	-	-	-	-	0,675	Não

momento *										
IP médio > percentil 95 e/ou incisura bilateral *** Predição de preeclampsia < 34 semanas	3	12669	46	78 (64-89) 0%	89 (89-90) 94,8%	8,26 (5,55-12,29) 82,9%	0,28 (0,17-0,46) 0,0%	-	Não	
IP médio > percentil 95 e/ou incisura unilateral ou bilateral *** Predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento *	5	29960	639	46 (42-50) 72,9%	88 (87-88) 98,9%	3,49 (2,32-5,23) 93,5%	0,64 (0,58-0,70) 34,1%	-	Não	

§ 5 diferentes pontos de corte incluídos: (IP > 2,54, IP > 2,43, IP > 2,36, IP > 2,35 e IP > 2,52);

* Estudos incluídos para predição de PE ocorrendo em qualquer momento da gravidez;

§§ 4 diferentes pontos de corte incluídos para IR médio (IR > 0,52, IR > 0,57, IR > 0,58, IR > 0,69);

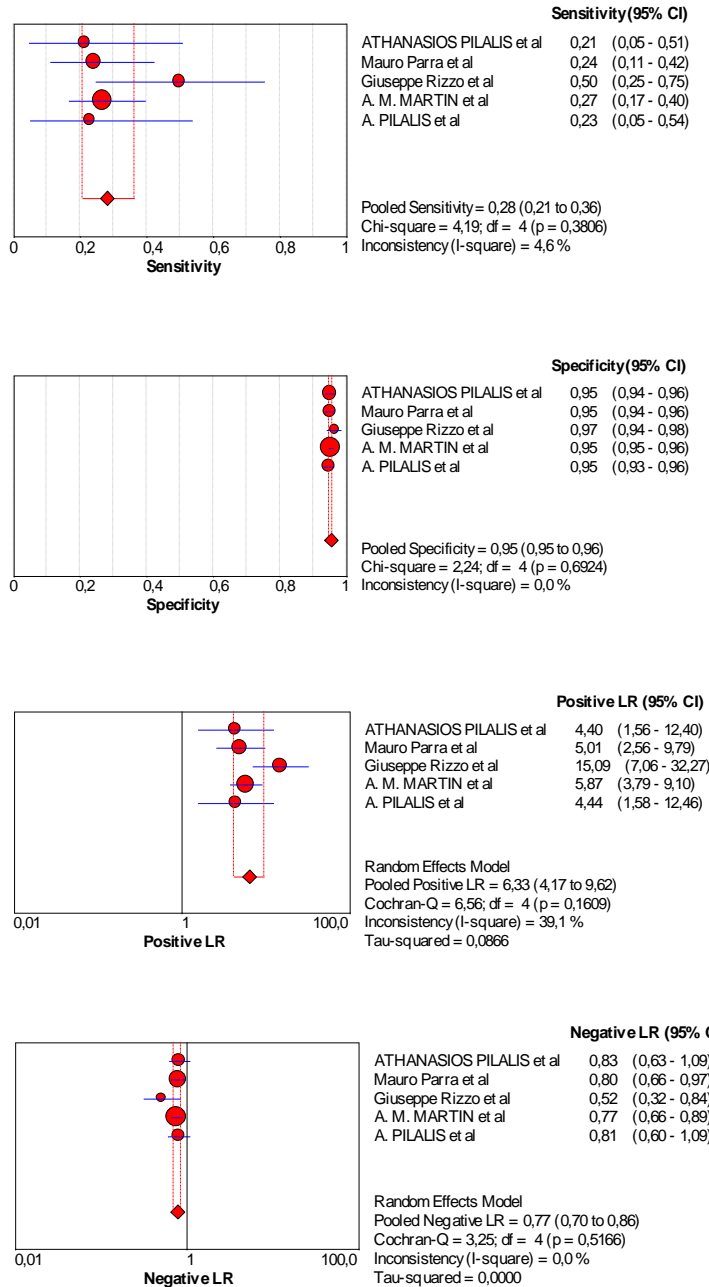
§§§ 3 diferentes pontos de corte incluídos para IP médio (IP > 1,45, IP > 1,55 e IP > 1,63)

** 9 diferentes pontos de corte incluídos para IP médio (IP > 1,54, IP > 1,06, IP > 0,857, IP > 1,6, IP > 1,45, IP > 1,047, IP > 1,63, IP > 1,79, IP > 1,55)

*** IP médios entre 0,875 e 1,63

No primeiro trimestre tivemos apenas um grupo de estudos. O método ecográfico agrupado foi IP médio. A sensibilidade foi 28%, a especificidade foi 95%, a RV positiva (RV+) foi 6,33 e a RV negativa (RV-) foi 0,77 (gráfico 3). Embora o IP médio tenha se mostrado um teste bastante específico, ele não é um exame aplicável para rastreamento em primeiro trimestre, uma vez que sua sensibilidade foi muito baixa. Estes resultados são resguardados para uma população de baixo risco para pré-eclâmpsia e para predição da doença com surgimento em qualquer momento da gravidez.

Figura 3 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de primeiro trimestre: IP médio em artérias uterinas em pacientes de baixo risco para PE (PE ocorrendo a qualquer momento da gravidez).



No grupo de testes de segundo trimestre foi onde encontramos a maior representatividade da nossa amostra. No artigo que segue em anexo nós dividimos a análise em predição de PE a qualquer momento da gestação e predição de PE precoce (PE com menos de 34 semanas), e em

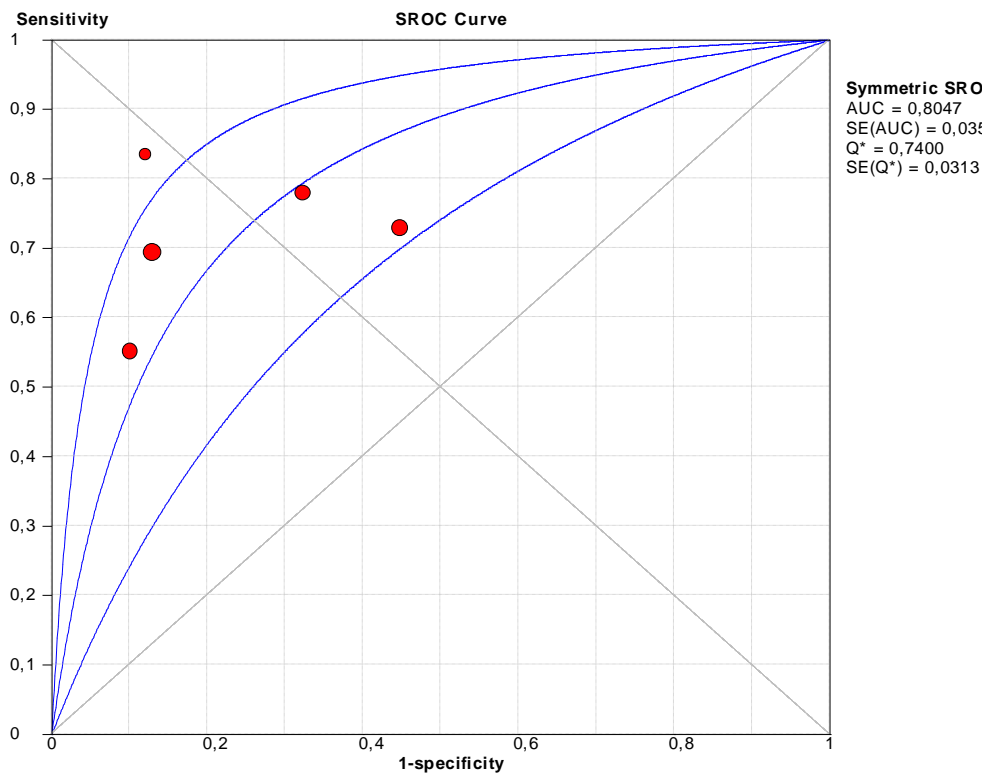
pacientes de alto ou baixo risco para o desenvolvimento da doença. Entretanto, nos parece mais didático e compreensível apresentarmos os dados de cada teste na ordem que os mesmos aparecem relacionados na tabela 2 e é desta forma que segue a descrição a seguir.

O primeiro exame diz respeito à incisura protodiastólica bilateral das artérias uterinas. Para esta análise, foram agrupados 9 artigos, todos correspondendo a populações de baixo risco para PE e todos utilizados para predição de PE a qualquer momento da gravidez. Este exame demonstrou uma alta especificidade (91%), mas os resultados das demais medidas de acurácia foram fracos. Todos os parâmetros, no entanto, demonstram uma grande heterogeneidade, uma grande inconsistência, evidenciada, na análise, por um *I-square* elevado (tabela 2).

Na sequência, analisamos dois grupos de exames correspondendo à incisura protodiastólica em qualquer artéria uterina. Ambos se destinaram à predição de pré-eclâmpsia a qualquer momento da gestação. Um deles correspondeu a pacientes de risco ao desenvolvimento da doença e o outro a pacientes de baixo risco. Nenhum dos exames teve resultados expressivos quanto à acurácia e ambos apresentaram grande heterogeneidade (tabela 2).

O próximo exame de segundo trimestre que foi avaliado foi o IR médio das artérias uterinas. Correspondeu a um agrupamento de 5 artigos, todos realizando predição de PE a qualquer momento da gravidez e entre populações de alto risco para o surgimento da doença. Como entre os 5 artigos tivemos 4 pontos de corte de IR médios diferentes ($RI > 0,52$, $RI > 0,57$, $RI > 0,58$, $RI > 0,69$), o método estatístico utilizado foi curva ROC sumária. A área abaixo da curva deste teste foi 0,804, o que correspondeu a uma ótima performance. Neste ponto da curva, o teste apresenta uma sensibilidade e uma especificidade correspondentes a 74%. O estudo mais próximo ao melhor ponto da curva ROC sumária usou um ponto de corte de IR médio maior que 0,58 (gráfico 4).

Figura 4 - Curva ROC sumária para IR médio: predição de PE a qualquer momento da gestação entre pacientes de risco para o desenvolvimento da doença.



A seguir analisamos o Índice de Resistência bilateral. Dois grupos foram estudados, com diferentes pontos de corte em cada um deles ($IR > 0,58$ e $IR > 0,70$). Ambos foram aplicados para predição de PE a qualquer momento da gravidez e ambos foram compostos por pacientes com risco não especificado para o desenvolvimento da patologia (população em geral). Para os dois pontos de corte diferentes a análise de acurácia teve baixa inconsistência (*I-square*). Embora IR bilateral maior que 0,70 tenha tido uma altíssima especificidade (97%), sua sensibilidade foi bastante baixa (19%). Quando o ponto de corte foi 0,58, o exame foi mais balanceado (sensibilidade 42% e especificidade 84%). A análise para o IR bilateral com seus dois diferentes pontos de corte é exibida nos gráficos 5 e 6.

Figura 5- Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE a qualquer tempo da gestação: IR bilateral > 0,58 em pacientes sem risco específico para PE.

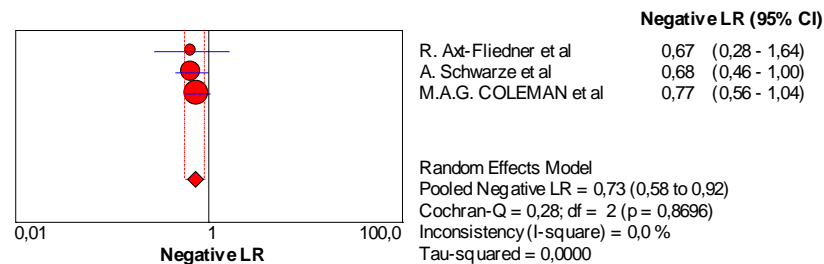
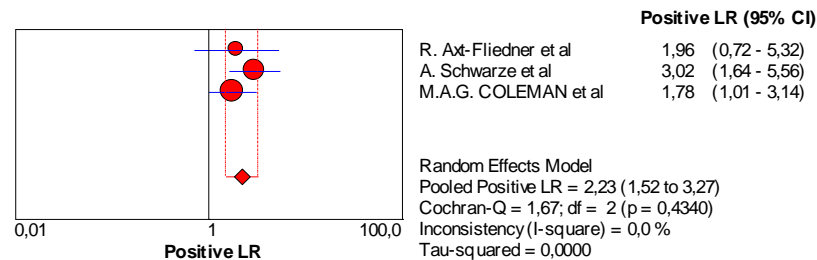
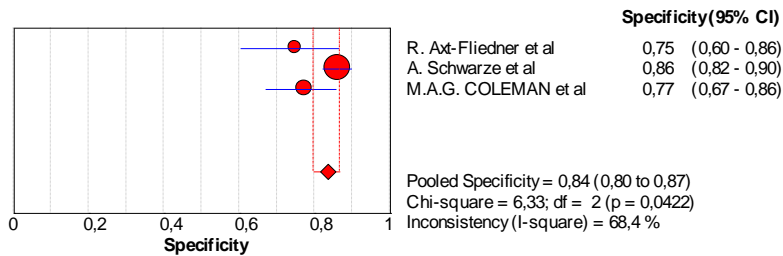
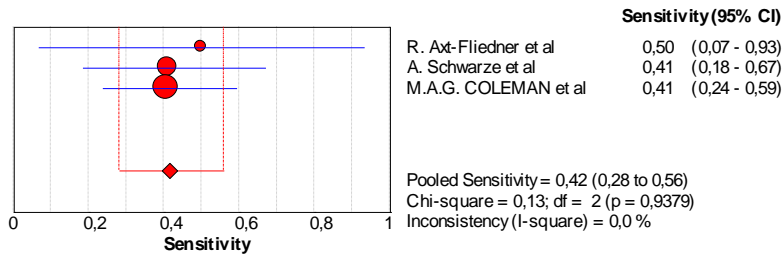
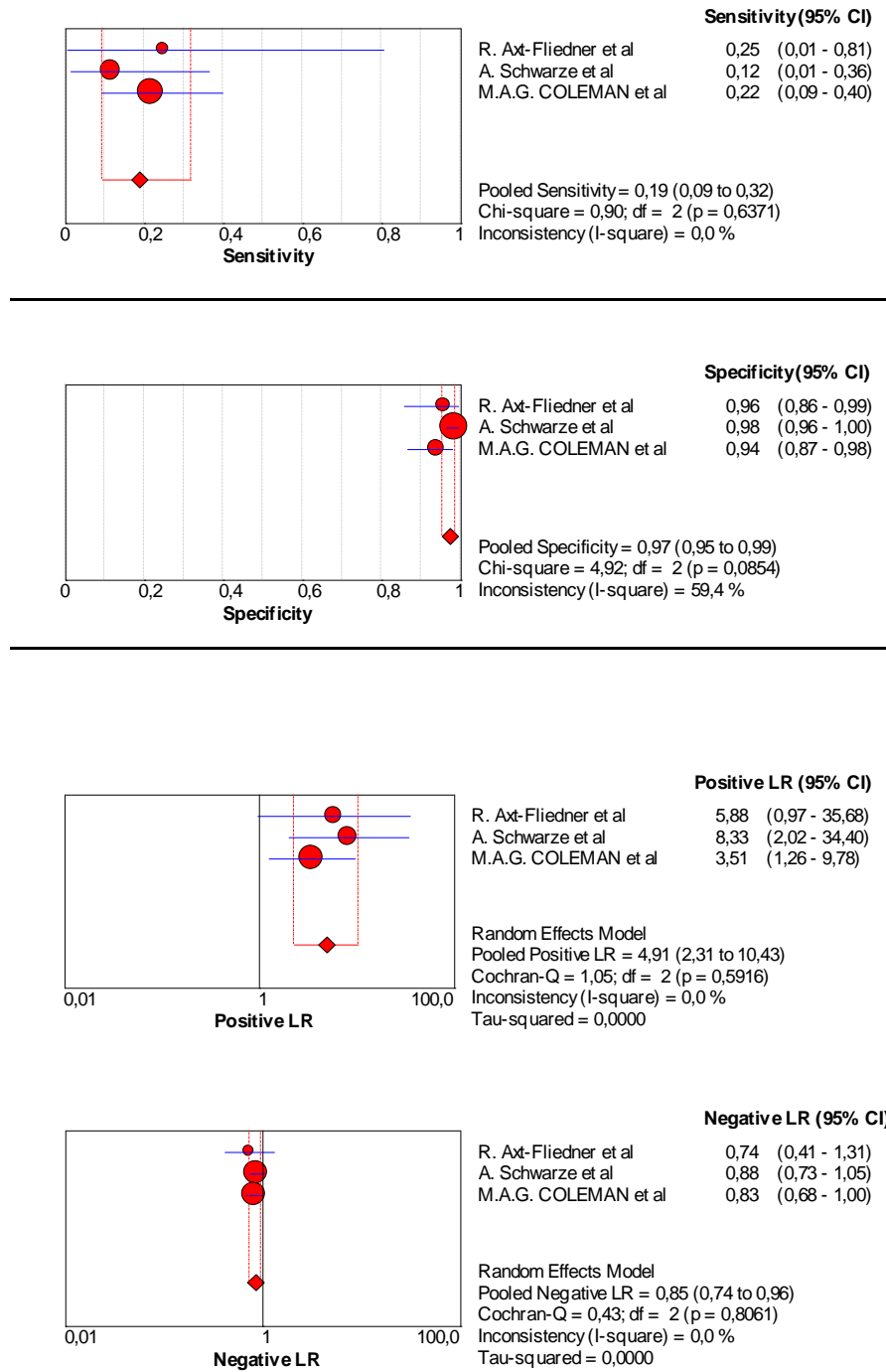


Figura 6 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE a qualquer tempo da gestação: IR bilateral > 0,70 em pacientes sem risco específico para PE.



Na sequência, analisamos o IR unilateral com ponto de corte IR maior que 0,70. Este

exame foi aplicado em populações de risco para PE e para predição do surgimento da doença a qualquer momento da gravidez. Os resultados de acurácia para este exame não são bons, além de terem uma inconsistência bastante grande na análise de heterogeneidade.

Os quatro últimos exames dizem respeito ao Índice de Pulsatilidade. Para predição de PE precoce (< 34 semanas) tivemos dois grupos de estudos (IP médio e IP médio e/ou incisura protodiastólica bilateral) com resultados entusiasmadores. Ambos incluíram somente pacientes sem risco para o desenvolvimento da doença. A performance destes testes foi bastante semelhante. A associação com incisura aumenta a sensibilidade (78%) e melhora a RV - (0,28). A especificidade do IP médio foi 94% e, quando associado à incisura, 89%. A RV + foi bastante alta ambos, sendo mais representativa com IP médio sozinho (10,28 e 8,26). A inconsistência (*I-square*) para RV + e para especificidade em ambos os testes, entretanto, foi alta. Estes resultados são mostrados nos gráficos 7 e 8, que seguem abaixo.

Os dois últimos testes, ainda relacionados com o IP, não apresentaram relevância. O primeiro corresponde ao IP médio. Equivale a um grupamento de 9 estudos, todos testando populações de baixo risco para o desenvolvimento de PE e sendo aplicados para predição da doença a qualquer momento da gravidez. Como os 9 estudos utilizaram pontos de corte de IP diferentes (nove IP médios diferentes incluídos (nem todos correspondendo ao mesmo percentil - IP > 1,54, IP > 1,06, IP > 0,857, IP > 1,6, IP > 1,45, IP > 1,047, IP > 1,63, IP > 1,79, IP > 1,55), o método estatístico de análise foi a SROC. A área abaixo da curva foi de 0,675. O último, corresponde ao IP médio acima do percentil 95 e/ou incisura protodiastólica unilateral ou bilateral. Suas medidas de acurácia foram fracas (exceto a especificidade de 88%) e a heterogeneidade foi bastante elevada.

Nós não conseguimos calcular a acurácia de todos os exames (como a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial ou volume placentário, por exemplo) porque houve alguns testes que tiveram dois ou menos estudos selecionados para a metanálise, não sendo possível o seu cálculo por restrição própria do software que calculou os resultados. O mesmo ocorreu quando nós tentamos calcular a acurácia dos testes com algumas associações como fibronectina, activina, fator de crescimento placentário, entre outros.

Figura 7 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE precoce: IP médio de artérias uterinas maior que o percentil 95 – pacientes sem risco de pre-eclampsia.

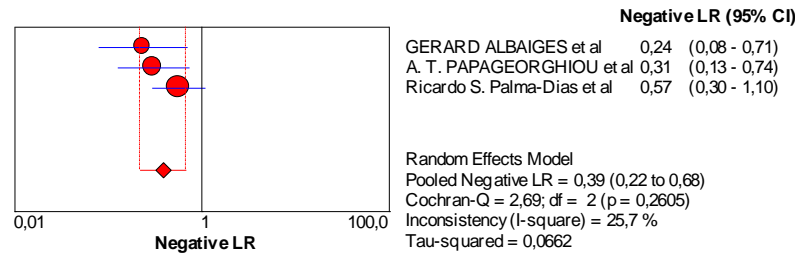
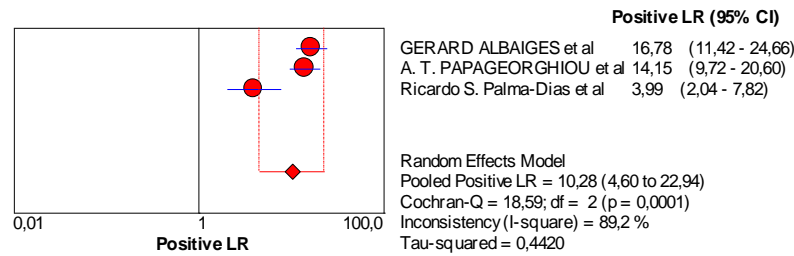
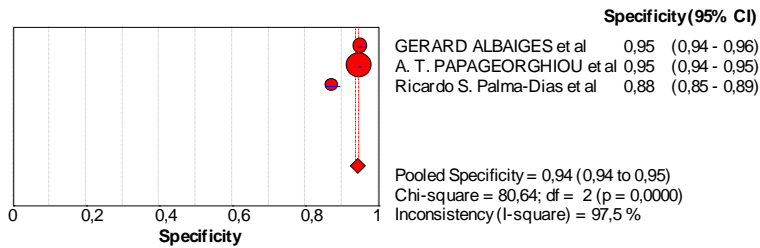
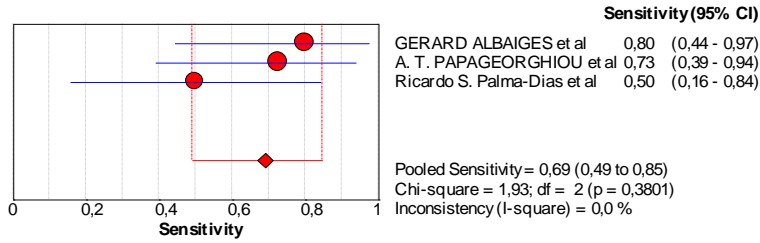
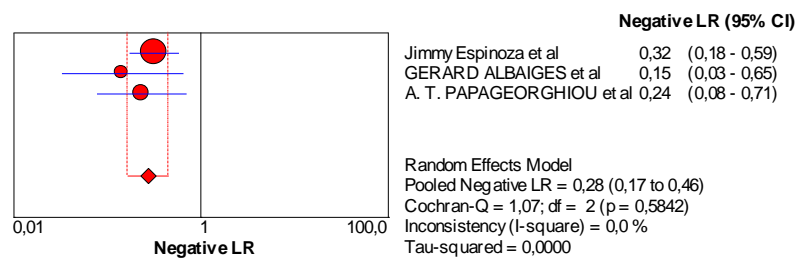
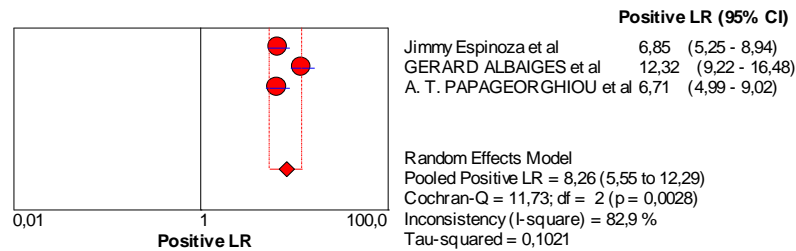
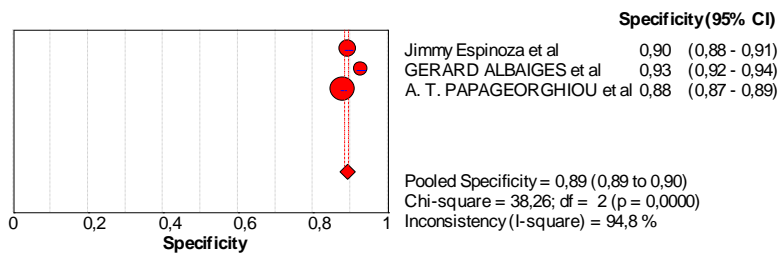
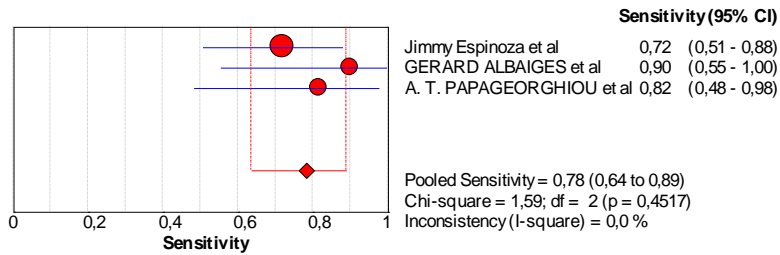


Figura 8 - Sensibilidade, especificidade, RV+, RV – para predição de pré-eclâmpsia em testes de segundo trimestre – predição de PE precoce: IP médio de artérias uterinas maior que o percentil 95 e/ou incisura bilateral – pacientes sem risco de pre-eclampsia.



4 DISCUSSÃO

O objetivo de nosso trabalho foi desenvolver uma metanálise para avaliar o poder preditivo da ecografia no diagnóstico de pré-eclâmpsia. Optamos por fazer este estudo por quatro motivos bem estabelecidos: (a) conhecimento e especialidade do grupo no assunto, (b) número grande de perda de pacientes com o projeto inicial, (c) necessidade clínica para predição de PE e (d) carência na literatura de dados consistentes quanto à predição de pré-eclâmpsia.

O primeiro motivo é referente à expertise do grupo. É de longa data a proximidade do Serviço de Obstetrícia de nosso hospital com o Serviço de Nefrologia, em especial com a linha de pesquisa de hipertensão na gestação. Muitas teses e publicações envolvendo gestantes e função endotelial foram desenvolvidas nos últimos 20 anos. O conluio atual, entretanto, uniu especificamente o setor de Ecografia. Trabalhamos em minha dissertação de mestrado com a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Naquele momento (ano de 2008) vimos que o método é aplicável a pacientes com hipertensão na gestação. Conseguimos estabelecer que o exame é capaz de demonstrar que, dentre as pacientes com síndrome de pré-eclâmpsia, aquelas com pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica possuem pior função endotelial em comparação com pré-eclâmpsia pura²⁹. Após, na dissertação de mestrado do colega Matias Vieira, demonstramos que a DMF apresenta-se bastante reduzida em pacientes com PE complicada, em comparação à PE sem complicações. Além disso, vimos que a disfunção endotelial severa (medida pela DMF), associa-se a um alto risco de desfechos adversos podendo ser um preditor de complicações da doença³⁰. Assim, tendo em vista a impossibilidade de, no doutorado, mantermos as coletas da DMF (pelo segundo motivo destacado, que diz respeito à perda de pacientes), optamos por ampliar o espectro e expandir o foco de análise para ultrassonografia em geral.

Tivemos muitas perdas de pacientes nos primeiros dois anos do doutorado. Este foi o segundo motivo que nos fez trocar de objetivo inicial. O projeto original contemplava a mensuração da função endotelial através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial e a associação da mesma com marcadores sanguíneos e placentários de pré-eclâmpsia, como PIGF e sflit-1. Como as pacientes com PE grave chegam ao centro obstétrico e muitas vezes apresentam, de imediato, critérios para interrupção da gestação, o grupo de grávidas com toxemia estava sendo formado apenas por pacientes com PE leve, tendo em vista que não tínhamos pessoas

qualificadas, durante as 24 horas do dia para estimarem a DMF. Além disso, durante os dois primeiros anos, tivemos alguns problemas técnicos que dificultaram sobremaneira a nossa coleta. O transdutor linear do ecógrafo onde fazíamos os exames (em uma sala apropriada dentro do ambulatório de obstetrícia) foi danificado, sem possuímos peça de reposição. O ecógrafo do centro obstétrico, onde conseguíamos recrutar algumas pacientes e executar a DMF também apresentou injúria e, durante este período, poucas pacientes foram incluídas, apenas em momentos em que os demais aparelhos do serviço de radiologia do Hospital (compatíveis com a realização da técnica) estavam disponíveis.

O terceiro motivo para desenvolvermos esta metanálise foi a necessidade clínica de predição de PE. A predição de um determinado desfecho apenas se faz necessária se existirem medidas preventivas, intervenções terapêuticas ou até mesmo uma monitorização e acompanhamento restritos que determinem melhora clínica ou evitem os desfechos esperados. O conhecimento científico atual não evidencia nenhuma medida preventiva inequívoca para PE. Entretanto, para mulheres com história de pré-eclâmpsia precoce e parto abaixo das 34 semanas e mulheres com história de mais de um episódio de PE nas gestações anteriores, é recomendado o uso de baixa dose de aspirina (75-100 mg/dia), iniciada até o final do primeiro trimestre^{38,39}. Além disso, para populações com baixa ingestão diária de cálcio (< 600 mg/dia), a suplementação do mesmo é recomendada (1,5 a 2 gramas/dia)^{38,40}. Esta última medida, reforça a necessidade de cada local conhecer a realidade de sua população e isto motivou o nosso grupo ao desenvolvimento de um outro estudo paralelo a esta tese para o conhecimento da ingestão de cálcio das pacientes atendidas no ambulatório de obstetrícia do Hospital da PUCRS. Este estudo está em fase de avaliação e seus dados ainda estão indisponíveis.

As medidas mencionadas acima justificam o rastreamento da pré-eclâmpsia. Sendo a mesma uma doença associada a uma mortalidade e morbidade no mundo inteiro tão importantes, a redução de sua incidência (por menor que seja) é bastante almejada. A fim de aplicarmos essas medicações preventivas descritas anteriormente, temos que encontrar exames com poder preditor da doença. E este é o quarto motivo pelo qual sugerimos a metanálise: carência na literatura de dados consistentes que apoiem determinados testes para predição de PE.

A utilidade do Doppler das artérias uterinas para predizer pré-eclâmpsia tem sido extensivamente estudada^{26,28,41,42,43,44}. Meads e colaboradores concluíram que, de uma forma geral, os testes para predição de pré-eclâmpsia possuem altas especificidades, porém baixas

sensibilidades⁴³. A presença de incisura protodiastólica bilateral foi o único teste relacionado a Doppler que apresentou especificidade maior que 90%. O índice de resistência, a incisura protodiastólica unilateral e a combinação de alguns índices foram os únicos testes de Doppler que apresentaram sensibilidade maior que 60% (66, 63 e 64, respectivamente). Cnossen e colaboradores²⁶, também em 2008, avaliou 15 diferentes índices de Doppler das artérias uterinas para predição de PE e crescimento intrauterino restrito. O autor relatou que o índice de pulsatilidade elevado com a presença de incisura protodiastólica bilateral no segundo trimestre foi o melhor preditor de PE em populações de alto e baixo risco. Em ambos os casos, as sensibilidades foram baixas e o autor se baseou nos valores de RV + e RV – para expressar o poder preditivo. Uma crítica, no entanto, refere-se ao autor ter aferido tais dados apenas com 1 estudo incluído no grupo referente ao teste mencionado acima. Independente do índice ou combinação de índices utilizados, a Dopplervelocimetria das artérias uterinas isoladamente parece ter um baixo valor preditivo, principalmente porque a técnica é sujeita a uma ampla variabilidade (por ser um exame operador-dependente e por ser aplicada a uma população muito heterogênea) e devido à uma baixa sensibilidade (inviabilizando um exame que objetiva predição).

Na busca de encontrar exames que possam incrementar a predição de PE, nosso objetivo foi analisar o papel dos testes ecográficos em geral. Tentamos incluir outros métodos ecográficos além da Dopplervelocimetria das artérias uterinas. Embora tenham sido identificados alguns manuscritos que usaram técnicas ecográficas distintas para predição da toxemia, nós não conseguimos calcular as suas medidas de acurácia, devido ao pequeno número de estudos que preencheram os critérios de inclusão de nossa metanálise (foi o caso, por exemplo dos artigos de Dopplervelocimetria das artérias oftálmicas, onde tínhamos inicialmente 8 artigos e nenhum foi incluído). Além disso, o software utilizado não permitia a realização de cálculos estatísticos quando os grupos da metanálise possuíam dois ou menos artigos agrupados (foi o que aconteceu com outros métodos como DMF, Doppler em 3 dimensões).

A associação de diferentes marcadores também tem sido proposta para aumentar a predição da pré-eclâmpsia²⁰. A inclusão de parâmetros maternos em algoritmos de predição pode melhorar a acurácia preditiva quando associados, estes parâmetros, a marcadores bioquímicos e ecográficos^{21,22,23}. Um destes algoritmos desenvolvido por regressão logística, que combinou logaritmos do IP das artérias uterinas, pressão arterial (PA) média, proteína A plasmática

associada à gestação (PAPP-A), fator de crescimento placentário sérico livre (PIGF), índice de massa corporal (IMC) e presença de nuliparidade ou história de pré-eclâmpsia prévia apresentou uma taxa de detecção para pré-eclâmpsia precoce (< 34 semanas) de 93% para uma taxa fixa de 5% de falso positivos. A razão de verossimilhança positiva foi de 16,5 e a negativa, de 0,06²¹. Ainda que os resultados tenham sido promissores, a evidência de que os desfechos materno-fetais sejam incrementados pelo rastreamento precoce ainda permanece incerta. Neste contexto, é importante ressaltar que estes biomarcadores não são aprovados pela U.S. FDA (Food and Drug Administration) e não estão disponíveis para uso clínico³⁸. Além disso, a utilização desses algoritmos requer ferramentas que nem sempre são disponíveis (principalmente em países em desenvolvimento, onde a mortalidade relacionada a PE é maior) como computador, internet e acesso ao próprio algoritmo. Assim, enfatiza-se a importância desta metanálise, uma vez que a ecografia permanece sendo um método isolado de ampla utilização para predição de PE.

Entretanto, nosso estudo teve algumas limitações: (a) inclusão apenas de estudos com pontos de corte quantitativos bem estabelecidos, (b) inclusão apenas de estudos de Dopplervelocimetria das artérias uterinas, (c) heterogeneidade da amostra e (d) metodologia estatística.

Primeiramente, é importante ressaltar que muitos estudos de índices de Dopplervelocimetria reportam seus resultados expressando os pontos de corte (como já mencionado acima) através de percentis (IR médio acima do percentil 90 para a idade gestacional, IP médio acima do percentil 95, artéria cerebral média abaixo do percentil 10, entre muitos outros). Deste modo, faz-se necessário que o profissional envolvido no atendimento, tenha em sua posse tabelas ou outros instrumentos que permitam ao mesmo conhecer os diferentes percentis do determinado exame. Isso dificulta a aplicabilidade do método. De acordo com nosso julgamento clínico, acreditamos ser necessário que os exames quantitativos possuam pontos de corte bem estabelecidos. Desta forma, incluímos apenas artigos que descreviam os valores absolutos de seus índices e para os que não os descreviam enviamos e-mail aos autores solicitando tais informações. Isto foi considerado por nós como um ponto positivo de nossa metanálise, pois assim, acreditamos que podemos ter uma aplicação mais ampla e difusa do exame, facilitando a interpretação do teste, principalmente em locais onde o acesso àquelas ferramentas pode ser difícil. Entretanto, de uma maneira ambígua, esta proposta pode ser considerada também um ponto negativo do estudo, pois limitou a inserção dos mais novos

manuscritos que usam equações logarítmicas de estratificação de risco e múltiplos da mediana para diferentes marcadores, não possuindo assim, pontos de corte estabelecidos.

Segundo, a metanálise foi desenhada para avaliar a força de vários métodos ultrassonográficos agrupados para predizer pré-eclâmpsia e, como discutimos anteriormente, apenas exames de Dopplervelocimetria das artérias uterinas foram incluídos, devido às diferentes razões já mencionadas.

Terceiro, os grupos foram muito heterogêneos e esta é uma dificuldade bastante conhecida em metanálises de testes diagnósticos. Por ser permitido mais de um delineamento de estudo, como estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais, além de poder ter natureza retrospectiva quanto prospectiva, algumas vezes a combinação dos achados destes diferentes estudos chega a não ser indicada e pode gerar estimativas enviesadas acerca da acurácia do teste.

Em quarto lugar, destacamos a metodologia estatística empregada em nosso estudo. Modelos hierárquicos são preferíveis para o cálculo de metanálise, pois permitem considerar a variabilidade no estudo (erro amostral) e a variabilidade entre os estudos (heterogeneidade). Devido ao *know-how* do epidemiologista envolvido com a análise estatística de nossa tese, foram utilizados *summary operating point* e *summary ROC curve* como métodos estatísticos, ao invés dos modelos hierárquicos. No caso de *summary operating point*, as medidas de sensibilidade e especificidade foram tratadas como independentes e assim, análises para cada um destes parâmetros foram calculadas e apresentadas da forma clássica de gráfico de floresta. Essa abordagem de metanálise só se aplica para diferentes estudos que avaliaram o mesmo teste índice e reportaram o mesmo ponto de corte para positividade do teste. No caso de *summary ROC curve*, os possíveis valores de corte para positividade de um teste índice e seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade foram graficamente representados por uma curva ROC, que apresenta a sensibilidade no eixo das ordenadas (y) e 1-especificidade no eixo das abscissas (x). Este é um modelo de regressão linear no qual cada estudo contribui com um ponto de corte na curva, que corresponde a um valor único de sensibilidade-especificidade. Via de regra, através desta curva ROC, os estudos ou derivam uma medida de acurácia do teste, através do cálculo da área sob a curva ROC, ou definem um valor de corte para a positividade do teste. Se os estudos da revisão sistemática apresentarem valores diferentes para positividade do mesmo teste índice, devemos utilizar esses diferentes pontos de corte para estimar uma nova curva ROC e esta

disposição gráfica é chamada de ROC plot.

Foi observado um número significativo de estudos com alta qualidade na análise com QUADAS 2. Como testamos a acurácia de diferentes testes diagnósticos, aceitamos diferentes exames compondo o domínio teste diagnóstico. Considerando que o critério diagnóstico de pré-eclâmpsia (a forma de medir a proteinúria e o critério de hipertensão) mudou com o passar dos anos, aceitamos como padrão-ouro para diagnóstico algumas variações diferentes de testes padrão, o que justifica um grande número de estudos incluídos também no domínio teste referência. O domínio que possuiu o maior número de estudos com baixa qualidade foi o de seleção de pacientes e esta baixa qualidade está relacionada à heterogeneidade da população incluída.

Foi avaliada a acurácia de 12 diferentes testes de Doppler de artérias uterinas para predição de PE. Algumas revisões referem que a Dopplervelocimetria das artérias uterinas tem acurácia limitada para este fim^{28,44}. Nossos resultados são muito próximos aos resultados publicados por Cnossen e colaboradores²⁶. Tivemos a melhor acurácia com o exame índice de pulsatilidade médio. Seus melhores resultados foram observados quando o teste foi usado para predizer pré-eclâmpsia precoce em uma população de baixo risco. O IP médio teve uma RV+ elevada e, quando associado à incisura protodiastólica bilateral, o exame teve uma RV- baixa (um teste clinicamente útil deve possuir uma RV+ elevada (> 10) e uma RV- baixa ($< 0,2$)^{26,45}. Como a heterogeneidade da amostra foi elevada, os resultados devem ser considerados com cautela. O IP médio foi considerado uma variável qualitativa porque todos os trabalhos incluídos neste grupo mostraram seus valores de IP no percentil 95. Desta forma, não tivemos um ponto de corte específico para o IP médio e se este exame for utilizado para predição de PE, o profissional deverá ter uma referência do valor do percentil 95 do IP médio para a sua respectiva população.

Embora a melhor acurácia tenha sido observada com o IP médio, temos que destacar o desempenho do índice de resistência (IR). Bons resultados foram encontrados com IR para predição de PE no segundo trimestre da gestação em pacientes de risco para o desenvolvimento da doença. Nesse grupo de pacientes, o método utilizado foi IR médio das artérias uterinas. Com este teste, obteve-se uma área abaixo da curva de 0,804, com uma sensibilidade e especificidade de 74%. O melhor ponto da curva correspondeu a um estudo que utilizou um ponto de corte de 0,58.

Alta sensibilidade é um atributo mais útil para predizer pré-eclâmpsia que especificidade. Considerando-se os benefícios, perigos e custos é preferível minimizar os falso negativos que os falsos positivos, embora o ideal seja evitar ambos. Segundo nossos resultados, em populações de baixo risco para o surgimento de PE, o uso do IR no segundo trimestre para predição da doença deve ser desencorajado. IR bilateral $> 0,70$ teve uma especificidade extremamente elevada (97%), mas uma sensibilidade muito baixa (19%). Quando o ponto de corte para o IR bilateral foi 0,58, o exame foi mais balanceado (sensibilidade 42% e especificidade 84%), mas a baixa sensibilidade limita a aplicação clínica deste teste. No entanto, a especificidade bastante alta do IR $> 0,70$ permite dizer que quando o exame for realizado e o resultado for $> 0,70$, a probabilidade da paciente desenvolver PE é alta, tendo em vista que este resultado tem um reduzido número de falso positivos.

Em um último parágrafo creio ser importante ressaltarmos o porquê de não calcularmos as medidas de acurácia de certos estudos incluídos. A limitação principal esteve concentrada no software utilizado. Usamos na metanálise o programa Meta-Disc. versão 1.4⁴⁶, sendo este um dos programas recomendados para a realização dos cálculos estatísticos em metanálises de testes diagnósticos e um software de domínio do epidemiologista envolvido na nossa tese. Quando tínhamos grupos com dois ou menos artigos representando um determinado teste, o programa não permitia os cálculos de acurácia. Isso ocorreu, por exemplo, com manuscritos sobre índice de pulsatilidade em pacientes de alto risco e predição de PE precoce. O grupo original tinha 4 estudos. Um deles era sobre IP ou incisura bilateral. Outro era sobre IP acima de um determinado ponto de corte em qualquer uma das artérias uterinas e outros dois eram sobre IP médio. Como eram métodos diferentes os agrupamos em três grupos distintos. Nenhum grupo pôde ter sua acurácia calculada pois 2 grupos tinham 1 artigo apenas e o outro tinha dois. O mesmo ocorreu com outros tipos de exames diferentes (como a DMF, por exemplo) ou também quando nós tentamos calcular a acurácia dos testes com algumas associações como fibronectina, activina, fator de crescimento placentário, entre outros.

5 CONCLUSÕES

Isoladamente, os exames ultrassonográficos não possuem boa acurácia para predição de PE quando realizados no primeiro trimestre da gestação.

O índice de pulsatilidade médio acima do percentil 95, quando realizado como teste isolado no segundo trimestre é o exame com melhor poder preditivo contando com uma RV + e RV – aceitáveis. Entretanto, este teste se aplica para populações de baixo risco para o desenvolvimento de PE e para predizer a doença abaixo das 34 semanas.

Para pacientes de baixo risco para PE e predição de doença a qualquer momento da gravidez, nenhum teste ultrassonográfico isolado possui boa acurácia.

Para pacientes de alto risco e predição de doença a qualquer momento da gravidez, o IR médio $> 0,58$ é o exame mais indicado, realizado no segundo trimestre da gestação.

Para pacientes de alto risco, nenhum grupo analisado testou predição de PE precoce (< 34 semanas).

Índice de resistência bilateral no segundo trimestre $> 0,70$ reduz grandemente os falsos positivos em populações de risco não especificado e para predição de PE a qualquer momento. Possui uma especificidade de 97%. Entretanto a baixa sensibilidade não justifica que o exame seja utilizado com esta finalidade.

Enquanto o uso de algoritmos com múltiplos marcadores para pré-eclâmpsia não for recomendado para aplicação clínica e os mesmos não forem amplamente disponibilizados, a ultrassonografia permanece sendo um método para a predição de PE. No entanto, devido à inconsistência de alguns testes, mesmo exames com alta sensibilidade e especificidade devem ser interpretados com cautela.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14724: informação e documentação – trabalhos acadêmicos – apresentação. Rio de Janeiro, 2011.
2. GIFFORD, R.W. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, v.183, n. 1, p.S1-S22, Jul. 2000.
3. ROBERTS, J.M.; HUBEL, C.A. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. Placenta, v.30, p.S32–S37, Mar. 2009.
4. LEVINE, R. J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med, v. 350, n. 7, p. 672-683, Feb. 2004.
5. LEVINE, R. J. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med, v. 355, n. 10, p. 992-1.005, Sept. 2006.
6. MAYNARD, S.E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest, v.111, n. 5, p.649-58, Mar. 2003
7. MOMBOULI, J.V.; VANHOUTTE, P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol, v.31, n.1, p.61-74, Jan. 1999.
8. ROBERTS, J.M.; GAMMILL, H.S. Preeclampsia: recent insights. Hypertension, v.46, n.6, p. 1243-9, Dec. 2005.
9. REDMAN, C.W.; SARGENT I. L. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. Science, v.308, n. 5728, p. 1592-94, Jun. 2005.
10. CHAMBERS, J.C. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. JAMA, v.285, n.12, p. 1607-12, Mar. 2001.
11. MAYNARD, S.E. et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. Pediatr Res, v. 57, n. 5, p. 1R-7R, May. 2005.
12. WANG, A.; RANA, S.; KARUMANCHI S.A. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. Physiology, v.24, n.3, p.147-58, Jun. 2009.
13. DAVISON, J.M. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. J Am Soc Nephrol, v.15, n.9, p.2440-8, Sep. 2004.
14. LAM, C.; LIM, K.H.; KARUMANCHI S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension, v.46, n. 5, p.1077-85, Nov. 2005.

15. TJOA, M.L.; LEVINE, R.J.; KARUMANCHI S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. Front Biosci, v.1, n.12, p.2395-402, Jan. 2007.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007. 104 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
17. SIBAI, B.; DEKKER G.; KUPFERMINEC M. Pre-eclampsia. Lancet, v.365, n.9461, p. 785-99, Feb. 2005.
18. KASSEBAUM, N.J. et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. LANCET, v.384, n9947, p. 980-1004, Sept. 2014.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. Ministério da Saúde; 2005. p.158.
20. GIGUERE, Y. et al. Combining Biochemical and Ultrasonographic Markers in Predicting Pre-eclampsia: A Systematic Review. Clinical Chemistry, v.56, n 3, p. 361-74. Mar. 2010.
21. POON, L.C. et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension, v.53, n. 5, p. 812-18. May. 2009.
22. POON, L.C. et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre- eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol, v.33, n.1, p. 23-33, Jan. 2009.
23. POON, L.C. et al. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. Prenatal Diagn, v.29, n.6, p.553-9, Jun. 2009.
24. LEVINE R.J.; LINDHEIMER M.D. First-trimester prediction of early preeclampsia: a possibility at last! Hypertension, v.53, n.5, p. 747-8, May. 2009.
25. MYATT, L. et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. Obstet Gynecol, v.119, n.2, p. 1234-42, Jun. 2012.
26. CNOSSEN, J.S. et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ, v.178, n.6, p. 701-11, Mar. 2008.
27. KLEINROUWELER, C.E. et al. The added value of second trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in the identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, v.42, p. 257-267, Aug. 2013.

28. CONDE-AGUDELO, A.; VILLAR, J.; LINDHEIMER, M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol, v.104, n.6, p. 1367-91, Dec. 2004.
29. CUNHA FILHO, E.V. et al. Dilatação Mediada por Fluxo no Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Pré-Eclâmpsia. Arq Bras Cardiol, v.94, n.2, p, 195-200, 2010.
30. VIEIRA, M.C. et al. Flow-mediated dilatation of brachial artery as marker of preeclampsia morbidity. International Journal of Cardiology, v.168, n.4, p. 4424-25, Oct. 2013.
31. TAKASE, B. et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. J Hum Hypertens, v.17, n.10, p. 697-704, Oct. 2003.
32. BRANDÃO, A.H. et al. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. Radiol Bras, v.45, n.1, p. 20-3, Jan. 2012.
33. BRANDÃO, A.H. et al. Função Endotelial, Perfusão Uterina e Fluxo Central em Gestações Complicadas por Pré-Eclâmpsia. Arq Bras Cardiol, v.99, n.4, p. 931-35, Oct. 2012.
34. SACKETT, D.L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ, v.312, n.7023, p. 71-2, Jan.1996.
35. BRASIL - Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos diagnósticos de acurácia.. p.1-71.
36. COOK, D.J.; MULROW, C.D.; HAYNES, R.B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med, v.126, n.5, p.376-80, Mar. 1997.
37. WHITHING, P.F. and the QUADAS-2 Group. Quadas – 2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med, v.155, n.8, p. 529-36, Oct. 2011.
38. TASK FORCE IN HYPERTENSION IN PREGNANCY. Prediction of preeclampsia. In *Hypertension in Pregnancy*, American College of Obstetricians and Gynecologists (eds). American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington, 2013; p. 21-25.
39. DULEY, L. et al. Anti-platelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659. DOI: 10.1002/ 14651858.CD004659.pub2.
40. HOFMEYR, G.L. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD001059. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001059.pub3
41. CNOSSEN, J.S. et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. Acta Obstet Gynecol Scand, v.88, n 7, p. 758-65, 2009.

42. CNOSSEN, J.S. et al. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. BMC Pregnancy Childbirth, v.6, p.1-8, 2006.
43. MEADS, C.A. et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. Health Technol Assess, v.12, n.6, p. 1-270, Mar. 2008.
44. PAPAGEORGHIU, A.T. et al. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med, v. 12, n.2, p. 78-88, Aug. 2002.
45. DEEKS, J.J., ALTMAN, D.G. Diagnostics tests 4: likelihood ratios. BMJ, v.329, n.7458, p. 168-9, Jul. 2004.
46. ZAMORA, J. et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. BMC Medical Research Methodology, v.6, n.31, 2006.

ANEXO 1 - Características dos Estudos Incluídos na Análise.

* Incluído apenas incisura em qualquer uma das artérias uterinas.

** Estudo não incluído. Autores não responderam e-mail ou estudo envolvia MOM.

*** Incluído apenas incisura em qualquer uma das artérias uterinas. Autor perdeu dados para IR > p91/Autor não possuía valores absolutos para IR/IP.

**** Excluído – diferentes IP para diferentes idades gestacionais.

***** Incluído apenas IR com um valor fixo. Excluídos outros índices.

Estudo	Idade gestacional (semanas)	Número de pacientes (número de PE)	Desenho do estudo	Padrão ouro	Exame testado	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
A. Antsaklis et al ¹ *	20-32 (20,24,28, 32)	654 (21)	Incluiu nulíparas. Excluiu pacientes de risco.	PA \geq 140/90 mm Hg 2x, intervalo de 6 h; proteinúria \geq 300 mg/24h	Incisura em qualquer (20 wks) Incisura em qualquer (24 wks) Incisura em qualquer (28 wks) Incisura em qualquer (32 wks)	81 76,1 76,1 71,4	87,2 95,1 96 96,7
A. Khalil et al ² **	11-14	252 (42)	Incluiu pacientes de risco para PE	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio (PE / PE precoce) IP + PP13 IP + AIx-75 IP + PP13 + AIx75	19 / 21,4 (PE/PEP) 71,4 / 78,6 51,4 / 78,6 85,7 / 92,9	90/90 (PE/PEP) 90/90 90/90 90/90
A. Khaw et al ³ **	11-14	534 (27)	Incluiu nulíparas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP + PA média + Volume de enchimento	77,8	79,1
A. M. Martin et al ⁴	11-14	3045 (63)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > 2,35 (percentil 95)	27 (PE) 50 (PE < 34 weeks) 60 (PE < 32 weeks)	95,4 (PE) 95,1 (PE < 34 weeks) 95,1 (PE < 32 weeks)
A. Ohkuchi et al ⁵ . ***	16-23	288 (9)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal, gestões únicas não-selecionadas	PAD \geq 90 mmHg 2x, 4 h de intervalo e proteinúria \geq 0.3g/24h ou fita \geq 2+	Incisura em qualquer Incisura bilateral IR > percentil 91 A/C > percentil 91	67 56 67 78	81 92 85 87

					Índice da profundidade da incisura > 0.14	67	92
A. Pilalis et al ⁶	11-14	1123 (14)	Inclui mulheres com gestação única viável, e CCN entre 45 e 84 mm	PAS ≥ 140 mmHg or PAD ≥ 90 mmHg, 2xt, 6 h de intervalo e proteinúria ≥ 0.3g/24h ou fita ≥ 2+	IP médio > 2,54 (percentil 95)	21,4 (PE) 33,3 (PE precoce)	95,1 (PE) 95 (PE precoce)
A. Schwarze et al ⁷	19-26	346 (17)	Incluiu mulheres com gestação única. Excluiu mulheres de alto risco para PE	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg, e proteinúria ≥ 0.3g/24h; ausência de infecção urinária	Qualquer IR > 0,58 IR bilateral > 0,58 Qualquer IR > 0,7IR blateral > 0,7 Qualquer incisura Incisura bilateral	81 44 38 13 88 50	63 86 88 99 60 83
A. T. Papageorghiou et al ⁸	22-24	7851 (113)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal, sem malformações fetais	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > 1,63 Incisura bilateral Mean PI > 1,63 or bilateral notches	69 (PE+CIUR) 23,9 (PE-CIUR) 84 (PEP + CIUR) 72,7 (PEP - CIUR) 64,3 (PE+CIUR) 25,4 (PE-CIUR) 76 (PEP + CIUR) 45,5 (PEP - CIUR) 83,3 (PE+FGR) 40,8 (PE-FGR) 92 (early PE + FGR) 81,8 (early PE - FGR)	95,2 (PE+CIUR) 95,1 (PE-CIUR) 95,1 (PEP + CIUR) 95 (PEP - CIUR) 91 (PE+CIUR) 90,9 (PE-CIUR) 90,9 (PEP + CIUR) 90,8 (PEP - CIUR) 88,5 (PE+FGR) 88,4 (PE-FGR) 88,4 (early PE + FGR) 88,2 (early PE - FGR)
A. T. Papageorghiou	22-24	16806 (369)	Incluiu mulheres	Guidelines da International Society	Incisura bilateral	33,6	90,5

et al ⁹			com gestação única e sem malforma- ções fetais	for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP > 1,44 IP > 1,6 ou incisura bilateral IP > 1,38 IP > 1,6 IP > 1,6 IP > 1,6 IP > 1,6 IP > 1,6 IP > 1,6 IP > 1,6 e história materna IP > 1,6 e história materna IP > 1,6 e história materna IP > 1,6 e história materna IP > 1,6 e história materna	45,5 47,9 48,5 38,2 46,9 52,3 58,3 63,1 41,2 50,4 57,5 62,6 67,5	91,0 88,3 88,3 95 90 85 80 75 95 90 85 80 75
A.O. Odibo et al ¹⁰ **	11-14	452 (42)	Incluiu mulheres com gestão única e realizando rastreamento para aneuploidias no primeiro trimestre	Guidelines do American College of Obstetricians and Gynecology	IP médio IP médio e placentar protein 13 (PP13) IP médio e pregnancy- associated plasma protein A (PAPP-A) IP médio + PP13 + PAPP-A IP médio IP médio e placentar protein 13 (PP13) IP médio e pregnancy- associated plasma protein A (PAPP-A) IP médio + PP13 + PAPP-A P médio IP médio e placentar protein 13 (PP13) IP médio e pregnancy- associated plasma protein A (PAPP-A)	21 30 25 35 51 45 45 48 62 50 64	95 95 95 95 90 90 90 90 80 80 80

					IP médio + PP13 + PAPP-A	60	80
					IP médio (PE precoce)	59	95
					IP médio e placentar protein 13 (PP13) (PE precoce)	55	95
					IP médio e pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (PE precoce)	50	95
					IP médio + PP13 + PAPP-A (PE precoce)	68	95
					IP médio (PE precoce)	59	90
					IP médio e placentar protein 13 (PP13) (PE precoce)	68	90
					IP médio e pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (PE precoce)	58	90
					IP médio + PP13 + PAPP-A (PE precoce)	68	90
					IP médio (PE precoce)	68	80
					IP médio e placentar protein 13 (PP13) (PE precoce)	78	80
					IP médio e pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (PE precoce)	68	80
					IP médio + PP13 + PAPP-A (PE precoce)	79	80
A. E. Diab et al ¹¹	23	108 (33)	Incluiu gestantes de baixo risco com Doppler de uterinas anormal com 23 semanas (incisura bilateral e/ou IP médio > 1,45)	Hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação; PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90, 2 x, 4 h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina; ausência de infecção urinária	IP > 1,84 IP > 1,89	64 75	85 75
A. Youssef et al ¹² **	11-14	528 (13)	Incluiu gestantes no rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre. Excluiu gestação múltipla, cromossomopatias, malformações e aborto antes das 20	National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000	Maior IP	30,8	90

			semanas				
A. Pilalis et al ¹³	11-14	878 (13)	Incluiu todas as gestantes agendadas para parto no hospital	Hipertensão (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg 2x, 6 h intervalo e proteinúria \geq 300 mg/24 h, ou \geq a 2+ em fita)	IP médio > 2,52 (percentile 95)	23,1	94,7
B. Thilaganathan et al ¹⁴ **	Segundo trimestre (não especificado a idade gestacional em semanas)	170 (45)	Incluiu gestantes de baixo risco. Pacientes de risco para PE (DM, doença reumática, doenças renais, HAS crônica) foram excluídas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IR médio IR médio IR médio IR médio + proteína C reativa + cistatina C IR médio + proteína C reativa + cistatina C IR médio + proteína C reativa + cistatina C	30,8 38,5 51,3 23,1 43,6 69,2	95 90 85 95 90 85
B. S. Kumar et al ¹⁵	24-26	179 (25)	Incluiu gestação única, mulheres não selecionadas. Excluiu gestações múltiplas e anomalias fetais	PA \geq 140/90 mmHg 2x, 6 h intervalo e proteinúria (0.3 mg/24 h)	IR > 0,6 ou incisura em qualquer uterina (pacientes de alto risco) IR > 0,6 ou incisura em qualquer uterine (pacientes de baixo risco)	70 73,3	94,8 86,7
C. Benedetto et al ¹⁶	20-22	180 (33)	Incluiu gestação única, com um ou mais destes critérios: nuliparidade, idade maior que 40 anos, história familiar de eclampsia, história obstétrica de PE, CIUR ou morte fetal, diabetes sem HAS e	Duas consecutivas PAD \geq 90 mmHg e proteinúria de 300 mg/ 24h ou mais, após as 20 semanas de gestação em paciente previamente normotensa e sem proteinúria woman	IR médio > 0,58 (percentil 90) IR médio > 0,58 (percentil 90) + PAS IR médio > 0,58 (percentil 90) + PAD IR médio > 0,58 (percentil 90) + PAS e PAD	73 64 64 58	55 86 91 93

			nefropatia com função renal e PA normais				
C. K. H. Yu et al ¹⁷ **	22-24	30784 (612)	Mulheres não selecionadas de baixo risco e gestações únicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio 2% falso-positivo	29,3	97,8
					IP médio 5% falso-positivo	42,8	95
					IP médio 10% falso-positivo	51,5	89,8
					IP médio 20% falso-positivo	64,6	79,8
					IP médio 2% falso-positivo (PEP)	59,7	98
					IP médio 5% falso-positivo (PEP)	77,8	95
					IP médio 10% falso-positivo (PEP)	84,7	89,9
					IP médio 20% falso-positivo (PEP)	91,7	79,9
					IP médio 2% falso-positivo (PE tardia)	19,6	98
					IP médio 5% falso-positivo (PE tardia)	31,6	95
						42,2	90
					IP médio 10% falso-positivo (PE tardia)		
					IP médio 20% falso-positivo (PE tardia)	55,6	79,8
						34	98
					IP médio + história materna 2% falso - positivo		
					IP médio + história materna 5% falso - positivo	44,8	94,9
					IP médio + história materna 10% falso - positivo	56,6	89,8
					IP médio + história materna 20% falso - positivo	69,4	79,6
					IP médio + história materna 2% falso – positivo (PEP)	61,1	98
					IP médio + história materna 5% falso – positivo (PEP)	73,6	95
					IP médio + história materna 10% falso – positivo (PEP)	81,9	90
					IP médio + história materna 20% falso – positivo (PEP)	93,1	79,9
					IP médio + história materna 2%	25,8	98

					falso – positivo (PE tardia)	35,1	94,9
					IP médio + história materna 5% falso – positivo (PE tardia)	47,6	89,8
					IP médio + história materna 10% falso – positivo (PE tardia)	60,9	79,5
					IP médio + história materna 20% falso – positivo (PE tardia)		
D. Pongroj paw et al ¹⁸	20-24	330 (27)	Incluiu gestações únicas com alguma das condições: idade avançada, doenças sistêmicas. Excluiu anomalias fetais e parto for a do hospital universitário	Guidelines do American College of Obstetricians and Gynecology	Qualquer IP > 1,58 (percentil 95)	81,4	48,8
					Incisura em qualquer	62,9	65,3
					Qualquer IP > 1,58 e incisura	59,25	66,2
E. Anastasakis et al ¹⁹	20-23	64 (6)	Incluiu gestantes não selecionadas agendadas para nascer no hospital	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > 1,6	100	58,6
					IP médio > 1,6 e marcadores de stress oxidativo (MDA e ácido úrico)	100	50
E. Hafner et al ²⁰ ***	21-23	2489 (25)	Incluiu gestações únicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Inisura bilateral	12	90,9
					IP médio > percentil 90 ***	28	90,1
E. Parretti et al ²¹ *****	24	144 (36)	Incluiu gestantes brancas normotensas, consecutivas, com fatores de risco para PE (PE prévia, morte fetal, descolamento de placenta e CIUR). Excluiu fumantes, pacientes com doença renal, doença cardiovascular e diabetes. Gestação gemelar, fetos com anormalidades cromossômicas ou	Hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação; PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90, 2 x em 24 h; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina; ausência de infecção urinária em pacientes previamente normotensas e sem proteinúria	IR médio > 0,58	77,8	67,6
					Indicador de padrão de fluxo longitudinal	88,9	82,4
					Modelo logit	72,2	90,7

			também usando aspirina foram excluídas.				
E. Scazzocchio et al ²² **	11-14	5170 (136 – 26 precoce)	Incluiu gestações únicas realizando rastreamento de cromossomopatias de rotina	Hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação; PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90, 2 x 4 h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina; em pacientes previamente normotensas e sem proteinúria.	IP médio (PEP) IP médio (PEP) IP médio (PEP) + fatores de risco a priori IP médio (PEP) + fatores de risco a priori	46,2 57,7 65 73,3	95 90 95 90
E. Ay et al ²³ ***	24-26	178 (14)	Incluiu gestantes em rotina pré-natal. Excluiu gemelar, HAS antes das 26 semanas, diabetes ou malformações fetais ou alterações cromossômicas e mulheres com história de PE.	PA \geq 140/90 mmHg após 20 semanas e proteinúria \geq 300 mg/24 h.	Incisura em qualquer Incisura em qualquer + activina A Incisura em qualquer + inibina A Incisura em qualquer ou inibina A Incisura em qualquer ou activina A	85,7 78,6 71,4 85,7 100	97,6 100 100 93,9 86
François Audibert et al ²⁴	18-26	2615 (51)	Incluiu mulheres realizando rastreio de S. Down. Excluiu gemelar, pacientes sem datação até 14 semanas, TN aumentada, parto < 24 sem, delivery < 24 weeks	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mm Hg 2x; proteinúria > 0.3 g / 24-h ou 2+ na fita	Incisura bilaeral Incisura em qualquer Incisura em qualquer + hCG > 2 MOM História de PE ou incisura bilateral ou hCG > 2.5 MOM Incisura em qualquer + AFP > 1.5 MOM Incisura bilateral + AFP > 1.5 MOM	21,5 39,2 7,8 41,1 7,8 5,8	95,9 88,3 99,5 91,6 99,0 99,5
François Audibert et al ²⁵	11-13	893 (40)	Incluiu mulheres realizando rastreio de S. Down. Excluiu gemelar,	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Menor IP Menor IP (PEP) Menor IP + inibina + PAPP-A	31,5 50,0 32,4	90 90 90

			pacientes com gestações com alterações estruturais ou cromossômicas		Menor IP + inibina + PAPP-A (PEP)	37,5	90
					Menor IP + inibina + PAPP-A + PIGF	40	90
					Menor IP + inibina + PAPP-A + PIGF (PEP)	100	90
G. Albaiges et al ²⁶	23	1757 (65 – 10 PE precoce)	Incluiu mulheres em rotina pré-natal	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mmHg 2x intervalo 2 h; proteinúria > 0.3 g/24-h ou 300 mg/L na fita	IP médio > 1,45 (percentil 95) ou incisura bilateral	44,6	94,1
					IP médio > 1,45 (percentil 95) ou incisura bilateral (PEP)	90	93
					Incisura bilateral	32,3	96,7
					Incisura bilateral (PEP)	80	96
					IP médio > 1,45	35,3	96
					IP médio > 1,45 (PEP)	80	95,4
					IP médio > 1,45 (percentil 95) e incisura bilateral	23	98,6
					IP médio > 1,45 (percentil 95) e incisura bilateral (PEP)	70	98,2
G. Albaiges et al ²⁷	23-26	157 (20)	Incluiu gestações únicas sem anomalias fetais evidentes, coletadas consecutivamente	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mmHg 2x intervalo 2 h; proteinúria > 0.3 g/24-h ou 300 mg/L na fita	IR médio > 0,69	56,5	89,6
					IP médio > 1,51	52	90,7
G. Di Lorenzo et al ²⁸ **	11-14	2118 (25)	Incluiu gestações únicas. Excluiu malformações fetais, e abortos	Guidelines do American College of Obstetricians and Gynecology	IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A)	36	95
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A)	52	90
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A)	60	80
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A) - PEP	58	95
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A) - PEP	67	90
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A) -	92	80

					PEP		
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A) – PE tardia	23	95
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A) – PE tardia	31	90
					IP médio, história maternal, incisura bilateral, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (modelo A) – PE tardia	46	80
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B)	32	95
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B)	40	90
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B)	60	80
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B)	67	95
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B) - PEP	75	90
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B) - PEP	75	80
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B) - PEP	75	80
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B) – PE tardia	23	95
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B) – PE tardia	31	90
					IP médio, fatores de risco, hCG, PAPP-A, PIGF (modelo B) – PE tardia	46	80
G. Simonazzi et al ²⁹ **	18-24	152 (16)	Incluiu gestões únicas de baixo risco não selecionadas	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mmHg 2x, > 20 semanas com proteinúria > 0.3 g / 24-h	Modelo de regressão logística com fatores maternos, IP e incisura bilateral	18	95
					Modelo de regressão logística com fatores maternos, IP e incisura bilateral	50	90
					Modelo de regressão logística com fatores maternos, IP e incisura bilateral	62	80

					Modelo de regressão logística com fatores maternos, IP e incisura bilateral – PE tardia	6	95
					Modelo de regressão logística com fatores maternos, IP e incisura bilateral – PE tardia	46	90
					Modelo de regressão logística com fatores maternos, IP e incisura bilateral – PE tardia	60	80
G. Rizzo et al ³⁰	11-14	348 (16)	Incluiu gestações únicas, nulíparas, ausência de doenças maternas pré-existentes, ausências de malformações fetais.	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > 2,35 (percentil 95)	50	96,7
					Volume placentário < percentil 5	56,3	98,2
					IP médio > 2,35 e volume placentário < percentil 5	25	99,7
					IP médio > 2,35 ou volume placentário < percentil 5	68,7	94,9
I. Herraiz et al ³¹ **	11-14	152 (13)	Incluiu pacientes de alto risco (ao menos uma das condições pré-existentes: PE prévia, HAS crônica, DM, doença renal crônica, hiperlipidemia, IMC > 30, doenças autoimunes, trombofilias e abortos de repetição.	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio – PE tardia	7,7	90
					IP médio + história materna – PE tardia	23,1	90
					IP médio – PE precoce	28,6	90
					IP médio + história materna – PE precoce	42,9	90
					<i>A posteriori risk</i> > 3,5% - PE tardia	42,9	90
					<i>A posteriori risk</i> > 0,8% - PE precoce	100	90
I. Herraiz et al ³² **	11-14 19-22	135 (27)	Incluiu pacientes de alto risco (ao menos uma das condições pré-existentes: PE prévia, HAS crônica, DM, doença renal crônica, hiperlipidemia, IMC > 30, doenças autoimunes, trombofilias e abortos de repetição.	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > percentil 90 (MOM) – PEP 11-14 sem	33,3	90
					IP médio > percentil 90 (MOM) – PE tardia 11-14 sem	14,3	90
					(Razão log 2T-1T) – PEP	50	90
					(Razão log 2T-1T) – PE tardia	19	90
					IP médio > percentil 90 (MOM) – PEP 11-14 sem	50	75
					IP médio > percentil 90 (MOM) – PE tardia 11-14 sem	28,6	75
					(Razão log 2T-1T) – PEP	100	75
					(Razão log 2T-1T) – PE tardia	47,6	75
					IP médio > percentil 90		

					(MOM) – PEP 19-22 sem	66,7	90
					IP médio > percentil 90 (MOM) – PEP 19-22 sem	66,7	75
					IP médio > percentil 90 (MOM) – PEP 19-22 sem	19	90
					IP médio > percentil 90 (MOM) – PEP 19-22 sem	47,6	75
J. Aquilina et al ³³	19-21	550 (40)	Incluiu nulíparas consecutivas, não selecionadas, com gestações únicas.	Após 20 semanas de gestação: PAD \geq 90, 2 x 4 h intervalo ou 1x \geq 110 mmHg; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina, ou 2+ em fita, por 2 x também, sem presença de ITU; em pacientes previamente normotensas e sem proteinúria.	Incisura em qualquer + A/B médio \geq \square 2,64	78	83
					Incisura bilateral ou A/C médio \geq \square 2,1	86	83
					Incisura bilateral + IR médio \geq 0,55	88	83
J. Aquilina et al ³⁴ .	18-22	689 (35)	Incluiu pacientes consecutivas e não selecionadas que mediram Inibina A como parte do rastreamento de S. Down. Excluiu gemelar, DM, HAS com < 20 sem, anormalidades cromossômicas ou malformações fetais	Após 20 semanas de gestação: PAD \geq 90, 2 x 4 h intervalo ou 1x \geq 110 mmHg; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina, ou 2+ em fita, por 2 x também, sem presença de ITU; em pacientes previamente normotensas e sem proteinúria.	IR médio \geq 0,65 + Incisura em qualquer	60	93,1
					Incisura bilateral e IR médio \geq 0,55 ou incisura em qualquer e IR médio \geq 0,65 + inibina-A \geq 1.0 MOM	71,4	93,4
					Incisura bilateral e IR médio \geq 0,75 ou incisura em qualquer e IR médio \geq 0,65 - PE < 37 sem	26,7	97,1
					Incisura bilateral e IR médio \geq 0,55 ou incisura em qualquer e IR médio \geq 0,65 + inibina-A \geq 2.0 MOM – PE < 37 sem	60	97
J. Arenas et al ³⁵	20	319 (11)	Incluiu pacientes brancas, não selecionadas. Excluiu gemelar ou fetos malformados	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mmHg com proteinúria > 0.3 g / 24-h ou \geq 1+ em fita	IR médio \geq 0,59 (percentil 75)	72,7	73,7
					Mean RI \geq 0,65 (percentil 90)	54,5	89,9
					Mean RI \geq 0,71 (percentile 95)	45,4	95,4
J. Yu et al ³⁶ **	22-24	124 (31)	Incluiu mulheres em rotina pré-natal. Excluiu fetos malformados.	Hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação; PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90, 2x, 4 h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina, ou \geq 2+ em fita 2x, em pacientes previamente	IP médio	57	90
					IP médio + Activina A	57	90
					IP médio + Inhibina A	47	90
					IP médio + PIGF	73	90
					IP médio + Activina A +	83	90

				normotensas	Inhibina A IP médio + Activina A + PIGF IP médio + Inibina A + PIGF IP médio + Inibina A + Activina A + PIGF IP médio IP médio + Activina A IP médio + Inibina A IP médio + PIGF IP médio + Activina A + Inibina A IP médio + Activina A + PIGF IP médio + Inibina A + PIGF IP médio + Inibina A + Activina A + PIGF	84 66 90 76 77 63 80 87 90 76 93	90 90 90 80 80 80 80 80 80 80 80
J. Espinoza et al ³⁷	22-26	3296 (113)	Incluiu gestantes não selecionadas. Excluiu HAS crônica, gemelar, malformações fetais ou doença renal crônica	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mmHg 2x intervalo 6 h a 1 sem; proteinúria $>$ 0.3 g / 24-h ou \geq 2+ na fita	Incisura bilateral e/ou IP médio $>$ 1,40 (percentil 95) Incisura bilateral e/ou IP médio $>$ 1,40 (percentil 95) - PEP Incisura bilateral e/ou IP médio $>$ 1,40 (percentil 95) + PIGF Incisura bilateral e/ou IP médio $>$ 1,40 (percentil 95) + PIGF - PEP	35,5 72 27,3 64	89,6 89,6 96,4 96,5
K. H. Nicolaidis et al ³⁸ **	11-14	433 (10/10 precoce)	Incluiu gestantes no rastreio de S. Down.	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio – PEP IP médio + PP13 – PEP IP médio – PEP IP médio + PP13 – PEP	90 90 40 90	69 91 90 90
K. Harrington ³⁹ ***	19-21/24	1233 (44)	Incluiu gestantes não selecionadas. Excluiu gemelar e malformações fetais	PE moderada a grave: PA elevada em \geq 30/25 mm Hg 2x, 4 h intervalo ou PAD \geq 110 mm Hg; proteinúria = 0.5 g in 24-h urina	Incisura em qualquer ou IR $>$ percentil 95 Incisura unilateral Incisura bilateral	77,3 22,7 54,5	93,9 95,9 97,9
K. Harrington ⁴⁰	20	628 (22)	Incluiu multiparas, gestações únicas, não selecionadas. Excluiu malformações	Após 20 semanas de gestação: PAD \geq 90, 2 x, intervalo de 4 h, ou PAD \geq 110 mmHg 1x; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina ou	Incisura bilateral e IR médio \geq 0,55 ou incisura em qualquer e IR médio \geq 0,65 – pacientes de alto risco Incisura bilateral e IR médio \geq 0,55 ou incisura em qualquer	95	80

			e alterações cromossômicas	≥ 2+ em fita 2x com intervalo de 4 h; ausência de infecção urinária.	e IR médio ≥ 0,65 – pacientes de alto risco – PE < 37 sem Incisura bilateral e IR médio ≥ 0,55 ou incisura em qualquer e IR médio ≥ 0,65 – pacientes de baixo risco	88,9 50	74,5 91,2
K. Melchiorre et al ⁴¹	11-14	3058 (90/33 precoce)	Incluiu mulheres em rotina pré-natal. Excluiu malformações fetais ou alterações cromossômicas, doenças maternas (HAS< doença renal, doença reumática)	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IR médio > 0,82 (percentil 90) IR médio > 0,85 (percentil 95) IR médio > 0,88 (percentil 97,5) Incisura bilateral	48,5 24,2 12,1 75,8	91,8 95,8 98,1 55,3
K. Spencer et al ⁴² **	22-25	168 (24)	Incluiu gestações únicas	PAD ≥ 90, 2 x, intervalo de 4 h, ou PAD ≥ 110 mmHg 1x; proteinúria ≥ 300 mg/24h de urina ou ≥ 1+ em fita, em pacientes previamente normotensas e sem doença renal.	IP médio IP médio IP médio + Inibina A IP médio + Inibina A IP médio + Activina A IP médio + Activina A IP médio + Inibina A + Activina A IP médio + Inibina A + Activina A	50 66 67 75 57 75 75 92	95 90 95 90 95 90 95 90
K. Spencer et al ⁴³ **	22-24	534 (88/44 precoce)	Incluiu gestantes em rotina pré-natal	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio IP médio + PP13 IP médio + PAPP-A IP médio + PAPP-A + PP13 IP médio – PEP (< 35 sem) IP médio + PP13 – PEP (< 35 sem) IP médio + PAPP-A – PEP (< 35 sem) IP médio + PAPP-A + PP13 – PEP (< 35 sem) IP médio - PE tardia (>35 sem) IP médio + PP13 – PE tardia	73 74 76 74 76 79 76 70 70	80 80 80 80 80 80 80 80

					(>35 sem)	70	80
					IP médio + PAPP-A – PE tardia (>35 sem)	70	80
					IP médio + PAPP-A + PP13 – PE tardia (>35 sem)	73	80
K. Spencer et al ⁴⁴ **	22-24	4063 (64)	Incluiu gestantes em rotina pré-natal. Excluiu malformações fetais	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio	54,7	95
					IP médio + PAPP-A	62	95
K. Spencer et al ⁴⁵ **	22-24	85/78 (12/5)	Incluiu gestantes em rotina pré-natal, gestações únicas	PAD \geq 90 mmHg 1 x, ou PAS \geq 140 mmHg 2x intervalo de 4 h; proteinúria \geq 300 mg/24h de urina ou \geq 1+ em fita, em pacientes previamente normotensas e sem doença renal.	IP médio	75	80
					IP médio (PEP - < 35 sem)	100	80
					IP médio + PP13	75	80
					IP médio + PP13 (PEP - < 35 sem)	100	80
					IP médio + PP13 + Activina A	83	80
					IP médio + PP13 + Activina A (PEP - < 35 sem)	100	80
					IP médio + PP13 + B-hCG livre	67	80
					IP médio + PP13 + B-hCG livre (PEP - < 35 sem)	100	80
					IP médio + PP13 + Inibina A	67	80
					IP médio + PP13 + Inibina A (PEP - < 35 sem)	100	80
					IP médio + PP13 + PAPP-A	67	80
					IP médio + PP13 + PAPP-A (PEP - < 35 sem)	80	80
K. B. Bodova et al ⁴⁶	24-26	102 (13)	Incluiu gestações únicas	Guidelines do American College of Obstetricians and Gynecology	IP médio > 1,06	53,8	86
					IR médio > 0,60	53,8	86
					S/D médio > 2,59	53,8	86,5
					IP médio + Fibronectina	90,9	79,6
					IP médio + PAI-1	81,8	82,4
					IR médio + Fibronectina	81,8	79,1
					IR médio + PAI-1	81,8	80,2
					S/D médio + Fibronectina	81,8	79,1

					S/D médio + PAI-1	81,8	80,2
L. C. Y. Poon et al ⁴⁷ **	11-14	8366 (165/37)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal. Excluiu malformações fetais ou alterações cromossômicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Menor IP + fatores de risco (PEP)	64,9	95
					Menor IP + fatores de risco (PEP)	81,1	90
					Menor IP + fatores de risco (PE tardia)	32	95
					Menor IP + fatores de risco (PE tardia)	45,3	90
					Menor IP + fatores de risco + PAPP-A (PEP)	67,6	95
					PI Lowest + risk factors + PAPP-A (PEP)	81,8	90
					Menor IP + fatores de risco + PAM (PEP)	78,4	95
					Menor IP + fatores de risco + PAM (PEP)	89,2	90
					Menor IP + fatores de risco + PAM (PE tardia)	42,2	95
					Menor IP + fatores de risco + PAM (PE tardia)	57	90
					Menor IP + fatores de risco + PAPP-A + PAM (PEP)	83,8	95
					Menor IP + fatores de risco + PAPP-A + PAM (PEP)	94,6	90
L. C. Y. Poon et al ⁴⁸ **	11-14	8366 (165/37)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal. Excluiu malformações fetais ou alterações cromossômicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Fatores de risco maternos + Menor IP (PEP)	64,9	95
					Fatores de risco maternos + IP médio (PEP)	64,2	95
					Fatores de risco maternos + Maior IP (PEP)	54,1	95
					Fatores de risco maternos + menor IP (PEP)	81,1	90
					Fatores de risco maternos + IP médio (PEP)	78,4	90
					Fatores de risco maternos + maior IP (PEP)	64,9	90
					Fatores de risco maternos + Menor IP (PE tardia)	32	95
					Fatores de risco maternos + IP médio (PE tardia)	30,5	95
					Fatores de risco maternos +	29,7	95

					<p>Maior IP (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + IP médio (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + maior IP (PE tardia)</p>	<p>45,3</p> <p>46,9</p> <p>46,1</p>	<p>90</p> <p>90</p> <p>90</p>
L. C. Y. Poon et al ⁴⁹ **	11-14	8366 (165/37)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal. Excluiu malformações fetais ou alterações cromossômicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	<p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PEP)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PEP)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PE tardia)</p>	<p>78,4</p> <p>89,2</p> <p>42,2</p> <p>57</p>	<p>95</p> <p>90</p> <p>95</p> <p>90</p>
L. C. Y. Poon et al ⁵⁰ **	11-14	317 (116)	Incluiu pacientes em rotina pré-natal	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	<p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PEP)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM + bioquímica (PEP)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PEP)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM + bioquímica (PEP)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM + bioquímica (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM (PE tardia)</p> <p>Fatores de risco maternos + menor IP + PAM + bioquímica (PE tardia)</p>	<p>77,5</p> <p>88,5</p> <p>87,5</p> <p>92,3</p> <p>40</p> <p>46,7</p> <p>57</p> <p>65,6</p>	<p>95</p> <p>95</p> <p>90</p> <p>90</p> <p>95</p> <p>95</p> <p>90</p> <p>90</p>
L. Caforio et al ⁵¹ **	18-20 / 20-24	865 (45)	Incluiu pacientes referidas à unidade perinatal para Doppler. Excluiu defeitos congênitos, alterações cromossômicas, gemelar e doenças	PAD \geq 90 mmHg, 2x, intervalo de 4 h, ou PAD \geq 110 mmHg 1x; após as 20 sem; proteinúria \geq 300 mg/24h ou \geq 2+ em fita, 2x, intervalo 4 h, ausência infecção urinária.	<p>Menor IR > p90 (gestantes de baixo risco)</p> <p>Menor IR > p90 (gestantes de baixo risco)</p> <p>Menor IR > p90 (gestantes de alto risco)</p>	<p>100</p> <p>100</p> <p>94</p>	<p>70</p> <p>75</p> <p>69</p>

			maternas.		Menor IR > p90 (gestantes de alto risco)	97	71
L. Myatt et al ⁵² **	16/24	2188 (165)	Incluiu nulíparas de baixo risco para PE. Excluiu: perda anterior < 20 sem, HAS, proteinúria prévia, uso de antihipertensivos, DM, uso de IANES ou anticoagulantes, malformações fetais, aborto ou história de complicações médicas	PAS \geq 140 mmHg or PAD \geq 90 mmHg, 2xt, 2 – 240 hs de intervalo e proteinúria \geq 0.3g/24h ou fita \geq 2+, ou P/C \geq 0,35.	IR MOM > percentil 75 ou incisura IR MOM > percentile 75 ou incisura (PEP)	43 78	67 66
M. Parra-Cordero et al ⁵³ **	11-14	359 (70)	Incluiu gestantes assintomáticas em ecografia de rotina. Excluiu: malformações fetais e mães com doenças crônicas	PA \geq 140/90 mmHg e proteinúria \geq 300 mg/24 h e resolução espontânea da hipertensão e proteinúria após o parto.	História + Menor IP - PEP História + Menor IP - PEP História + Menor IP – PE tardia História + Menor IP – PE tardia História + Menor IP + PIGF - PEP História + Menor IP + PIGF - PEP História + Menor IP + PIGF – PE tardia História + Menor IP + PIGF – PE tardia	37,5 43,8 20,8 28,3 33,3 46,7 19,6 29,4	95 90 95 90 95 90 95 90
M. W. Aardema et al ⁵⁴	21-22	94 (12)	Incluiu gestações únicas em pacientes com história de HAS prévia, porém sem doença no momento	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP em qualquer > 1,3 Incisura em qualquer	14 14	68 81
M.A.G. Coleman et al ⁵⁵	22-24	116 (32)	Incluiu mulheres com HAS, doença renal, LES, SAF, história de PE recorrente ou de PE precoce ou DPP.	PA \geq 140/90 mmHg com aumento > 15 mmHg, 2x, intervalo de 4 h; proteinúria \geq 300 mg/24h ou 2+ na fita.	IR > 0,58 em qualquer IR Bilateral > 0,58 IR \geq 0,7 em qualquer IR Bilateral \geq 0,7	91 41 50 22	42 77 71 94

			Excluiu: gemelar e malformações fetais		Incisura em qualquer Incisura Bilateral IR > 0,58 em qualquer + Incisura em qualquer IR ≥ 0,7 em qualquer + Incisura em qualquer IR Bilateral ≥ 0,7 + incisura em qualquer	63 29 63 40 20	71 86 72 78 94
M. Bolin et al ⁵⁶ **	14	175 (89)	Incluiu gestantes em rotina pré- natal	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP MOM > 1,3 (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 (PE < 37 sem) IP MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 sem)	39 39 44 61 78 70 78 87 78 91	95 95 90 90 80 80 70 70 81 62
M. Parra et al ⁵⁷	11-14 / 22- 25	170 (33)	Incluiu gestantes assintomáti- cas usando antioxidantes.	PA ≥ 140/90 mmHg; proteinúria ≥ 300 mg/24h.	IP médio > 2,43 (percentile 95- 11-14 sem) IP médio > 1,54 (percentile 95- 22-25 sem)	25 48,4	95,2 95,8
N. Frateli et al ⁵⁸	11-14	76 (5)	Incluiu gestantes com: gestação única, risco aumentado de PE (PE prévia precoce, HELLP prévio ou eclâmpsia), presença de doenças crônicas, história de CIUR precoce restriction, morte intrauterino ou descolamento	PA ≥ 140/90 mmHg; proteinúria ≥ 300 mg/24h após 20 semanas de gestação	Incisura bilateral ou IR médio > 0,8	100	65

			. Excluiu: gemelar e malformações estruturais ou cromossômi- cas				
N. Onwudiwe et al ⁵⁹ **	24	3347 (101)	Incluiu gestações únicas em rotina pré-natal	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio (PEP) IP médio + PAM + fatores de risco maternos (PEP) IP médio (PE tardia) IP médio + PAM + fatores de risco maternos (PE tardia)	95,7 100 41 56,4	90 90 90 90
N. Asnafi et al ⁶⁰	18-24	70 (18)	Incluiu gestantes com fatores de risco: (PE, DM, abortos de repetição, morte fetal intraútero, infertilidade, SOP e HAS crônica)	PA \geq 140/90 mmHg em mulheres sem história de HAS com presença de 300 mg proteína em 24-horas urina ou \geq 1 + em fita	Incisura em qualquer	72,2	73,1
O. Gomez et al ⁶¹ ****	11-14	999 (22)	Incluiu mulheres em rotina pré-natal. Excluiu anormalidades cromossômicas ou estruturais e tratamento com aspirina, heparina ou antihipertensivos	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > percentil 95	24	95,1
P. Florio et al ⁶²	24-26	65 (24)	Incluiu mulheres italianas com hipertensão gestacional	PA \geq 140/90 mmHg, 2x, 6h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h, ou > 100 mg/dl 2x, 6h intervalo), após 20 semanas de gestação	IR médio > 0,57 IR médio > 0,57 + FII:C	85,7 100	90,2 93,3
P. Florio et al ⁶³	24	58 (18)	Incluiu gestantes assintomáticas, com incisura unilateral ou bilateral com 24 semanas. Excluiu mulheres com doenças como: doenças do	Proteinúria \geq 300 mg/24 h e PA \geq 140/90 mmHg, após 20 semanas de gestação	Incisura em qualquer + Activina A Incisura em qualquer + Inibina A Incisura em qualquer + Activina + Inibina A	61 39 33	89 92 97,5

			colágeno, vasculares, trombofilias, HAS crônica e DM				
P. Dar et al ⁶⁴	10-14	258 (24)	Incluiu gestações únicas de 18 anos ou mais. Excluiu gemelar ou anomalias fetais.	Guidelines do American College of Obstetricians and Gynecology	IV IF IFV (3-dimensional power Doppler indices)	36,4 20,8 36,4	90 90 90
P. S. Konchak, et al ⁶⁵	17-22	103 (6)	Incluiu gestações únicas, sem malformações fetais e líquido amniótico normal, encaminhada por AFP aumentada.	Não especificado	Incisura em qualquer IR $\geq 0,7$ em qualquer	83,3 83,3	95,6 93,8
P. Saloni R et al ⁶⁶	22-25	200 (33)	Incluiu mulheres com gestações únicas em rotina pré-natal	Não especificado	IP médio $> 1,047$	30,3	94
R. A. North et al ⁶⁷	19-24	446 (15)	Incluiu nulíparas em pré-natal de rotina. Excluiu: doença renal ou DM	PA $\geq 140/90$ mmHg com aumento PAD > 15 mmHg, proteinúria ≥ 300 mg/24h ou 2+ na fita.	IR $>$ percentil 90 em qualquer (não incluído) A/C $>$ percentil 90 em qualquer (não incluído) IR (lado placentário) $> 0,53$ IR (lado placentário) $> 0,54$ IR (lado placentário) $> 0,55$ IR (lado placentário) $> 0,56$ IR (lado placentário) $> 0,57$	27 53 53 47 47 33 27	89 88 79 82 85 88 89
R. Axt-Fliedner et al ⁶⁸	19-26	52 (4)	Incluiu gestações únicas	Proteinúria ≥ 300 mg/24 h e PA $\geq 140/90$ mmHg, na ausência de infecção urinária	IR em qualquer $> 0,58$ IR bilateral $> 0,58$ IR em qualquer $> 0,7$ IR bilateral $> 0,7$ Incisura em qualquer Incisura bilateral	50 50 25 25 75 25	40 75 88 96 49 71

R. Madazli et al ⁶⁹	21-26	122 (14)	Incluiu mulheres normotensas em rotina pré-natal	PA \geq 140/90 mmHg, 2x, 6h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h, após 20 semanas de gestação, ambas melhorando após o parto.	S/D médio > 2,6	71,4	77,6
R. Onalan et al ⁷⁰	19-21	406 (32)	Incluiu gestações espontâneas, sem fatores de risco prévio, que coletam homocisteína. Excluiu: gemelar, HAS antes das 20 semanas, função renal alterada, DM ou doenças crônicas, alterações estruturais ou cromossômicas, idade maior que 40 anos	PAD \geq 90 mmHg, 2x, 4h intervalo; proteinúria \geq 0.3 g / 24-h, ou \geq 2+ em fita, sem infecção urinária	Incisura bilateral e IR médio > 0,55 ou incisura em qualquer e IR médio > 0,65, ou incisura em qualquer + IR médio > 0,7 Incisura bilateral e IR médio > 0,55 ou incisura em qualquer e IR médio > 0,65, ou incisura em qualquer + IR médio > 0,7 + homocisteína > 6,2	44,4 61,3	92,8 98,1
R. S. Palma-Dias et al ⁷¹	22-24	1057 (48)	Incluiu gestantes que realizaram eco de segundo trimestre, sendo gestações únicas e sem alterações cromossômicas.	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio > 1,55 (percentil 95) IP médio > 1,55 (percentil 95 – PE < 36 semanas) IP médio > 1,55 (percentil 95 – PE < 34 semanas)	29,2 57,1 50	95,9 88,5 87,5
S. K. Ghosh et al ⁷² **	20-22	1104 (58)	Incluiu gestações únicas.	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Incisura bilateral e/ou IP médio > percentil 95 (diferente para cada idade gestacional) Incisura bilateral e/ou IP médio > percentil 95 (diferente para cada idade gestacional) + PIGF < 188 pg/ml	34 61	89 92
S. Bower et al ⁷³	18-22 / 24	2058 / 2026 (45)	Incluiu gestantes em rotina pré-natal	PAD \geq 90 mmHg, 2 x, intervalo de 4 h, ou PAD \geq 110 mmHg 1x; proteinúria \geq 300 mg/24h ou \geq 2+ em fita.	Incisura bilateral (18-22 sem) Incisura bilateral (24 sem)	82 78	86,9 96
S. R. Giannubilo et al ⁷⁴	24	223 (78)	Incluiu gestações únicas pacientes normotensas ou com HAS	National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)	IR médio > 052	69	87

			crônica leve para identificar PE sobreposta.				
S. Sritippayawan et al ⁷⁵ **	17-21	298 (10)	Included pregnant women of 35 years and older. Excluded: multiple pregnancies, fetal anomalies, cardiovascular disease, renal disease, diabetes mellitus, smoking, alcohol consumption, or drug addiction	PA \geq 140/90 mmHg, 2x, 6h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h ou 1+ ou mais em fita	IP médio > percentil 95 e/ou incisura bilateral	20	95,8
S. Bewley et al ⁷⁶ *****	16-24	925 (55)	Incluiu gestantes em atendimento pré-natal de rotina. Excluiu gemelar	PAD \geq 90 mmHg, 2x, intervalo de 4 h, ou PAD \geq 110 mmHg 1x; após as 20 sem; proteinúria \geq 150 mg/24h ou \geq 1+ em fita.	IR médio > percentil 95 IR médio > 0,58	25 82	95 36
T. Arcangeli et al ⁷⁷	20-22	382 (26)	Incluiu toda a mulher realizando ecografia de rotina de segundo trimestre	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mmHg 2x, 6h intervalo, > 20 semanas com proteinúria > 0.3 g / 24-h ou 1+ ou mais em fita em 2 amostras com intervalo de 6 h	IP médio > 1,79	19,2	90
Vorapong Phupong et al ⁷⁸	22-28	322 (19)	Incluiu mulheres saudáveis. Excluiu: gemelar, doença renal ou cardiovascular, DM, anomalias fetais	PA \geq 140/90 mmHg, 2x, 6h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h ou 1+ ou mais em fita	Incisura em qualquer	36,8	83,2
Vorapong Phupong et al ⁷⁹	22-28	400(24)	Incluiu mulheres saudáveis. Excluiu: gemelar, doença renal ou cardiovascular, DM, anomalias fetais	PA \geq 140/90 mmHg, 2x, 6h intervalo; proteinúria \geq 300 mg/24h ou 1+ ou mais em fita	IP médio > 0,857 IP médio > 0,857 e/ou incisura em qualquer	70,8 75	56,5 52,5
W. Kurdi et al ⁸⁰	19-21	946 (21)	Incluiu mulheres	Aumento de \geq 25 mmHg em	Incisura bilateral	61,9	88,7

			consecutivas e não selecionadas. Excluiu gemelar, anomalias fetais e gestantes usando aspirina	PAD basal < 90 mmHg; se PAD basal \geq 90 mm Hg, então aumento de 15 mmHg; proteinúria = 1+ ao menos em fita, sem ITU.	Incisura bilateral (PE < 37 sem) Incisura bilateral + IR médio > 0.55 ou incisura unilateral + IR médio > 0.65 ou IR médio > 0.7. Incisura bilateral + IR médio > 0.55 ou incisura unilateral + IR médio > 0.65 ou IR médio > 0.7. (PE < 37sem)	87,5 71,4 100	88,2 78,2 77,8
W. Plasencia et al ⁸¹ **	11-14 / 21- 25	3107 (93/22)	Incluiu gestações únicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio (11-14) (PEP) IP médio (11-14) + história materna (PEP) IP médio (11-14) + história materna + <i>log ratio</i> (PEP) IP médio (11-14) (PE tardia) IP médio (11-14) + história materna (PE tardia) IP médio (11-14) + história materna + <i>log ratio</i> (PE tardia) IP médio (11-14) (PEP) IP médio (11-14) + história materna (PEP) IP médio (11-14) + história materna + <i>log ratio</i> (PEP) IP médio (11-14) (PE tardia) IP médio (11-14) + história materna (PE tardia) IP médio (11-14) + história materna + <i>log ratio</i> (PE tardia) Risco 1º trimestre > percentil 90 (PEP) – IP médio Risco 1º trimestre > percentil 90 (PEP) – IP médio Risco 1º trimestre > percentil 90 (PE tardia) – IP médio Risco 1º trimestre > percentil 90 (PE tardia) – IP médio Risco 1º trimestre > percentil 95 (PE tardia) – IP médio Risco 1º trimestre > percentil 95 (PEP) – IP médio	45,5 45,5 90,9 15,5 31 31 77,3 77,3 100 26,8 42,3 46,5 40,8 86,4 29,6 86,4 40,8 90,9	95 95 95 95 95 90 90 90 90 90 90 95 95 90 90

					95 (PE tardia) – IP médio		
					Risco 1º trimestre > percentil 95 (PEP) – IP médio	26,8	95
					IP médio – 2º trimestre (PE tardia)	68,2	95
					IP médio – 2º trimestre (PEP)	31	95
					IP médio – 2º trimestre (PE tardia)	90,9	95
					IP médio – 2º trimestre (PEP)	46,5	90
						100	90
W. Plasencia et al ¹⁸² **	11-14	6015 (107)	Incluiu gestações únicas	Guidelines da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	IP médio	41,1	90
					IP médio + história materna	61,7	90
B. Takase et al ¹⁸³	26-32	43 (9)	Incluiu pacientes de alto risco para PE	PA ≥ 140/90 mmHg, ou aumento de 30 mmHg na PAS; proteinúria ≥ 300 mg/24h ou 2+ ou mais em fita	FMD artéria braquial < 3%	100	97

Referências

- 1) Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalas S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 635-639.
- 2) Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35** : 671-679.
- 3) Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JEA, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG* 2008; **115** : 369-376.
- 4) Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18** : 583-586.
- 5) Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Mori H, Nakano T, Tateno M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 171-178.
- 6) Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the

- 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; **86** : 530-534.
- 7) Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; **271** : 46-52.
 - 8) Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18** : 441-449.
 - 9) Papageorghiou AT, Yu CKH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; **112** : 703-709.
 - 10) Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, Nelson DM. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2011; **32** : 598-602.
 - 11) Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **102** : 146-151.
 - 12) Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PlGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of late (>34 weeks) pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis* 2011; **31** : 1141-1146.
 - 13) Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antisaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29** : 135-140.
 - 14) Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, Sheldon J, Ralph E, Papageorghiou AT. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2010; **115** : 1233-1238.
 - 15) Kumar BS, Sarmila K, Prasad KS. Prediction of preeclampsia by midtrimester uterine artery doppler velocimetry in high-risk and low-risk women. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2012; **62**: 297-300.
 - 16) Benedetto C, Valensise H, Marozio L, Giarola M, Massobrio M, Romanini C. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; **92** : 1005-1011.
 - 17) Yu CKH, Smith GCs, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193** : 429-436.
 - 18) Pongrojapaw D, Chanthasenanont A, Nanthakomon T. Second trimester uterine artery Doppler screening in prediction of adverse pregnancy outcome in high risk women. *J Med Assoc Thai* 2010; **93** : S127-130.
 - 19) Anastasakis E, Papantoniou N, Daskalakis G, Mesogitis S, Antisaklis A. Screening for pre-eclampsia by oxidative stress markers and uteroplacental blood flow. *J Obstet Gynaecol* 2008; **28** : 285-289.

- 20) Hafner E, Metzenbauer M, Höfingner D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27** : 652-657.
- 21) Parretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, Periti E, Scarselli G, Mello G. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22** : 160-165.
- 22) 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** : 203.e1-10.
- 23) Ay E, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, Pekin T. Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; **45** : 283-288.
- 24) Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005; **20** : 48-53.
- 25) 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.
- 26) Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96** : 559-564.
- 27) Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Parra M, Lees C, Cooper D, Nicolaides KH. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 170-173.
- 28) Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, Montico M, D'Ottavio G. First trimester maternal serum PIGF, free beta-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2012; **33** : 495-501.
- 29) Simonazzi G, Vicenzi C, Rizzo MA, Farina A, Gabrielli S, Arcelli D, Pilu G, Sekizawa A, Rizzo N. Prospective evaluation of the risk of pre-eclampsia using logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30** : 312-317.
- 30) Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **138** : 147-151.
- 31) Herraiz I, Arbués J, Camaño E, 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** : 1123-1129.

- 32) Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A et al. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40** : 68-74.
- 33) Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 163-170.
- 34) Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 477-484.
- 35) Arenas J, Fernández-Iñarrea J, Rodríguez-Mon C, Duplá B, Díez E, González-García A. Doppler screening of the uterine arteries to predict complications during pregnancy. *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2003; **30** : 178-184.
- 36) Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37** : 528-533.
- 37) Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Medina L, Edwin S, Hassan S, Carstens M, Gonzalez R. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196** : 326.e1-e13.
- 38) Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, Tal J, Cuckles S. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 13-17.
- 39) Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, **7** : 182-188.
- 40) Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**: 50-55.
- 41) Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, **32** : 133-137.
- 42) Spencer K, Yu CKH, Savvidou M, Papageorgiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 658-663.
- 43) Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29** : 128-134.
- 44) Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; **25** : 949-953.

- 45) Spencer K, Cowans JN, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2007; **27** : 258-263.
- 46) Bodova KB, Biringer K, Dokus K, Ivankova J, Stasko J, Danko J. Fibronectin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and uterine artery Doppler velocimetry as markers of preeclampsia. *Dis Markers* 2011; **30** : 191-196.
- 47) Poon LCY, 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 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2010; **30** : 216–223.
- 48) Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34** : 142–148.
- 49) Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 497–502.
- 50) Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35** : 662-670.
- 51) Caforio L, Testa AC, Mastromarino C, Carducci B, Ciampelli M, Mansueto D, Caruso A. Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and high-risk populations: a new perspective. *Fetal Diagn Ther* 1999; **14** : 201-205.
- 52) Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp Jr. JM, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012 ; **120** : 815-822.
- 53) 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 the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41** : 538-544.
- 54) Aardema MW, Lander M, Oosterhof H, De Wolf BTHM, Aarnoudse JG. Doppler ultrasound screening predicts recurrence of poor pregnancy outcome in subsequent pregnancies, but not the recurrence of PIH or preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2000; **19** : 281-288.
- 55) Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** : 7-12.
- 56) Bolin M, Wikström AK, Wiberg-Itzel E, Olsson AK, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, Axelsson O, Thilaganathan B, Akerud H. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *Am J Hypertens* 2012; **25** : 1305-1310.
- 57) Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, Soto-Chacón E. Screening test for

- preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193** : 1486-1491.
- 58) Fratelli N, Rampello S, Guala M, Platto C, Frusca T, et al. Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; **21** : 403-406.
 - 59) Onwudiwe N, Yu CKH, Poon LCY, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 877-883.
 - 60) Asnafi N, Hajian K. Mid-trimester uterine artery Doppler ultrasound as a predictor of adverse obstetric outcome in high-risk pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011; **50** : 29-32.
 - 61) Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26** : 490-494.
 - 62) Florio P, D'Aniello G, Sabatini L, et al. (2005). Factor II: C activity and uterine artery Doppler evaluation to improve the early prediction of pre-eclampsia on women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2005; **23** : 141-146.
 - 63) Florio P, Reis FM, Pezzani I, Luisi S, Severi FM, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 165-169.
 - 64) Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203** : 238 e231-237.
 - 65) Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173** : 1115-1119.
 - 66) Prajapati SR, Maitra N. Prediction of Pre-Eclampsia by a Combination of Maternal History, Uterine Artery Doppler, and Mean Arterial Pressure (A Prospective Study of 200 Cases). *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2013; **63** :32–36.
 - 67) North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; **83** : 378-386.
 - 68) Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet* 2005; **271** : 53-58.
 - 69) Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; **89** : 251-257.

- 70) Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2006; **61** : 142-148.
- 71) Palma-Dias RS, Fonseca MMC, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann CB, Stein NR, Magalhães JAA. Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2008; **24**: 462-469.
- 72) Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Combination of uterine artery Doppler velocimetry and maternal serum placental growth factor estimation in predicting occurrence of preeclampsia in early second trimester pregnancy: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2012; **161**: 144-151.
- 73) Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; **82** : 78-83.
- 74) Giannubilo SR, Dell'Uomo B, Tranquilli A. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed preeclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **126** : 63-67.
- 75) Sritippayawan S, Phupong V. Risk assessment of preeclampsia in advanced maternal age by uterine arteries Doppler at 17-21 weeks of gestation. *J Med Assoc Thai* 2007; **90** : 1281-1286.
- 76) Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: A screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; **98**: 871-879.
- 77) Arcangeli T, Giorgetta F, Farina A, De Musso F, Bellussi F, Salsi G, Montaguti E, Pilu G, Rizzo N, Ghi T. Significance of uteroplacental Doppler at midtrimester in patients with favourable obstetric history. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013; **26** : 299-302.
- 78) Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; **268** : 158-161.
- 79) Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008; **27** : 387-395.
- 80) Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12** : 339-345.
- 81) Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 138-146.
- 82) Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30** : 742-749.
- 83) Takase B, Goto T, Hamabe A, Uehata A, Kuroda K, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Flow-mediated

dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 2003; **17** : 697-704.

ANEXO 2 – Artigo Original**Ultrasound Methods Accuracy for Pre-eclampsia Prediction: A meta-analysis****Edson Vieira da Cunha Filho¹****Matias Costa Vieira¹****Carolina Mohr¹****Letícia Germany Paula¹****Bartira Ercília Pinheiro da Costa¹****Rodrigo Ribeiro²****Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo¹**

¹Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL (Nephrology and Obstetrics Departments), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Porto Alegre, Brazil.

²Moinhos de Vento Hospital

Corresponding author:

Edson Vieira da Cunha Filho –

Address: Rua Nicola Mathias Falci, 50/301. ZIP CODE: 91410330 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brazil

Email: evcunhafilho@gmail.com

Telephone number + 55 (51) 97013792

Keywords: Doppler, pre-eclampsia, prediction, ultrasound, uterine arteries

ABSTRACT

Objective: To perform a meta-analysis to evaluate the accuracy of ultrasound in the prediction of pre-eclampsia.

Methods: MEDLINE, EMBASE, LILACS and SCIELO databases were assessed to select studies and extract data of studies evaluating ultrasound methods for pre-eclampsia prediction. Validity was evaluated using QUADAS II. The statistical analysis was performed using summary operating point for qualitative variables and ROC curve summary for quantitative variables.

Results: In the first trimester of gestation, ultrasound methods are not applicable for pre-eclampsia prediction due to low sensitivity. In the second trimester three uterine arteries tests can be used. For early pre-eclampsia prediction (< 34 weeks) the mean pulsatility index above the 95th centile associated to the bilateral notch have a low negative likelihood ratio (0.28) and a high sensitivity ratio (89%). Mean resistance index > 0.58 is applicable for high-risk pregnant women with an AUC of 0.804. For pregnant women with no risk for pre-eclampsia, the specificity of the bilateral resistance index > 0.70 was 97%.

Conclusion:

In the first trimester adequate prediction cannot be obtained by ultrasound methods. In the second trimester, the mean pulsatility index above the 95th percentile had the best predictive power. This test is applicable for low risk patients to predict pre-eclampsia before 34 weeks. We can also use the mean resistance index > 0.58, with sensitivity and specificity around 74%, to predict pre-eclampsia at any time of gestation in high risk patients. For low risk patients, all tests had low sensitivities.

INTRODUCTION:

Pre-eclampsia (PE), defined as hypertension and proteinuria, usually occurs during the second half of gestation and complicates 2-8% of pregnancies.^{1, 2} It is one of the most important causes of maternal and perinatal mortality and morbidity.

Over half a million women around the world die each year from pregnancy-related causes.^{3,4} From the perspective of the use of resources, pre-eclampsia accounts for an estimated one-fifth of antenatal admissions, two-thirds of referrals to day-care units for assessment and a quarter of obstetric admissions to intensive care units.^{5,6,7,8}

In 2004, the World Health Organization (WHO) reiterated that there is no clinical screening test useful to predict the development of pre-eclampsia neither in low-risk nor in high-risk populations and suggested that further prospective, longitudinal studies were needed⁹. After this, other systematic reviews and meta-analysis assessing the clinical utility of pre-eclampsia markers have been published, but so far no marker has demonstrated an appropriate high accuracy level to justify its clinical application¹⁰⁻¹³.

The associated use of different markers is being studied to improve pre-eclampsia prediction. An algorithm that combined the logs of uterine pulsatility index (PI), mean arterial pressure, pregnancy-associated plasma protein A, serum-free placental growth factor, body mass index, and the presence of nulliparity or previous pre-eclampsia showed a high detection rate for early pre-eclampsia with impressive positive and negative likelihood ratios (LR)¹⁴. Although the results of this study are promising, the use of this algorithm is still not recommended for clinical use. There is as yet no evidence that maternal–fetal outcomes are improved by early screening, and the use of these biomarkers has not been approved for clinical application¹⁵.

The prediction of pre-eclampsia is crucial to allow for clinical monitoring and preventive treatment. Since the combined methods including biomarkers are still not approved for general use, searching for accurate tests is justified. Ultrasound is a feasible and important tool frequently applied for that. Therefore, we decided to perform this meta-analysis in order to investigate the accuracy of different ultrasound tests, and try to establish cut-offs for each one of them.

METHODS:

Inclusion criteria and search strategy

Studies with pregnant women who underwent ultrasound tests for pre-eclampsia prediction were included. The search was made in all articles published until March, 2013 in MEDLINE, EMBASE, SciELO and LILACS (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences, also known by its original name - BIREME/PAHO/WHO). The main author and an expert librarian conducted the initial search, and the detailed search strategy is available in Appendix 1. Only papers published in English, Spanish or Portuguese were included.

Test accuracy studies that allowed generation of 2 x2 tables were included. The following tests were considered: Doppler assessment of the uterine arteries, flow-mediated dilation of the brachial artery, Doppler assessment of ophthalmic arteries, placental volume measurement, and 3-dimensional ultrasound. These studies were performed in the first and second trimesters in pregnant women at any level of risk for pre-eclampsia.

Only papers that reported the absolute value of the test's cut-off were included. In the studies not

reporting cut-off, the main author was contacted by email to obtain this information. Only 6 authors from a total of 41 e-mails replied with the specific cut-off value. Twenty-six authors did not answer; 9 others reported that they did not have the data or the absolute cut-off value because their analysis involved multiples of median (MOM).

Methodological quality evaluation

All the selected studies were analyzed with QUADAS 2 to assess the methodological quality ¹⁶ (details of methodological quality evaluation are provided in Appendix 2a/2b).

Data extraction

After the initial search in the data basis previously described, 765 studies were selected. Figure 1 explains the flowchart for studies selection. At phase I, paper abstracts were independently reviewed by two authors to determine which articles would be selected for full revision. During phase II, 433 papers were assessed in full-text format and divided in two groups: A) pre-eclampsia prediction and B) adverse outcomes prediction in patients with the diagnosis of pre-eclampsia. Since the objective of this meta-analysis was pre-eclampsia prediction, we only focused in group A. We collected the following data: title, author, year, sample size, number of pregnant women with pre-eclampsia, age, gestational age at screening, risk factors for pre-eclampsia, ultrasound method for screening, gestational age of pre-eclampsia onset, associated screening methods, pre-eclampsia diagnostic exams and test evaluation (true and false positives, true and false negatives). Data extraction in that phase was carried out by two independent reviewers.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using the methodological guidelines for diagnostic test accuracy meta-analysis of the Brazilian Ministry of Health¹⁷. For quantitative variables (different cut-offs for a same test) we used summary ROC curve. We analyzed the qualitative variables using summary operating point. When a quantitative variable corresponded to the same percentile in different populations we considered this variable as qualitative and also used summary operating point. Results were expressed as means of summary measurements of these parameters and their 95% confidence intervals (95% CI).

RESULTS:

Fifth four studies were included (see flowchart in figure 1), and the details of which are provided in Appendix 3. The total number of women was 60,023; of which 1,987 were found to have pre-eclampsia. To predict pre-eclampsia, ultrasound was performed in 45 studies between 16 and 32 weeks of gestation, and in 9, between 11 and 14 weeks.

Among ultrasound methods to predict pre-eclampsia we included: 52 papers on uterine arteries Doppler ultrasound (8 in the first trimester and 44 in the second), 1 paper on flow mediated dilation (FMD), 1 study of three-dimensional Doppler-US. All papers of placental volume and ophthalmic arteries Doppler-US were excluded, since they were not used to predict pre-eclampsia and did not fulfill our inclusion criteria. Different Doppler ultrasound indices are described in box 1 and the pool of studies with different results is presented in table 1.

Quality assessment

The QUADAS 2 tool was used to assess the quality of primary diagnostic accuracy studies. This

tool consists of 4 key domains that include patient selection, index test, reference standard and patients flow through the study, as well as timing of the index tests and reference standard ¹⁶.

In the risk analysis of bias, 68% of the studies included in our meta-analysis had high quality in the domain of patient selection. All the studies had high quality in the index test domain, except one, which was classified as unclear. There was a high quality in 89% and in 100% of the studies in the reference standard and in the flow and timing domains, respectively. Analyzing the applicability concerning all domains, more than 90% of all studies included presented high quality (details of methodological quality evaluation are provided in Appendix 2a/2b)

Test accuracy

The studies were divided in first and second trimester tests. In both groups we organized the studies according to the specific screening test, i.e.: notch, resistance index (RI), pulsatility index (PI), tests associations, and other methods, including placental volume, 3-dimensional evaluation, FMD.

We were able to analyze 12 different pools of studies (table 1). In ten of those, we used summary operating point to analyze the best sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LR). In two, we calculated a summary ROC curve.

In the first trimester we had only one pool of studies. The ultrasound method used was mean PI. Sensitivity was 28% with a specificity of 95% (figure 2). The positive and negative LR was 6.33 and 0.77, respectively (figure 2). Although mean PI was a very specific test, it is not applicable in the first trimester, since it has a low detection rate. These results are for a low risk population and for pre-eclampsia prediction at any time of pregnancy.

In the second trimester tests the analysis was divided in prediction of early pre-eclampsia or pre-eclampsia at any time of gestation, in high and low risk populations. To predict early pre-eclampsia we had two pools of studies (mean pulsatility index, and mean pulsatility index and/or bilateral notch). Both included only patients with no risk for PE. The performances of these tests were very similar, but the association with notch improved the sensibility (78%) and strengthened the negative likelihood ratio (0.28). The specificity of the mean PI was 94% and, when associated with notch, 89%. The positive LR was very high (10.28 – mean PI, and 8.26 – mean PI plus bilateral notch). The *I-square* of specificity and positive LR of both tests was high. These results are depicted in figures 3 and 4.

To predict pre-eclampsia at any time of gestational age, during the second trimester, we had 9 studies: three involved pregnant women at high risk for PE, and 6, patients at no risk or both. Among pregnant women at high risk, 3 different tests were analyzed: any notch, mean RI and unilateral RI > 0.70. For any notch and unilateral resistance index > 0.70, we calculated sensitivity and specificity and both were highly inconsistent, as well as positive and negative likelihood ratios (table 1). Mean resistance index was considered a quantitative variable (5 studies with different resistance index: RI > 0.52; RI > 0.57; RI > 0.58; RI > 0.69), and for this reason we calculated sROC curve. The area under the curve (AUC) of this test was 0.804, corresponding to a high performance (figure 5). The study that presented the best curve used a cut-off for mean RI > 0.58¹⁸. When we analyzed patients with no risk for PE, the best test was bilateral resistance index. For this index two cut-offs were tested and for both the results had a very low inconsistency (table 1). Although bilateral RI > 0.70 had high specificity (97%), sensitivity was very low (19%). When the cut-off was 0.58, the test was more at balance (sensitivity 42% and specificity 84%); (figures 6 and 7).

It was not possible to calculate accuracy for all exams because there were some tests that had only one study selected for the meta-analysis, therefore grouping them was not feasible. This occurred with flow-mediated dilation, placental volume, 3-dimensional indices, A/C ratio, S/D ratio, and D/S ratio. The same happened when we tried to calculate ultrasound methods in association to fibronectin, activina A, placental growth factor and others.

DISCUSSION

The objective of this meta-analysis was to evaluate the role of ultrasound in the prediction of pre-eclampsia. We tried to include other ultrasound methods besides uterine artery Doppler velocimetry. Although we identified some papers that reported different ultrasound techniques for pre-eclampsia prediction, calculating their accuracies was not possible due to the small number of studies within the inclusion criteria.

The utility of uterine artery Doppler-US to predict pre-eclampsia has been extensively studied^{5,9,10,11,19,23}. Independent of the index or combinations of indices used, uterine artery Doppler studies alone have been associated to a low predictive value. The technique is related to major pitfalls such as wide variability (manly related to operator expertise) and population heterogeneity.

In order to improve pre-eclampsia prediction, the association of different markers is being studied¹³. It has been shown that the inclusion of maternal parameters in prediction algorithms can improve predictive accuracy when associated to biochemical and ultrasonographic markers^{14,21,22}. An algorithm developed by logistic regression that combined the logs of uterine pulsatility index, mean arterial pressure, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), serum-free

placental growth factor (PIGF), body mass index, and presence of nulliparity or previous pre-eclampsia showed a detection rate for early pre-eclampsia of 93% at a 5% false-positive rate. The positive LR was 16.5 and the negative LR was 0.06.¹⁴ Although the results of these studies are promising, there is no evidence as yet of improvement in maternal–fetal outcomes by early screening. It is also important to realize that these biomarkers have not been approved by the U.S. Food and Drug Administration and, therefore, are not available for clinical use yet¹⁵. Furthermore, the usefulness of this algorithm requires tools that may not always be available (such as computer, internet and access to the algorithm). For these reasons, we emphasize the importance of this meta-analysis, since ultrasound remains an important tool for the prediction of pre-eclampsia.

We only included papers that reported their index cut-off, what was a positive feature in our study. Many authors worldwide show their data only in percentiles and not in absolute values. For better clinical use of the test we believe that it is necessary to know the exact cut-off values, hence facilitating wide diffusion of the exam as well as its interpretation, mainly in places, groups, countries where the access to those tools can be difficult.

Our study has some limitations. First, the purpose of a specific cut-off identification limited the inclusion of the newest studies that use logarithm risk equations and multiples of median for different markers. Second, the meta-analysis was designed to demonstrate the strength of various ultrasound methods grouped to predict pre-eclampsia. Nevertheless, many tests described for this purpose did not fulfill our inclusion criteria or only one study was included in a specific group, not being amenable for the analysis. Third, we had a very heterogeneous group, a well-known difficulty in accuracy tests meta-analysis. Fourth, instead of hierarchical models we used summary operating point and summary ROC curve.

There was a significant number of high quality studies in the QUADAS 2 assessment. As we were trying to test various ultrasound methods for pre-eclampsia prediction, we accepted different tests in the index domain and different diagnostic criteria in the reference standard domain. The QUADAS 2 domain with most significant results of low quality was patient selection, what is related to our population heterogeneity.

The accuracy of 12 uterine artery Doppler indices in predicting pre-eclampsia was evaluated. Some reviews have reported that uterine artery Doppler has limited accuracy for pre-eclampsia prediction^{9,23}. Our results are very close to the results published by Cnossen¹⁹. The best accuracy was seen with the mean pulsatility index. This test is well suitable when used to predict early pre-eclampsia (< 34 weeks) in a low risk population. Mean PI had a high positive LR and, when associated to bilateral notch, the exam had a low negative LR (a clinically useful test should have a high positive likelihood ratio (> 10) and low negative likelihood ratio (< 0.2)^{19,20}). Since the heterogeneity was high for the analysis of the mean PI, the results must be interpreted with caution. Mean PI was considered a qualitative variable because all papers included in this group depicted their respective PI in the 95th centile. Therefore, we did not have a specific cut-off for mean PI and, if the physician wants to use mean PI to predict pre-eclampsia in his/her practice, there must be a table with the 95th centile of mean PI for his/her population.

Although the best accuracy was seen with mean PI, we have to underscore the resistance index (RI). There was a good performance of the test to predict pre-eclampsia in the second trimester of gestation in patients at risk. In this group, the method it must be used is uterine arteries mean RI. For this test, it was estimated through sROC curve (AUC = 0.804), a sensitivity and specificity around 74%, and the mean RI that should be used as cut-off is 0.58.

In low risk patients, we discourage the RI use to predict PE. High sensitivity is more useful to

predict pre-eclampsia than specificity. Considering the benefits, harms and costs, it is best to minimize false negatives than false positives, although avoiding both would be better⁵. Bilateral RI > 0.70 has an extremely high specificity (97%), but the sensitivity was very low (19%). When the cut-off was 0.58, the exam was more at balance (sensitivity 42% and specificity 84%), but the low sensitivity limits the clinical application of the test for low risk patients. However, the very high specificity of the RI > 0.70, allows us to say that there is a high possibility for pre-eclampsia to develop when the exam is positive because this result has a small number of false positives.

CONCLUSIONS:

In the first trimester we could not find any good results with isolated ultrasound methods.

In the second trimester, mean pulsatility index above the 95th centile had the best predictive power with consistent positive and negative likelihood ratios. However, this test is applicable only for low risk patients and to predict pre-eclampsia before 34 weeks.

For pregnant women with high risk for pre-eclampsia, the mean resistance index > 0.58 (to predict pre-eclampsia at any time of gestation) had sensitivity and specificity about 74%. For low risk patients, the resistance index had very low sensitivities. The specificity of 97% with bilateral RI > 0.70 reduces greatly the false positives.

While the use of algorithms with multiple pre-eclampsia markers is not recommended for clinical practice and not available for worldwide use, ultrasound remains an important tool for the prediction of pre-eclampsia. Due to the inconsistency of some tests, even exams with high sensitivities and specificities have to be used with caution.

Basic understanding about the nature of pre-eclampsia remains unclear, so, investing in basic

research to improve this will also help to develop new tools with greater predictive powers.

References:

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183** : S1-S22.
2. World Health Organization international collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **158** : 80-83.
3. WHO: The World Health Report 2005: Make every mother and child count. Geneva, *World Health Organization*, 2005.
4. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; **33** : 130-137.
5. Cnossen JS, Riet GT, Mol BW, Van Der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, Hyde C, Khan KS. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009; **88** : 758-765
6. Rosemberg K, Twaddle S. Screening and surveillance of pregnancy hypertension – an

- economic approach to the use of daycare. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 1990; **4** : 89-107.
7. Anthony J. Improving antenatal care: the role of an antenatal assessment unit. *Health Trends* 1992; **24** : 123-125.
 8. Bouvier-Colle MH, Salanave B, Ancel PY, Varnoux N, Fernandez E, Papiernik E. Obstetrics patients treated in intensive care units and maternal mortality. Regional teams for the survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; **65** : 121-125.
 9. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; **104** : 1367–91.
 10. Cnossen JS, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, Meads CA, ter Riet G. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; **6**: 1-8.
 11. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeftang MM, Barton PM, Hyde CJ, Gupta JK, Khan KS. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess* 2008; **12** : 1- 270.
 12. Thangaratinam S, Coomarasamy A, Sharp S, O'Mahony F, O'Brien S, Ismail KM, Khan KS. Tests for predicting complications of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; **8**: 1-7.
 13. Giguère Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, Lafond J, Légaré F, Forest JC. Combining Biochemical and Ultrasonographic Markers in Predicting Pre-eclampsia: A Systematic Review. *Clinical Chemistry* 2010; **56** : 361–374

14. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; **53** : 812-818.
15. Task Force in Hypertension in Pregnancy. Prediction of pre-eclampsia. In *Hypertension in Pregnancy*, American College of Obstetricians and Gynecologists (eds). American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington, 2013; 21-25.
16. Whiting PF and the QUADAS-2 Group. Quadas – 2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;**155** : 529-536.
17. Buehler AM, Figueiró M, Moreira FR, Sasse A, Cavalcanti AB, Berwanger O. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos diagnósticos de acurácia. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. 1-71.
18. Parretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, Periti E, Scarselli G, Mello G. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22** : 160-165.
19. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJE, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; **178** : 701-11.
20. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostics tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004; **329** : 168-169

21. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre- eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33: 23–33.
22. Poon LC, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagn* 2009;29:553–9.
23. Papageorghiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; **12** : 78-88.

Figure 1: Flowchart for studies selection

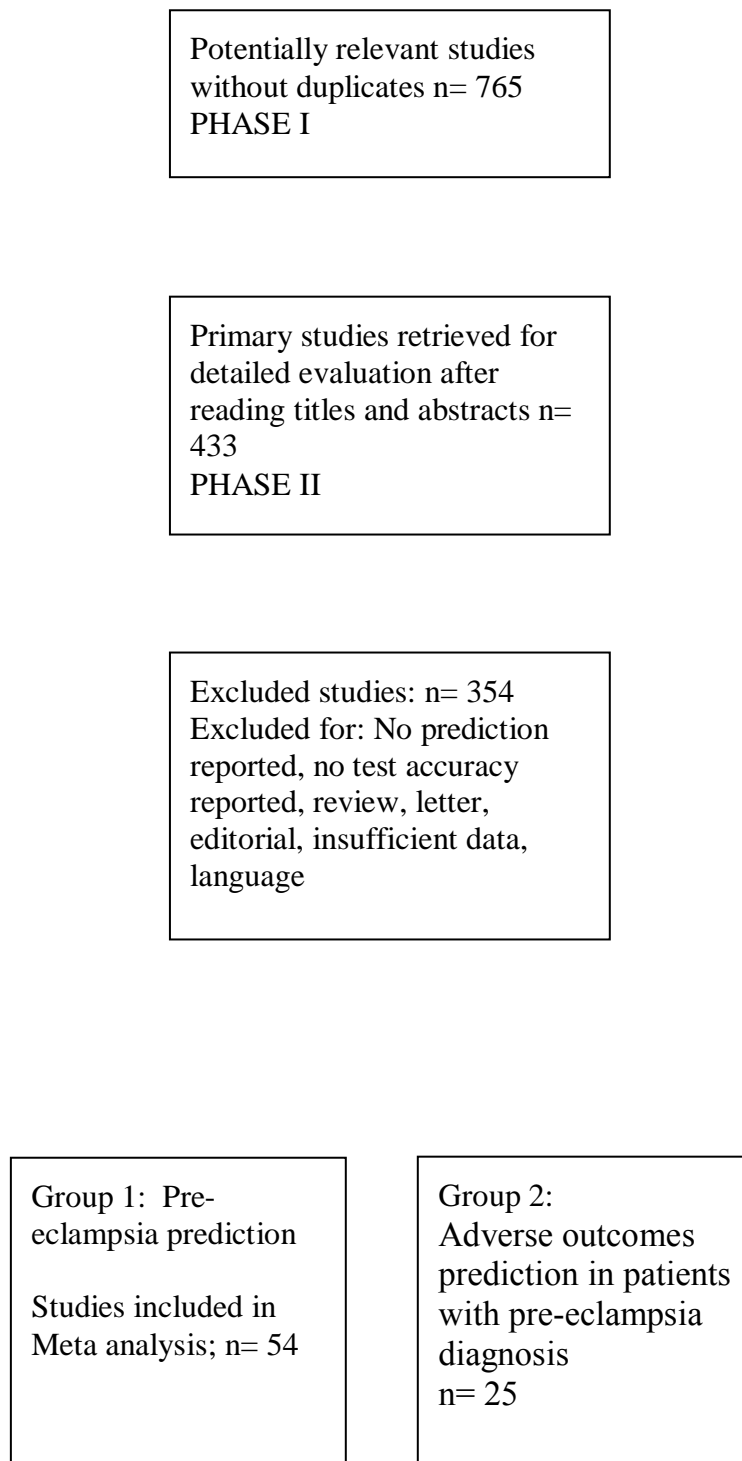


Figure 2: Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio for pre-eclampsia prediction in first trimester tests: mean pulsatility index in uterine arteries in patients without risk for pre-eclampsia with occurrence of disease at any time of gestation.

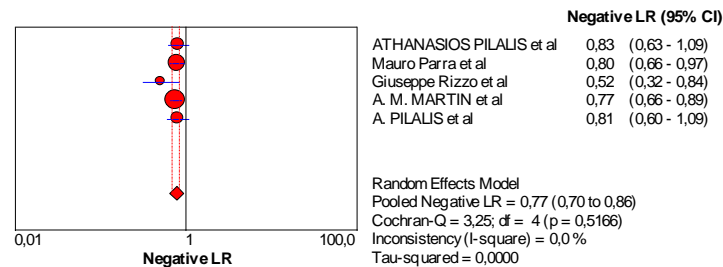
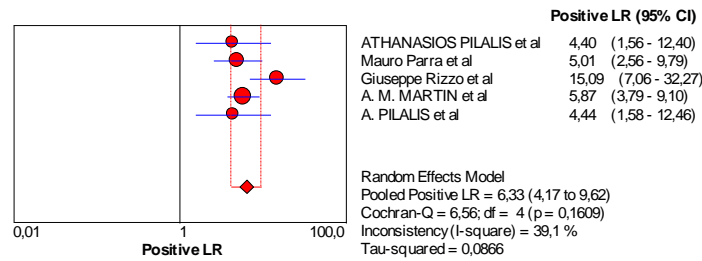
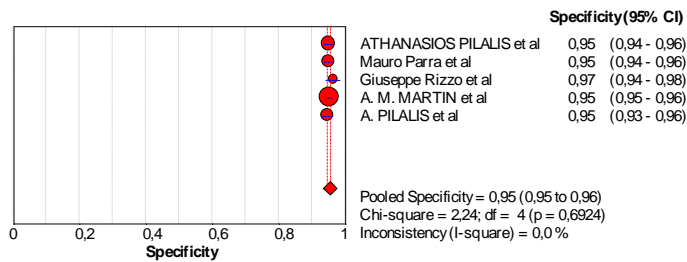
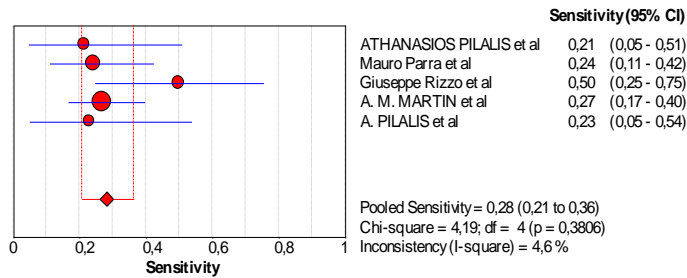


Figure 3: Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio for early pre-eclampsia prediction in second trimester tests: mean pulsatility index above 95th centile in uterine arteries in patients without risk for pre-eclampsia.

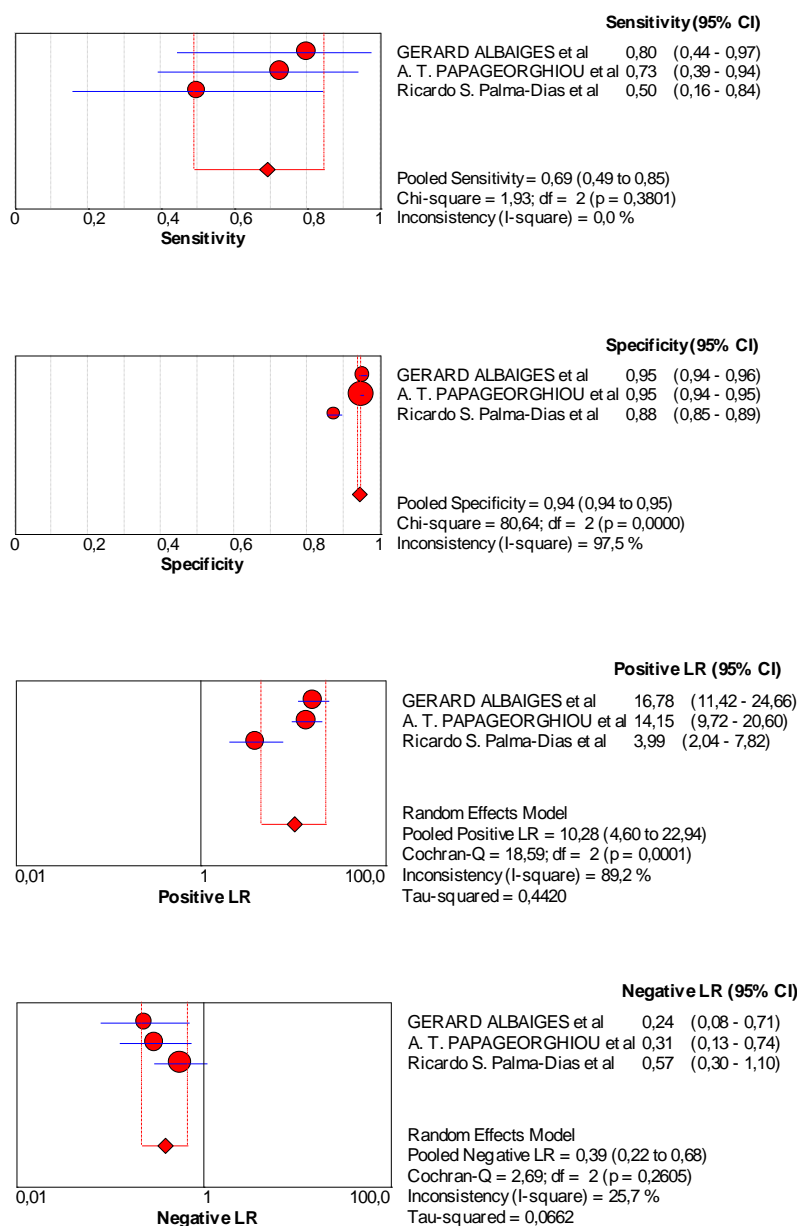


Figure 4: Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio for early pre-eclampsia prediction in second trimester tests: mean pulsatility index above the 95th centile and/or bilateral notch in uterine arteries in patients without risk for pre-eclampsia.

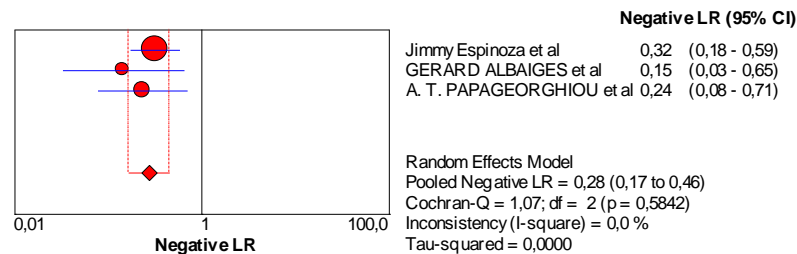
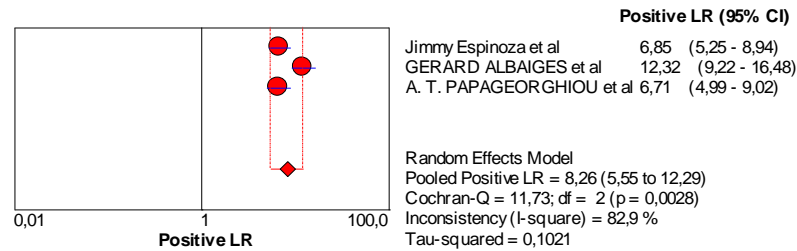
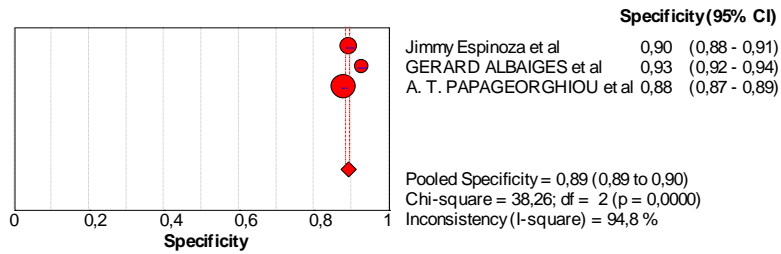
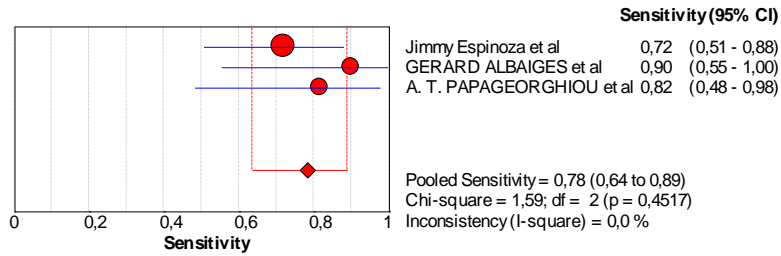


Figure 5: SROC for mean resistance index: pre-eclampsia prediction at any time of gestation among patients at risk.

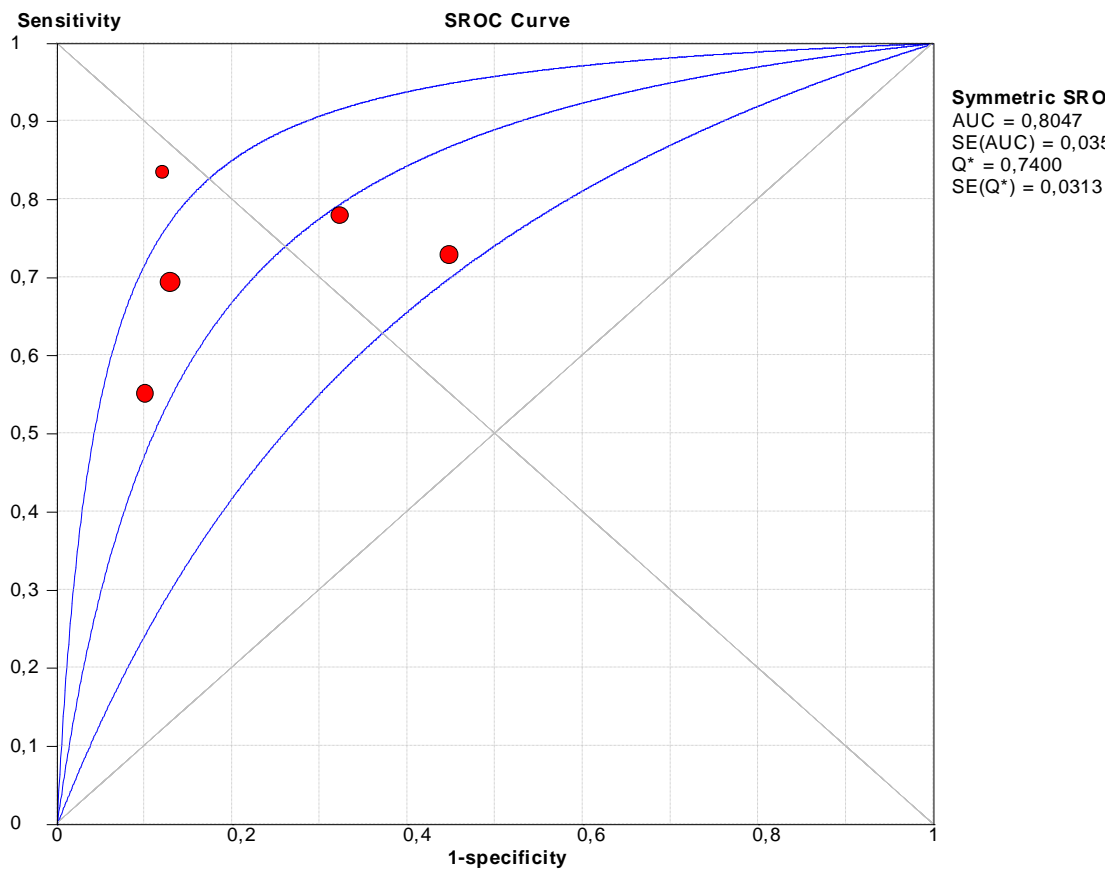


Figure 6: Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio for pre-eclampsia prediction at any time of gestation - second trimester tests: bilateral resistance index > 0,58 in patients with no risk for pre-eclampsia.

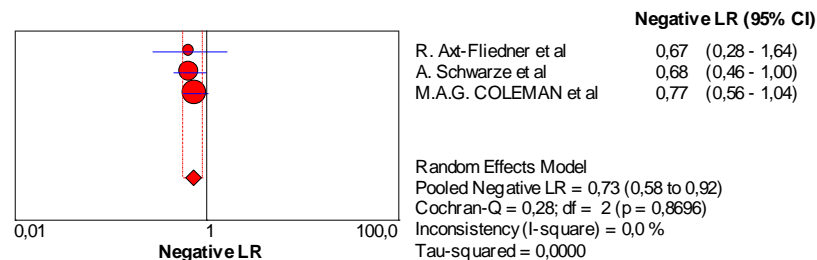
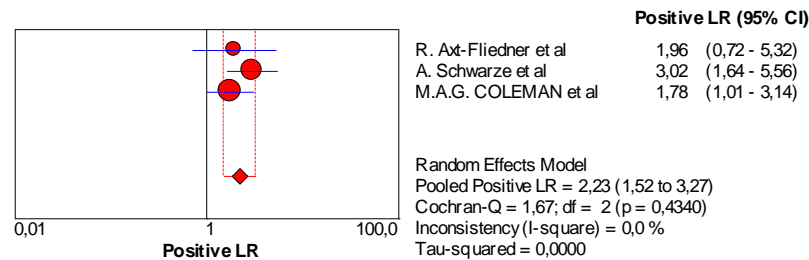
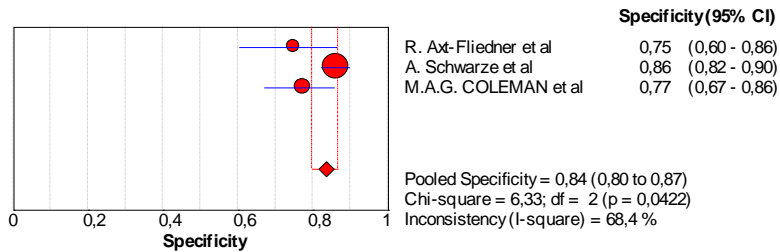
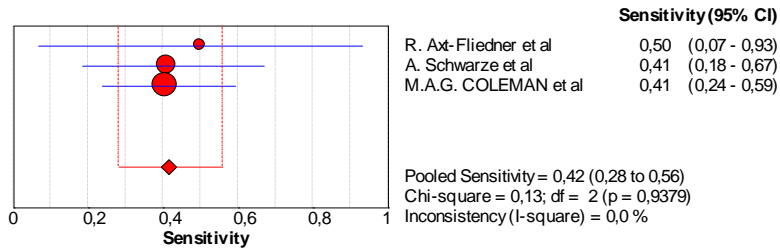
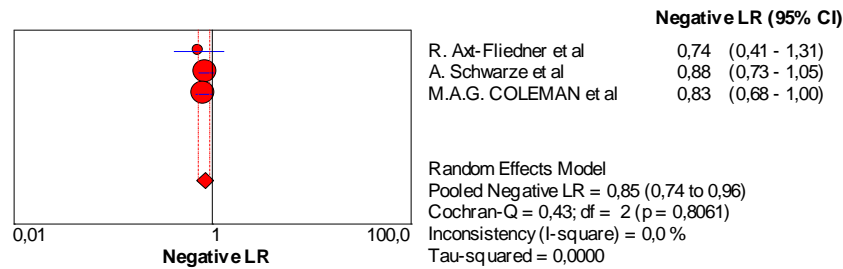
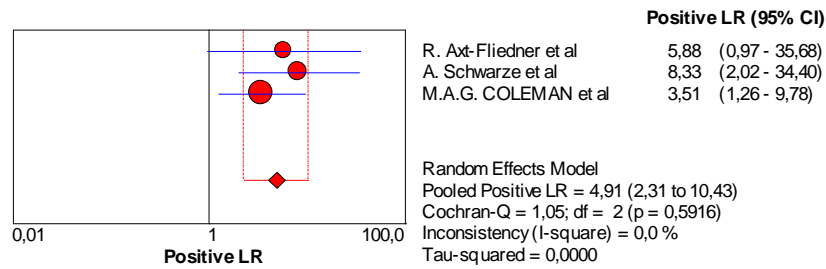
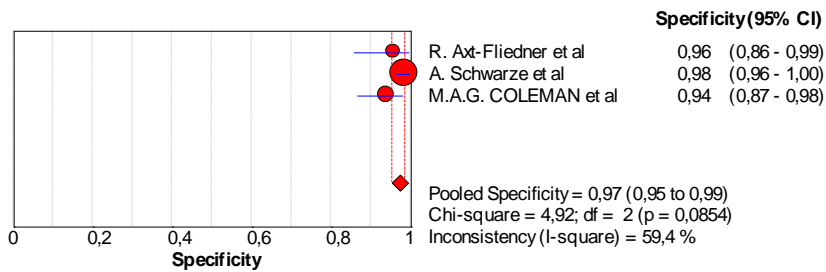
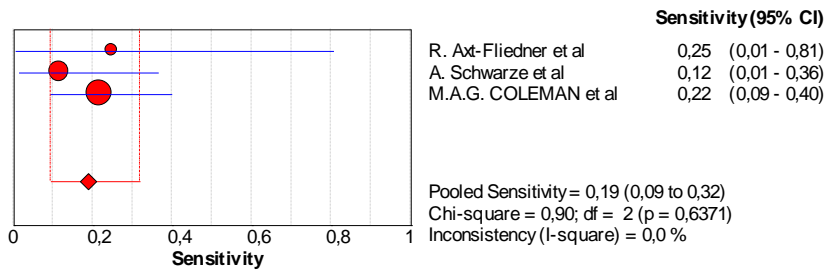


Figure 7: Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio for pre-eclampsia prediction at any time of gestation - second trimester tests: bilateral resistance index > 0.70 in patients with no risk for pre-eclampsia.



BOX 1: Doppler indices used in studies to predict pre-eclampsia:

A/C ratio – Peak systolic / early diastolic velocity

Any notch – Presence of diastolic notch in waveform (unilateral or bilateral)

Bilateral notch - Presence of diastolic notch in waveform of both uterine arteries

D/S ratio – diastolic velocity / systolic velocity

Notch Depth Index - Notch flow minus early diastolic flow / notch flow: $(D - C)/D$

Pulsatility index – Peak systolic flow minus end diastolic flow / mean flow $(A-B)/M$

Resistance Index – Peak systolic minus end diastolic / peak systolic flow $(A-B)/A$

S/D ratio – Peak systolic / late diastolic velocity (A/B ratio)

Unilateral notch - Presence of diastolic notch in waveform of one uterine artery

prediction any time*				0%	59,4%	0,0%	0,0%		
Unilateral RI > 0,70 Pre-eclampsia prediction any time*	3	271	42	52 (36-68) 48,2%	84 (79-89) 88,6%	3,64 (0,89-14,84) 87,5%	0,66 (0,42-1,05) 38,6%	-	Yes
Mean PI > 95 th centile §§§ Pre-eclampsia prediction < 34 weeks	3	10673	29	69 (49-85) 0%	94 (94-95) 97,5%	10,28 (4,60-22,94) 89,2%	0,39 (0,22-0,68) 25,7%	-	No
Mean PI ** Pre-eclampsia prediction any time*	9	21327	638	-	-	-	-	0,675	No
Mean PI > 95 th centile and/or bilateral notch *** Pre-eclampsia prediction < 34 weeks	3	12669	46	78 (64-89) 0%	89 (89-90) 94,8%	8,26 (5,55-12,29) 82,9%	0,28 (0,17-0,46) 0,0%	-	No
Mean PI > 95 th centile and/or unilateral or bilateral notch *** Pre-eclampsia prediction any time*	5	29960	639	46 (42-50) 72,9%	88 (87-88) 98,9%	3,49 (2,32-5,23) 93,5%	0,64 (0,58-0,70) 34,1%	-	No

§ Five different mean PI cut-off included (PI > 2,54, PI > 2,43, PI > 2,36, PI > 2,35 and PI > 2,52)

* Any time: it included studies that predicted pre-eclampsia in any time of the pregnancy

§§ Four different mean RI cut-off included (RI > 0,52, RI > 0,57, RI > 0,58, RI > 0,69)

§§§ Three different mean PI cut-off included (PI > 1,45, PI > 1,55 and PI > 1,63)

** Nine different mean PI included (PI > 1,54, PI > 1,06, PI > 0,857, PI > 1,6, PI > 1,45, PI > 1,047, PI > 1,63, PI > 1,79, PI > 1,55)

*** Different mean PI (between 0,875 and 1,63)

Appendix 1: Search strategies to identify articles for pre-eclampsia prediction using ultrasound methods

EMBASE

#1 **'pre-eclampsia'/exp**
 #2 **doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND ophthalmic AND ('artery' OR 'artery'/exp OR artery)**
 #3 **doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND ophthalmic AND ('arteries' OR 'arteries'/exp OR arteries)**
 #4 **#2 OR #3**
 #5 **doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND uterine AND ('arteries' OR 'arteries'/exp OR arteries)**
 #6 **doppler AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography' OR 'ultrasound'/exp OR 'ultrasound' OR 'ultrasonics'/exp OR 'ultrasonics') OR 'ultrasonography, doppler'/exp OR 'ultrasonography, doppler' AND uterine AND ('artery' OR 'artery'/exp OR artery)**
 #7 **#5 OR #6**
 #8 **'flow'/exp OR flow AND mediated AND ('ultrasonography'/exp OR ultrasonography OR 'ultrasound'/exp OR ultrasound OR 'ultrasonics'/exp OR ultrasonics)**
 #9 **#1 AND (#4 OR #7 OR #8)**

PUBMED

#1 Add Search pre-eclampsia
 #2 Add Search ((doppler[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh]) AND ("uterine artery"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "artery"[All Fields]) OR "uterine artery"[All Fields] OR "uterine arteries")
 #3 Add Search ((doppler[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh]) AND ophthalmic arteries
 #4 Add Search (flow[All Fields] AND mediated[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields]))

#5 Add Search #1 AND (#2 OR #3 OR #4)

Appendix 2a: QUADAS 2 (quality assessment of diagnostic accuracy studies). Criteria used to verify the methodological quality of studies selected for the meta-analysis.

Risk of Bias

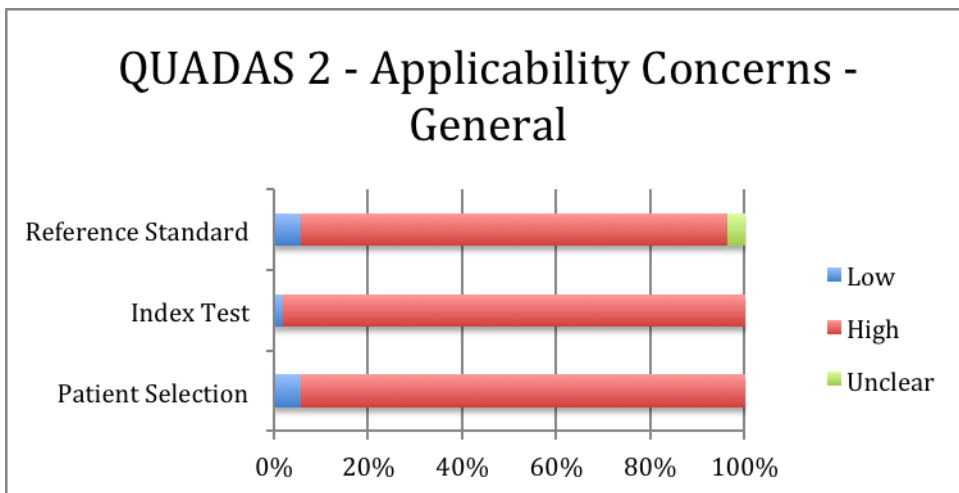
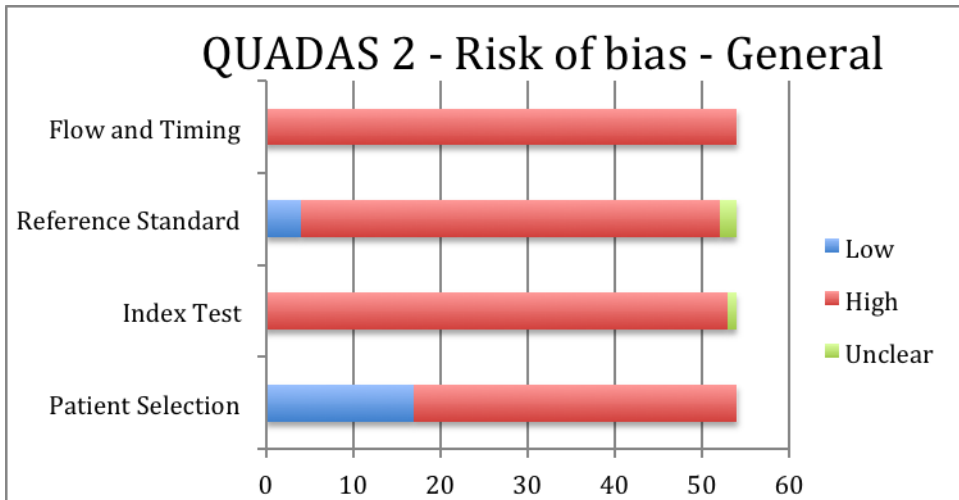
Applicability Concerns

	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
1	NO	OK	OK	OK	OK	NO	OK
2	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
3	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
4	OK	OK	?	OK	NO	OK	?
5	OK	OK	OK	OK	NO	OK	OK
6	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
7	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
8	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
9	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
10	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
11	NO	OK	OK	OK	NO	OK	OK
12	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
13	OK	OK	NO	OK	OK	OK	OK
14	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
15	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
16	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
17	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
18	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
19	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
20	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
21	OK	OK	NO	OK	OK	OK	NO
22	OK	OK	NO	OK	OK	OK	NO
23	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK

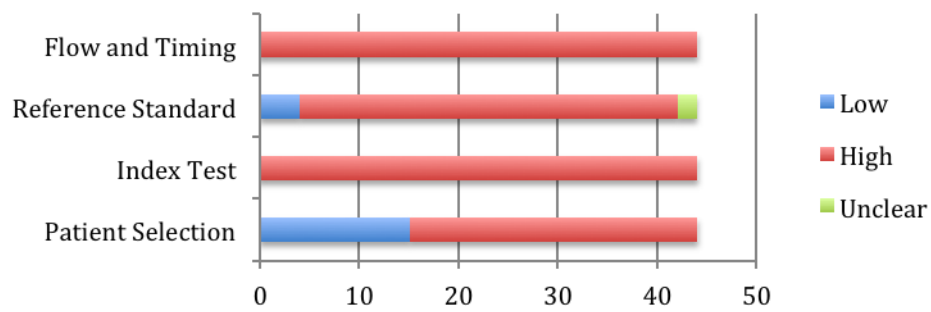
24	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
25	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
26	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
27	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
28	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
29	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
30	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
31	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
32	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
33	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
34	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
35	OK	OK	?	OK	OK	OK	?
36	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
37	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
38	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
39	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
40	OK	OK	NO	OK	OK	OK	NO
41	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
42	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
43	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
44	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
45	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK
46	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
47	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
48	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
49	OK	?	OK	OK	OK	OK	OK
50	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK

51	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
52	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
53	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
54	NO	OK	OK	OK	OK	OK	OK

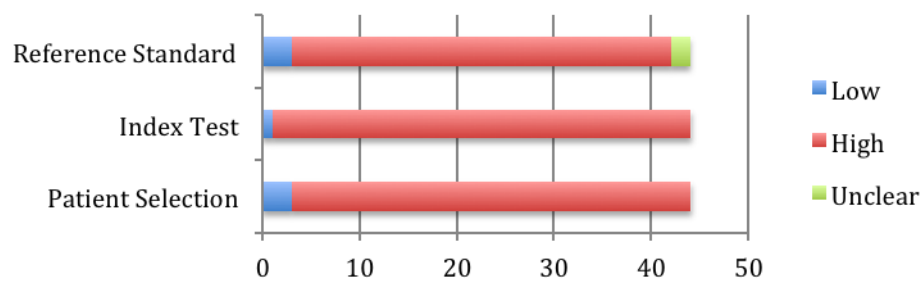
Appendix 2b: QUADAS 2 (quality assessment of diagnostic accuracy studies). General distribution of studies

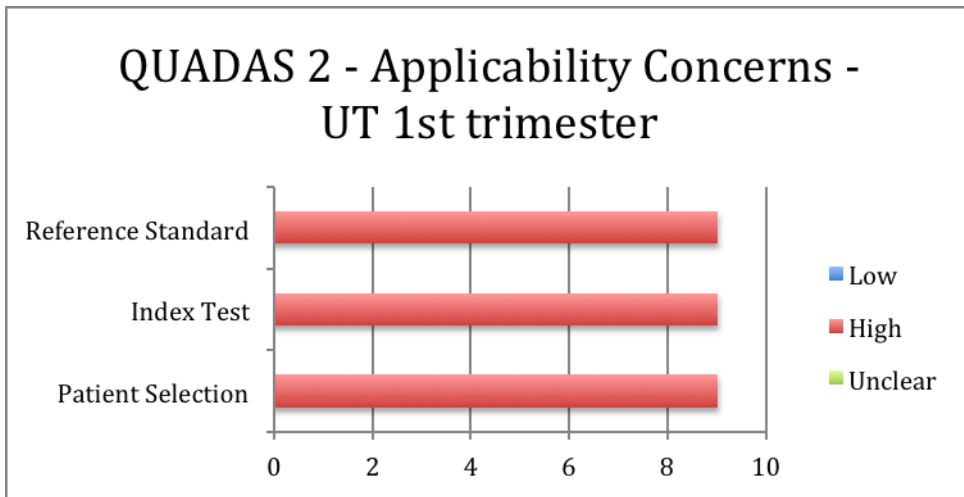
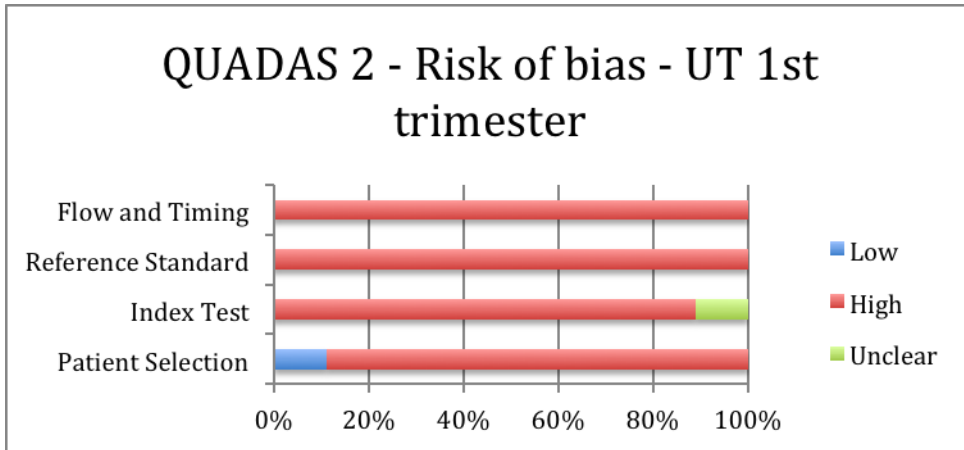


QUADAS 2 - Risk of bias - UT 2nd trimester



QUADAS 2 - Applicability Concerns - UT 2nd trimester





Appendix 3: Characteristics of studies included in the analysis

* Only any notching included.

** Not included. Authors didn't reply email or study involved multiples of median.

*** Only any notching included. Author lost data for RI > 91th centile / Author doesn't have absolute value for PI/RI.

**** Excluded – different PI for different gestational age.

***** Included only RI with a fixed value. Excluded other indices.

Study	Gestational age (weeks)	N patients (n pre-eclampsia)	Study design	Reference Standard	Index test	Sensitivity (%)	Specificity (%)
A. Antsaklis et al ¹ *	20-32 (20,24,28, 32)	654 (21)	Included nulliparous. Excluded risk patients	BP ≥ 140/90 mm Hg twice, 6 h apart; proteinuria ≥ 300 mg/24h	Any notching (20 wks) Any notching (24 wks) Any notching (28 wks) Any notching (32 wks)	81 76,1 76,1 71,4	87,2 95,1 96 96,7
A. Khalil et al ² **	11-14	252 (42)	Included patients at risk of pre-eclampsia	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI (PE / early PE) PI + PP13 PI + AIx-75 PI + PP13 + AIx75	19 / 21,4 71,4 / 78,6 51,4 / 78,6 85,7 / 92,9	90/90 90/90 90/90 90/90
A. Khaw et al ³ **	11-14	534 (27)	Included nulliparous	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	PI + Mean Arterial Pressure + Stroke Volume	77,8	79,1
A. M. Martin et al ⁴	11-14	3045 (63)	Included patients in routine antenatal care	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 2,35 (95 th centile)	27 (PE) 50 (PE < 34 weeks) 60 (PE < 32 weeks)	95,4 (PE) 95,1 (PE < 34 weeks) 95,1 (PE < 32 weeks)
A. Ohkuchi et al ⁵ . ***	16-23	288 (9)	Included patients in routine antenatal care, unselected, singleton	Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg twice, 4 h apart and proteinuria ≥ 0.3g/24h or dipstick ≥ 2+	Any notching Bilateral notching Resistance index > 91 st centile A/C ratio > 91 st centile Notch depth index > 0.14	67 56 67 78 67	81 92 85 87 92

A. Pilalis et al ⁶	11-14	1123 (14)	Included women with a viable, singleton pregnancy and a fetal crown-rump-length between 45 and 84 mm	Systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg, twice, 6 h apart and proteinuria \geq 0.3g/24h or dipstick \geq 2+	Mean PI > 2,54 (95 th centile)	21,4 (PE) 33,3 (early PE)	95,1 (PE) 95 (early PE)
A. Schwarze et al ⁷	19-26	346 (17)	Included women with singleton pregnancy. Excluded: high risk women for PE	Systolic blood pressure \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg, and proteinuria \geq 0.3g/24h; no urinary tract infection	Any RI > 0.58 Both RI > 0.58 Any RI > 0.7 Both RI > 0.7 Any notching Bilateral notching	81 44 38 13 88 50	63 86 88 99 60 83
A. T. Papageorghiou et al ⁸	22-24	7851 (113)	Included patients in routine antenatal care, with no major fetal abnormalities	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 1,63 Bilateral notches Mean PI > 1,63 or bilateral notches	69 (PE+FGR) 23,9 (PE-FGR) 84 (early PE + FGR) 72,7 (early PE - FGR) 64,3 (PE+FGR) 25,4 (PE-FGR) 76 (early PE + FGR) 45,5 (early PE - FGR) 83,3 (PE+FGR) 40,8 (PE-FGR) 92 (early PE + FGR) 81,8 (early PE - FGR)	95,2 (PE+FGR) 95,1 (PE-FGR) 95,1 (early PE + FGR) 95 (early PE - FGR) 91 (PE+FGR) 90,9 (PE-FGR) 90,9 (early PE + FGR) 90,8 (early PE - FGR) 88,5 (PE+FGR) 88,4 (PE-FGR) 88,4 (early PE + FGR) 88,2 (early PE - FGR)
A. T. Papageorghiou	22-24	16806 (369)	Included women with	Guidelines of International Society	Bilateral notches	33,6	90,5

et al ⁹			singleton and no major fetal abnormality	for the Study of Hypertension in Pregnancy	Pulsatility index > 1,44	45,5	91,0
					Pulsatility index > 1,6 or bilateral notches	47,9	88,3
						48,5	88,3
					Pulsatility index > 1,38		
					Pulsatility index > 1,6	38,2	95
					Pulsatility index > 1,6	46,9	90
					Pulsatility index > 1,6	52,3	85
					Pulsatility index > 1,6	58,3	80
					Pulsatility index > 1,6	63,1	75
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history	41,2	95
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history		
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history	50,4	90
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history	57,5	85
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history	62,6	80
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history		
					Pulsatility index > 1,6 and maternal history	67,5	75
A.O. Odibo et al ¹⁰ **	11-14	452 (42)	Women with singleton attending for first-trimester aneuploidy screening	Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecology	Mean pulsatility index	21	95
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13)	30	95
					Mean pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	25	95
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	35	95
					Mean pulsatility index	51	90
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13)	45	90
					Mean pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	45	90
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	48	90
					Mean pulsatility index	62	80

					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13)	50	80
					Mean pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	64	80
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	60	80
					Mean pulsatility index (early PE)	59	95
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) (early PE)	55	95
					Mean pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (early PE)	50	95
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (early PE)	68	95
					Mean pulsatility index (early PE)	59	90
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) (early PE)	68	90
					Mean pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (early PE)	58	90
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (early PE)	68	90
					Mean pulsatility index (early PE)	68	80
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) (early PE)	78	80
					Mean pulsatility index and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (early PE)	68	80
					Mean pulsatility index and placental protein 13 (PP13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (early PE)	79	80
A. E. Diab et al ¹¹	23	108 (33)	Included low risk pregnant women with 23 weeks abnormal	Hypertension and proteinuria after 20 weeks of pregnancy; Systolic blood pressure 140 mm Hg	Pulsatility index > 1,84	64	85
					Pulsatility index > 1,89	75	75

			uterine artery Doppler (bilateral early diastolic notching and/or mean Pulsatility Index of both arteries greater than 1.45	or higher or a diastolic blood pressure 90 mm Hg or higher on 2 occasions at least 4 hours apart; proteinuria at least 300 mg in a 24-hour urine with no evidence of urinary tract infection			
A. Youssef et al ¹² **	11-14	528 (13)	Included pregnant women at the time of screening for Down syndrome. Excluded multiple gestations, pregnancies with fetal chromosomal or major structural anomaly and miscarriage before 20weeks	Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000	Highest pulsatility index	30,8	90
A. Pilalis et al ¹³	11-14	878 (13)	Included all pregnant women booking for delivery in the hospital	Hypertension (systolic blood pressure \geq 140 mm Hg or diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg in two recordings at least 6 h apart), accompanied by proteinuria of \geq 300 mg in 24 h, or \geq a 2+ reading on dipstick testing	Mean PI > 2,52 (95 th centile)	23,1	94,7

B. Thilaganathan et al ¹⁴ **	2 trimester (no gestation weeks specified)	170 (45)	Included low risk pregnant women. Women with medical conditions known to contribute to a pre-eclampsia risk profile, including diabetes mellitus, connective tissue disease, renal disorders, and essential hypertension, were excluded from the study	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean RI Mean RI Mean RI Mean RI + C-reactive protein + cystatin C Mean RI + C-reactive protein + cystatin C Mean RI + C-reactive protein + cystatin C	30,8 38,5 51,3 23,1 43,6 69,2	95 90 85 95 90 85
B. S. Kumar et al ¹⁵	24-26	179 (25)	Included singleton, unselected women. Excluded multiple pregnancies, and any fetal anomaly	Blood pressure was 140/90 mm of Hg or more on at least two occasions—six hours apart, associated with proteinuria (0.3 gm/24 h)	RI > 0,6 or any notch (low risk patients) RI > 0,6 or any notch (low risk patients)	70 73,3	94,8 86,7
C. Benedetto et al ¹⁶	20-22	180 (33)	Singleton pregnancies with one or more of these criteria: nulliparity; age over 40 years; family history of eclampsia; obstetric history of pre-eclampsia, FGR, or stillbirth; chronic diabetes without hypertension; and nephropathy with normal renal function and normal BP	Two consecutive diastolic BP of 90 mmHg or more and proteinuria of 300 mg/ 24h or more, both after the 20th week of pregnancy in a previously normotensive and nonproteinuric women	Mean RI > 0,58 (90 th centile) Mean RI > 0,58 (90 th centile) + Systolic blood pressure Mean RI > 0,58 (90 th centile) + Diastolic blood pressure Mean RI > 0,58 (90 th centile) + Systolic and diastolic blood pressure	73 64 64 58	55 86 91 93

C. K. H. Yu et al ¹⁷ **	22-24	30784 (612)	unselected low-risk women with singleton pregnancies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI 2% FPR	29,3	97,8
					Mean PI 5% FPR	42,8	95
					Mean PI 10% FPR	51,5	89,8
					Mean PI 20% FPR	64,6	79,8
					Mean PI 2% FPR early PE	59,7	98
					Mean PI 5% FPR early PE	77,8	95
					Mean PI 10% FPR early PE	84,7	89,9
					Mean PI 20% FPR early PE	91,7	79,9
					Mean PI 2% FPR late PE	19,6	98
					Mean PI 5% FPR late PE	31,6	95
					Mean PI 10% FPR late PE	42,2	90
					Mean PI 20% FPR late PE	55,6	79,8
					Mean PI + maternal history 2% FPR	34	98
					Mean PI + maternal history 5% FPR	44,8	94,9
					Mean PI + maternal history 10% FPR	56,6	89,8
					Mean PI + maternal history 20% FPR	69,4	79,6
					Mean PI + maternal history 2% FPR – early PE	61,1	98
					Mean PI + maternal history 5% FPR – early PE	73,6	95
					Mean PI + maternal history 10% FPR – early PE	81,9	90
					Mean PI + maternal history 20% FPR – early PE	93,1	79,9
Mean PI + maternal history 2% FPR – late PE	25,8	98					
Mean PI + maternal history 5% FPR – late PE	35,1	94,9					
Mean PI + maternal history 10% FPR – late PE	47,6	89,8					
Mean PI + maternal history 20% FPR – late PE							

						60,9	79,5
D. Pongroj paw et al ¹⁸	20-24	330 (27)	Included singleton pregnant women referring with one of the following conditions: elderly, medical disease. Excluded fetal anomaly and who did not deliver at Thammasat university hospital	Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecology	Any PI > 1,58 (95 th centile) Any Notch Any PI > 1,58 and notch	81,4 62,9 59,25	48,8 65,3 66,2
E. Anastasakis et al ¹⁹	20-23	64 (6)	Included unselected pregnant women booking for delivery in the Alexandra Maternity Hospital	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 1,6 Mean PI > 1,6 and oxidative stress markers (plasma malondial- dehyde (MDA) and uric acid)	100 100	58,6 50
E. Hafner et al ²⁰ ***	21-23	2489 (25)	Included women with singleton pregnancies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Bilateral notching Mean PI > 90 th centile***	12 28	90,9 90,1
E. Parretti et al ²¹ *****	24	144 (36)	Included consecutive, normotensive, white, pregnant women with risk factors for pre-eclampsia (previous pre-eclampsia, stillbirth, abruption placenta and fetal growth restriction). Excluded cigarette smoking, renal disease, cardiovascular disease and pre-existing diabetes. Women with a multiple pregnancy, fetal chromosomal abnormality or already on low-dose	Blood pressure values >140/90mm/Hg at least twice in a 24-h period and proteinuria > 300 mg/24 h (without evidence of urinary tract infection) after the 20th week of pregnancy in a previously normotensive and non-proteinuric woman	Mean RI > 0,58 Longitudinal flow pattern indicator Logit model (cut-off at 0.5)	77,8 88,9 72,2	67,6 82,4 90,7

			aspirin were also excluded				
E. Scazzocchio et al ²² **	11-14	5170 (136 – 26 early)	Included singleton pregnancies under- went routine first-trimester screening	Systolic blood pressure >140 mm Hg and/or diastolic BP > 90 mm Hg on at least 2 occasions 4 hours apart, developing > 20 weeks of gestation in previously normotensive women, and proteinuria > 300 mg / 24 h.	Mean PI early PE Mean PI early PE Mean PI + Risk factors a priori early PE Mean PI + Risk factors a priori early PE	46,2 57,7 65 73,3	95 90 95 90
E. Ay et al ²³ ***	24-26	178 (14)	Included pregnant women in routine follow-up. Excluded multiple pregnancy, hypertension diagnosed before 26 weeks' gestation, diabetes, or chromosomal or structural abnormality and women with a history of previous pregnancy complicated by PE.	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg and first diagnosed after 20 weeks' gestation, in association with ≥ 300 mg of urinary protein excretion per 24 h.	Any notch Any notch + activin A Any notch + inhibin A Any notch or inhibin A Any notch or activin A	85,7 78,6 71,4 85,7 100	97,6 100 100 93,9 86
François Audibert et al ²⁴	18-26	2615 (51)	Included women enrolled for Down's Syndrome screening. Excluded: multiple pregnancies, women without ultrasound screening at 10–14 weeks for dating, raised nuchal translucency, no Doppler ultrasound at 18–26 weeks, delivery < 24 weeks	Systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg twice; proteinuria > 0.3 g/ 24-h or dipstick 2+	Bilateral notch Any notch Any notch + hCG > 2 MOM History of pre-eclampsia or bilateral notch or hCG > 2.5 MOM Any notch + AFP > 1.5 MOM Any notch + AFP > 1.5 MOM	21,5 39,2 7,8 41,1 7,8 5,8	95,9 88,3 99,5 91,6 99,0 99,5
François Audibert et al ²⁵	11-13	893 (40)	Included pregnant women at the time of	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in	Lowest PI Lowest PI early PE	31,5 50,0	90 90

			screening for Down syndrome. Excluded Multiparous, multiple gestations, and major fetal chromosomal or structural anomaly	Pregnancy	Lowest PI + Inhibin + PAPP-A	32,4	90
					Lowest PI + Inhibin + PAPP-A early PE	37,5	90
					Lowest PI + Inhibin + PAPP-A + PIGF	40	90
					Lowest PI + Inhibin + PAPP-A + PIGF early PE	100	90
G. Albaiges et al ²⁶	23	1757 (65 – 10 early PE)	Included women in routine antenatal care	Blood pressure of 140/90 mmHg or greater on two occasions more than 2 hours apart, with proteinuria (minimum of 300 mg per 24 hours or dipstick testing of 300 mg/L)	Mean PI > 1,45 (95 th centile) or bilateral notch	44,6	94,1
					Mean PI > 1,45 (95 th centile) or bilateral notch (early PE)	90	93
					Bilateral notch	32,3	96,7
					Bilateral notch (early PE)	80	96
					Mean PI > 1,45	35,3	96
					Mean PI > 1,45 (early PE)	80	95,4
					Mean PI > 1,45 (95 th centile) and bilateral notch	23	98,6
					Mean PI > 1,45 (95 th centile) and bilateral notch (early PE)	70	98,2
G. Albaiges et al ²⁷	23-26	157 (20)	Included singleton pregnancy and no obvious fetal abnormality collected consecutively	Blood pressure > 140/90 mmHg with \geq 300 mg/24 h urinary protein. If a urinary protein collection was not performed, then urine dipstick testing of > 300 mg/L protein	Mean RI > 0,69	56,5	89,6
					Mean PI > 1,51	52	90,7
G. Di Lorenzo et al ²⁸ **	11-14	2118 (25)	Included singleton pregnancies. Excluded major fetal abnormalities, miscarriage and termination of pregnancy	Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecology	Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A)	36	95
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A)	52	90
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A)	60	80
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A) - early PE	58	95
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A) – early PE	67	90

					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A) – early PE	92	80
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A) – late PE	23	95
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A) – late PE	31	90
					Mean PI, maternal history, bilateral notch, hCG, PAPP-A, PIGF, PP-13 (model A) – late PE	46	80
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B)	32	95
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B)	40	90
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B)	60	80
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B) – early PE	67	95
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B) – early PE	75	90
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B) – early PE	75	80
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B) – late PE	23	95
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B) – late PE	31	90
					Mean PI, risk factors, hCG, PAPP-A, PIGF (model B) – late PE	46	80
G. Simonazzi et al ²⁹ **	18-24	152 (16)	Included unselected low-risk singleton pregnancies	Systolic pressure > 140 mmHg or diastolic blood pressure > 90 mmHg on two occasions after 20 weeks of gestation with proteinuria (> 0.3 g/day)	Logistic regression model with maternal factors, PI and bilateral notch	18	95
					Logistic regression model with maternal factors, PI and bilateral notch	50	90
					Logistic regression model with maternal factors, PI and	62	80

					bilateral notch	6	95
					Logistic regression model with maternal factors, PI and bilateral notch – late PE	46	90
					Logistic regression model with maternal factors, PI and bilateral notch – late PE	60	80
					Logistic regression model with maternal factors, PI and bilateral notch – late PE		
G. Rizzo et al ³⁰	11-14	348 (16)	Included singleton patients, nulliparous, absence of pre-existing maternal diseases, absence of fetal anomalies.	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 2,35 (95 th centile)	50	96,7
					Placental volume < 5 th centile	56,3	98,2
					Mean PI > 2,35 and placental volume < 5 th centile	25	99,7
					Mean PI > 2,35 or placental volume < 5 th centile	68,7	94,9
I. Herraiz et al ³¹ **	11-14	152 (13)	Included high-risk women (at least one of the following pre-pregnancy conditions: PE in a prior pregnancy, chronic hypertension, pre-gestational diabetes mellitus, chronic renal disease, hyperlipidemia, BMI >30, auto-immune disorders, thrombophilias, and recurrent pregnancy loss	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI – late PE	7,7	90
					Mean PI + maternal history – late PE	23,1	90
					Mean PI – early PE	28,6	90
					Mean PI + maternal history – early PE	42,9	90
					<i>A posteriori</i> risk > 3,5% - early PE	42,9	90
					<i>A posteriori</i> risk > 0,8% - early PE	100	90
I. Herraiz et al ³² **	11-14 19-22	135 (27)	Included high-risk women (at least one of the following pre-pregnancy conditions: PE in a prior pregnancy, chronic hypertension, pre-gestational	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 90 th centile (MOM) – early PE – 11-14wk	33,3	90
					Mean PI > 90 th centile (MOM) – late PE – 11-14wk	14,3	90
					(log ratio 2T-1T) – early PE	50	90
					(log ratio 2T-1T) – late PE	19	90
					Mean PI > 90 th centile (MOM) – early PE – 11-14wk	50	75

			diabetes mellitus, chronic renal disease, hyperlipidemia, BMI >30, autoimmune disorders, thrombophilias, and recurrent pregnancy loss		Mean PI > 90 th centile (MOM) – late PE – 11-14wk (log ratio 2T-1T) – early PE (log ratio 2T-1T) – late PE Mean PI > 90 th centile (MOM) – early PE – 19-22wk Mean PI > 90 th centile (MOM) – early PE – 19-22wk Mean PI > 90 th centile (MOM) – late PE – 19-22wk Mean PI > 90 th centile (MOM) – late PE – 19-22wk	28,6 100 47,6 66,7 66,7 19 47,6	75 75 75 90 75 90 75
J. Aquilina et al ³³	19-21	550 (40)	Included consecutive, unselected, nulliparous women with singleton pregnancies.	Two consecutive diastolic BP of 90 mmHg or more, > 4 h apart, or ≥ 110 mm Hg once; and proteinuria of 300 mg/ 24h or more or dipstick ≥ 2+ twice without urinary tract infection, both after the 20th week of pregnancy in a previously normotensive and nonproteinuric woman	Any notch + mean A/B ratio ≥ □□□□□ Bilateral notches or mean A/C ratio ≥ 2,1 Bilateral notches + mean RI ≥ 0,55	78 86 88	83 83 83
J. Aquilina et al ³⁴	18-22	689 (35)	Included consecutive unselected women who had inhibin-A measured as part of the serum-screening program for trisomy 21. Excluded multiple pregnancy, diabetic pregnancy, hypertension diagnosed before 20 weeks' gestation, pregnancy with a prenatal / postnatal diagnosis of a chromosomal or structural abnormality	Two consecutive diastolic BP of 90 mmHg or more, > 4 h apart, or ≥ 110 mm Hg once; and proteinuria of 300 mg/ 24h or more or dipstick ≥ 2+ twice without urinary tract infection, both after the 20th week of pregnancy in a previously normotensive and nonproteinuric women	Mean RI ≥ 0,65 + any notch Bilateral notch and mean RI ≥ 0,55 or any notch and mean RI ≥ 0,65 plus inhibin ≥ 1.0 MOM Bilateral notch and mean RI ≥ 0,75 or any notch and mean RI ≥ 0,65 – PE < 37 wk Bilateral notch and mean RI ≥ 0,55 or any notch and mean RI ≥ 0,65 plus inhibin ≥ 2.0 MOM – PE < 37 wk	60 71,4 26,7 60	93,1 93,4 97,1 97

J. Arenas et al ³⁵	20	319 (11)	Included unselected white women Excluded multiple pregnancy or fetal anomalies	Blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg, proteinuria = > 0.3 g protein in 24-h urine collection or dipstick $\geq 1+$	Mean RI $\geq 0,59$ (75 th centile) Mean RI $\geq 0,59$ (90 th centile) Mean RI $\geq 0,59$ (95 th centile)	72,7 54,5 45,4	73,7 89,9 95,4
J. Yu et al ³⁶ **	22-24	124 (31)	Included women presenting for routine antenatal care. Excluded major fetal defects	Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg twice, 4 h apart, after 20 weeks of gestation in previously normotensive women with proteinuria of 300 mg or more in 24 h, or two readings of at least ++ on dipstick	Mean PI Mean PI + Activin A Mean PI + Inhibin A Mean PI + PIGF Mean PI + Activin A + Inhibin A Mean PI + Activin + PIGF Mean PI + Inhibin + PIGF Mean PI + Activin + Inhibin + PIGF Mean PI Mean PI + Activin A Mean PI + Inhibin A Mean PI + PIGF Mean PI + Activin A + Inhibin A Mean PI + Activin + PIGF Mean PI + Inhibin + PIGF Mean PI + Activin + Inhibin + PIGF	57 57 47 73 83 84 66 90 76 77 63 80 87 90 76 93	90 90 90 90 90 90 90 90 80 80 80 80 80 80 80 80
J. Espinoza et al ³⁷	22-26	3296 (113)	Included unselected women. Excluded patients with chronic hypertension, multiple pregnancies, fetal anomalies, or chronic renal disease	Systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, twice, 6 hours to 1 week apart and proteinuria (≥ 300 mg in a 24-hour urine collection or 1 dipstick $\geq 2+$)	Bilateral notch and/or mean PI $> 1,40$ (95 th centile) Bilateral notch and/or mean PI $> 1,40$ (95 th centile) – early PE Bilateral notch and/or mean PI $> 1,40$ (95 th centile) + PIGF Bilateral notch and/or mean PI $> 1,40$ (95 th centile) + PIGF – early PE	35,5 72 27,3 64	89,6 89,6 96,4 96,5
K. H. Nicolaidis et al ³⁸ **	11-14	433 (10/10 early PE)	Included women undergoing Down-syndrome	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in	Mean PI – early PE Mean PI + PP13 – early PE	90 90	69 91

			screening	Pregnancy	Mean PI – early PE	40	90
					Mean PI + PP13 – early PE	90	90
K. Harrington ³⁹ ***	19-21/24	1233 (44)	Included unselected women Excluded multiple pregnancy, fetal anomalies	Moderate-to-severe PE: Blood pressure elevated by $\geq 30/25$ mm Hg twice, 4 h apart, or diastolic pressure ≥ 110 mm Hg; proteinuria = 0.5 g in 24-h urine collection –	Any notching or RI $> 95^{\text{th}}$ centile Unilateral notch Bilateral notch	77,3 22,7 54,5	93,9 95,9 97,9
K. Harrington ⁴⁰	20	628 (22)	Included unselected, multiparous, singleton pregnancies. Excluded chromosomal or structural abnormality	Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, twice, 4 h apart after the 20th week of gestation, or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg on a single occasion after the 20th week of gestation and proteinuria which was defined as > 300 mg urinary protein on 24-h urinary collection or at least ++ on protein dipstick testing on two separate occasions, at least 4 h apart, without evidence of urinary tract infection.	Bilateral notching plus mean resistance index ≥ 0.55 (50th centile), or unilateral notching plus mean resistance index ≥ 0.65 (80th centile) – High-risk patients Bilateral notching plus mean resistance index ≥ 0.55 (50th centile), or unilateral notching plus mean resistance index ≥ 0.65 (80th centile) – High-risk patients – early PE (< 37 wk) Bilateral notching plus mean resistance index ≥ 0.55 (50th centile), or unilateral notching plus mean resistance index ≥ 0.65 (80th centile) – Low-risk patients	95 88,9 50	80 74,5 91,2
K. Melchiorre et al ⁴¹	11-14	3058 (90/33 early)	Included women booking for routine antenatal care. Excluded cases with fetal chromosomal or structural abnormalities, concurrent maternal disease (e.g. chronic hypertension, renal disease, connective tissue disease)	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean RI $> 0,82$ (90 th centile) Mean RI $> 0,85$ (95 th centile) Mean RI $> 0,88$ (97,5 th centile) Bilateral notches	48,5 24,2 12,1 75,8	91,8 95,8 98,1 55,3
K. Spencer et al ⁴² **	22-25	168 (24)	Included pregnant women with singleton	Diastolic blood pressure of ≥ 110 mmHg on any one occasion or a diastolic blood pressure of ≥ 90	Mean PI Mean PI	50 66	95 90

				mmHg on two consecutive occasions 4 h apart in women with no pre-existing hypertensive or renal disease, and the presence of either more than 300 mg of total protein in a 24-hour urine collection or a 1 + albumin on reagent strip	Mean PI + Inhibin A Mean PI + Inhibin A Mean PI + Activin A Mean PI + Activin A Mean PI + Inhibin A + Activin A Mean PI + Inhibin A + Activin A	67 75 57 75 75 92	95 90 95 90 95 90
K. Spencer et al ¹³ **	22-24	534 (88/44 early PE)	Included women booked for maternity care	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI Mean PI + PP13 Mean PI + PAPP-A Mean PI + PAPP-A + PP13 Mean PI - early PE (< 35 wk) Mean PI + PP13 – early PE (<35 wk) Mean PI + PAPP-A – early PE (< 35 wk) Mean PI + PAPP-A + PP13 – early PE (< 35 wk) Mean PI - late PE (>35 wk) Mean PI + PP13 – late PE (> 35 wk) Mean PI + PAPP-A – late PE (> 35 wk) Mean PI + PAPP-A + PP13 – late PE (>35 wk)	73 74 76 74 76 79 76 70 70 70 70 73	80 80 80 80 80 80 80 80 80 80 80 80
K. Spencer et al ¹⁴ **	22-24	4063 (64)	Included women booked for maternity care. Excluded major fetal defects	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI Mean PI + PAPP-A	54,7 62	95 95
K. Spencer et al ¹⁵ **	22-24	85/78 (12/5)	Included women, with singleton, attending for routine prenatal	Diastolic blood pressure of 90 mmHg or more on any one occasion or a systolic blood pressure of 140 mmHg or more on two consecutive occasions at least 4 h apart in previously normotensive	Mean PI Mean PI Mean PI + PP13 Mean PI + PP13	75 100 75 100	80 80 80 80

				women with no pre-existing renal disease, and the presence of either more than 300 mg of total protein in a 24-h urine collection or greater than a 1+ albumin on reagent strip	Mean PI + PP13 + Activin Mean PI + PP13 + Activin Mean PI + PP13 + Free B-hCG Mean PI + PP13 + Free B-hCG Mean PI + PP13 + Inhibin A Mean PI + PP13 + Inhibin A Mean PI + PP13 + PAPP-A Mean PI + PP13 + PAPP-A	83 100 67 100 67 100 67 80	80 80 80 80 80 80 80 80
K. B. Bodova et al ⁴⁶	24-26	102 (13)	Included singleton pregnancies	Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecology	Mean PI > 1,06 Mean RI > 0,60 Mean S/D > 2,59 Mean PI + Fibronectin Mean PI + PAI-1 Mean RI + Fibronectin Mean RI + PAI-1 Mean S/D + Fibronectin Mean S/D + PAI-1	53,8 53,8 53,8 90,9 81,8 81,8 81,8 81,8 81,8	86 86 86,5 79,6 82,4 79,1 80,2 79,1 80,2
L. C. Y. Poon et al ⁴⁷ **	11-14	8366 (165/37)	Included women attending for their routine first hospital visit in pregnancy. Excluded major fetal or chromosomal anomalies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	PI Lowest + risk factors (early PE) PI Lowest + risk factors (early PE) PI Lowest + risk factors (late PE) PI Lowest + risk factors (late PE) PI Lowest + risk factors + PAPP-A (early PE) PI Lowest + risk factors + PAPP-A (early PE) PI Lowest + risk factors + MAP (early PE) PI Lowest + risk factors + MAP (early PE) PI Lowest + risk factors + MAP (late PE) PI Lowest + risk factors +	64,9 81,1 32 45,3 67,6 81,8 78,4 89,2 42,2	95 90 95 90 95 90 95 90 95

					MAP (late PE)	57	90
					PI Lowest + risk factors + PAPP-A + MAP (early PE)	83,8	95
					PI Lowest + risk factors + PAPP-A + MAP (early PE)	94,6	90
L. C. Y. Poon et al ⁴⁸ **	11-14	8366 (165/37)	Included women attending for their routine first hospital visit in pregnancy. Excluded major fetal or chromosomal anomalies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Maternal risk factors + Lowest PI (early PE)	64,9	95
					Maternal risk factors + Mean PI (early PE)	64,2	95
					Maternal risk factors + Mean PI (early PE)	54,1	95
					Maternal risk factors + Highest PI (early PE)	81,1	90
					Maternal risk factors + Lowest PI (early PE)	78,4	90
					Maternal risk factors + Mean PI (early PE)	64,9	90
					Maternal risk factors + Highest PI (early PE)	32	95
					Maternal risk factors + Lowest PI (late PE)	30,5	95
					Maternal risk factors + Mean PI (late PE)	29,7	95
					Maternal risk factors + Highest PI (late PE)	45,3	90
					Maternal risk factors + Lowest PI (late PE)	46,9	90
					Maternal risk factors + Mean PI (late PE)	46,1	90
					Maternal risk factors + Highest PI (late PE)		
L. C. Y. Poon et al ⁴⁹ **	11-14	8366 (165/37)	Included women attending for their routine first hospital visit in pregnancy. Excluded major fetal or chromosomal anomalies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Maternal risk factors + Lowest PI + MAP (early PE)	78,4	95
					Maternal risk factors + Lowest PI (early PE)	89,2	90
					Maternal risk factors + Lowest PI (late PE)	42,2	95
					Maternal risk factors + Lowest PI (late PE)	57	90
L. C. Y. Poon et al ⁵⁰ **	11-14	317 (116)	Included women attending for their routine first hospital visit in pregnancy	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Maternal factors + Lowest PI + MAP (early PE)	77,5	95
					Maternal factors + Lowest PI + MAP + biochemistry (early PE)	88,5	95
					Maternal factors + Lowest PI +		

					MAP (early PE)	87,5	90
					Maternal factors + Lowest PI + MAP + biochemistry (early PE)	92,3	90
					Maternal factors + Lowest PI + MAP (late PE)	40	95
					Maternal factors + Lowest PI + MAP + biochemistry (late PE)	46,7	95
					Maternal factors + Lowest PI + MAP (late PE)	57	90
					Maternal factors + Lowest PI + MAP + biochemistry (late PE)	65,6	90
L. Caforio et al ⁵¹ **	18-20 / 20-24	865 (45)	Women referred to the Perinatal Doppler Unit. Excluded: congenital defects, chromosomal abnormalities, multiple gestation and maternal diseases.	Diastolic blood pressure \geq 90 mmHg, twice, 4 h apart after the 20th week of gestation, or diastolic blood pressure \geq 110 mmHg on a single occasion after the 20th week of gestation and proteinuria which was defined as $>$ 300 mg urinary protein on 24-h urinary collection or at least ++ on protein dipstick testing on two separate occasions, at least 4 h apart, without evidence of urinary tract infection.	Lowest RI $>$ p90 (low risk women)	100	70
					Lowest RI $>$ p90 (low risk women)	100	75
					Lowest RI $>$ p90 (high risk women)	94	69
					Lowest RI $>$ p90 (high risk women)	97	71
L. Myatt et al ⁵² **	16 /24	2188 (165)	Included nulliparous women at low risk for developing PE. Excluded: a prior pregnancy lasting beyond 20 weeks, an elevated blood pressure, proteinuria, use of anti-hypertensive medication, pre-gestational diabetes, regular use or use of platelet active drugs	Systolic pressure \geq 140 mmHg or a diastolic pressure \geq 90 mmHg on two occasions 2 to 240 hours apart. Proteinuria was defined as total protein excretion of 300 mg or more in a 24-hour urine sample or 2+ or higher on dipstick testing, or a protein-to-creatinine ratio of 0.35 or more if a 24-hour urine sample was not available.	RI MOM $>$ 75 th centile or notch	43	67
					RI MOM $>$ 75 th centile or notch (early)	78	66

			or non-steroidal anti-inflammatory agents, known fetal abnormalities or demise at the time of enrolment, or a history of medical complications				
M. Parra-Cordero et al ⁵³ **	11-14	359 (70)	Included asymptomatic pregnant women who underwent a routine scan. Excluded: major fetal abnormalities and mothers with various chronic diseases	Maternal blood pressure \geq 140/90 mmHg with proteinuria $>$ 300mg/24h and resolution of hypertension and proteinuria following delivery	History + Lowest PI – early PE History + Lowest PI – early PE History + Lowest PI – late PE History + Lowest PI – late PE History + Lowest PI + PIGF – early PE History + Lowest PI + PIGF – early PE History + Lowest PI + PIGF – late PE History + Lowest PI + PIGF – late PE	37,5 43,8 20,8 28,3 33,3 46,7 19,6 29,4	95 90 95 90 95 90 95 90
M. W. Aardema et al ⁵⁴	21-22	94 (12)	Women with singleton pregnancy who had history of hypertensive disorders in previous pregnancies but no current pathology	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Any PI $>$ 1,3 Any notch	14 14	68 81
M.A.G. Coleman et al ⁵⁵	22-24	116 (32)	Included women with essential or secondary hypertension, renal disease, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, previous recurrent or early pre-eclampsia or placental abruption. Excluded: multiple pregnancy and fetal	Blood pressure \geq 140/90 mm Hg with rise in diastolic blood pressure $>$ 15 mm Hg twice, 4 h apart; proteinuria \geq 0.3 g protein in 24-h urine collection or dipstick 2+.	Any RI $>$ 0,58 Bilateral RI $>$ 0,58 Any RI \geq 0,7 Bilateral RI \geq 0,7 Any notch Bilateral notch Any RI $>$ 0,58 + any notch Any RI \geq 0,7 + any notch Bilateral RI \geq 0,7 + any notch	91 41 50 22 63 29 63 40 20	42 77 71 94 71 86 72 78 94

			abnormalities				
M. Bolin et al ⁵⁶ **	14	175 (89)	Included women attending a routine antenatal care visit	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	PI MOM > 1,3 (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 (PE < 37 wk) PI MOM > 1,3 + HGR (PE < 37 wk)	39 39 44 61 78 70 78 87 78 91	95 95 90 90 80 80 70 70 81 62
M. Parra et al ⁵⁷	11-14 / 22-25	170 (33)	Included asymptomatic women using antioxidant vitamins.	Maternal blood pressure of 140/90 mm Hg or greater with proteinuria (300 mg/24 hours)	Mean PI > 2,43 (95 th centile – 11-14 wk) Mean PI > 1,54 (95 th centile – 22-25 wk)	25 48,4	95,2 95,8
N. Frateli et al ⁵⁸	11-14	76 (5)	Included women with: singleton pregnancy, increased risk of PE (previous early onset pre-eclampsia, previous HELLP syndrome or eclampsia), presence of chronic diseases, history of early fetal growth restriction, unexplained intrauterine death, or placental abruption. Excluded: multiple pregnancies, and fetal structural or chromosomal	Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg and proteinuria ≥ 0.3 g/24 h after 20 weeks of pregnancy	Bilateral notching or mean RI > 0,8	100	65

			abnormalities				
N. Onwudiwe et al ⁵⁹ **	24	3347 (101)	Singleton pregnancies attending for routine antenatal care.	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI (early PE) Mean PI + MAP + maternal risk factors (early PE) Mean PI (late PE) Mean PI + MAP + maternal risk factors (late PE)	95,7 100 41 56,4	90 90 90 90
N. Asnafi et al ⁶⁰	18-24	70 (18)	Included pregnant women with risk factors: (pre-eclampsia, gestational diabetes, overt diabetes, recurrent abortions, intrauterine fetal death, infertility, polycystic ovarian syndrome, and chronic hypertension in their past medical history)	Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg in a woman without any history of hypertension with presence of 300 mg protein in 24-hour urine or $\geq 1+$ albumin in a random urine sample	Any notch	72,2	73,1
O. Gomez et al ⁶¹ ****	11-14	999 (22)	Included women attending for routine antenatal care. Excluded chromosomal or structural abnormalities and treatment with aspirin, heparin or antihypertensive drugs before enrolment	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 95 th centile	24	95,1
P. Florio et al ⁶²	24-26	65 (24)	Included, Italian women with gestational hypertension	Blood pressure level at least 140/90 mmHg, twice, at least 6 h apart and significant proteinuria (> 0.3 g/24 h urine collection, or > 100 mg/dl in at least two random urine specimens collected > 6 h apart) after 20	Mean RI > 0,57 Mean RI > 0,57 = FII:C	85,7 100	90,2 93,3

				weeks' gestation			
P. Florio et al ⁶³	24	58 (18)	Included asymptomatic pregnant women showing unilateral or bilateral diastolic notches in the uterine artery waveform at 24 weeks' gestation. Excluded women with current medical complications such as collagen vascular disease, thrombophilia, chronic hypertension, and diabetes mellitus	Proteinuria \geq 300 mg of urinary protein excretion per 24 hours and blood pressure \geq 140/90 mmHg first diagnosed after 20 weeks of gestation	Any notch + Activin A Any notch + Inhibin A Any notch + Activin + Inhibin A	61 39 33	89 92 97,5
P. Dar et al ⁶⁴	10-14	258 (24)	Included singleton pregnancies at 18 years old and older. Excluded multiple gestations or anomalous fetuses.	Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecology	VI FI VFI (3-dimensional power Doppler indices)	36,4 20,8 36,4	90 90 90
P. S. Konchak, et al ⁶⁵	17-22	103 (6)	Included women with singleton pregnancy, no demonstrable fetal anomalies, and normal amniotic fluid volume, referred for consultation because of an elevated maternal serum AFP level.	Not specified	Any Notch Any RI \geq 0,7	83,3 83,3	95,6 93,8
P. Saloni R et al ⁶⁶	22-25	200 (33)	Included women with singleton pregnancy attending routine antenatal care	Not specified	Mean PI > 1,047	30,3	94

R. A. North et al ⁶⁷	19-24	446 (15)	Included nulliparous women, attended for routine antenatal care Excluded: women with renal disease or diabetes mellitus	Blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg with rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mmHg, proteinuria > 0.3 g protein in 24-h urine collection or dipstick $\geq 2+$	Any RI $> 90^{\text{th}}$ centile (not included) Any A/C $> 90^{\text{th}}$ centile (not included) RI (placental side) $> 0,53$ RI (placental side) $> 0,54$ RI (placental side) $> 0,55$ RI (placental side) $> 0,56$ RI (placental side) $> 0,57$	27 53 53 47 47 33 27	89 88 79 82 85 88 89
R. Axt-Fliedner et al ⁶⁸	19-26	52 (4)	Included women with singleton risk pregnancies	Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg and proteinuria ≥ 0.3 g/24 h in the absence of urine tract infection	Any RI $> 0,58$ Both RI $> 0,58$ Any RI $> 0,7$ Both RI $> 0,7$ Any notch Both notch	50 50 25 25 75 25	40 75 88 96 49 71
R. Madazli et al ⁶⁹	21-26	122 (14)	Included normotensive women, seen for their antenatal care	Blood pressure of $140 / 90$ mm Hg or greater, 6 h or more apart and consistent proteinuria (300 mg/day or more) during the latter half of the pregnancy with both remitting remotely after delivery	Mean S/D $> 2,6$	71,4	77,6
R. Onalan et al ⁷⁰	19-21	406 (32)	Included consecutive spontaneous pregnancies without previous risk factors who had fasting serum homocystein levels. Excluded: multiple pregnancy, hypertension diagnosed before 20 weeks of gestation, altered renal function, diabetes mellitus or chronic diseases,	Diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg twice 4 h apart, proteinuria ≥ 0.3 g protein in 24-h urine collection, or the appearance of at least ++ on protein stick testing, no urinary tract infection	Bilateral notching + mean RI > 0.55 (50th centile), all unilateral notching + mean resistance index > 0.65 (80th centile), or any notching + mean resistance index > 0.7 (95th centile) Bilateral notching + mean RI > 0.55 (50th centile), all unilateral notching + mean resistance index > 0.65 (80th centile), or any notching + mean resistance index > 0.7 (95th centile) + Homocysteine $> 6,2$ (95 th centile)	44,4 61,3	92,8 98,1

			chromosomal or structural abnormality, prenatally folic acid supplemented women, and maternal age > 40 years.				
R. S. Palma-Dias et al ⁷¹	22-24	1057 (48)	Included all women attending the midtrimester scan with a singleton pregnancy and no major fetal abnormalities	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI > 1,55 (95 th centile) Mean PI > 1,55 (95 th centile) – early PE (< 36wk) Mean PI > 1,55 (95 th centile) – early PE (< 34 wk)	29,2 57,1 50	95,9 88,5 87,5
S. K. Ghosh et al ⁷² **	20-22	1104 (58)	Included pregnant women with singleton pregnancies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Bilateral notch and/or mean pulsatility index > 95 th centile (different for each gestational age) Bilateral notch and/or mean pulsatility index > 95 th centile (different for each gestational age) + PIGF < 188 pg/ml	34 61	89 92
S. Bower et al ⁷³	18-22 / 24	2058 / 2026 (45)	Included pregnant women attended in routine antenatal care	Diastolic blood pressure at or above 90 mmHg 4 hours apart, or one reading at or above 110 mmHg. Significant proteinuria was considered to be at least 300 mg/24 hours or at least ++ on dipstick test	Bilateral notch (18-22 wk) Bilateral notch (24)	82 78	86,9 96
S. R. Giannubilo et al ⁷⁴	24	223 (78)	Included singleton pregnancies with mild chronic hypertension and normotensive pregnant women to identify superimposed PE	According to National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) criteria	Mean RI > 052	69	87
S. Sritippayawan et al ⁷⁵ **	17-21	298 (10)	Included pregnant women of 35 years and older. Excluded: multiple pregnancies, fetal anomalies, cardiovascular	Blood pressure of at least 140/90 mmHg measured on two occasions 6 hours apart, accompanied by proteinuria of at least 300mg per 24 hours, or at least 1+ on dipstick testing	Mean PI > 95 th centile and/or bilateral notch	20	95,8

			r disease, renal disease, diabetes mellitus, smoking, alcohol consumption, or drug addiction				
S. Bewley et al ⁷⁶ *****	16-24	925 (55)	Included pregnant women attending for their routine booking scan. Excluded multiple pregnancies	Two recordings of diastolic BP ≥ 90 mmHg, 4h apart, or one reading of ≥ 110 mmHg at any stage of pregnancy, appearing for the first time after 20 weeks gestation. Significant proteinuria was considered as >150 mg/24 h, or $>+$ on dipstick urine testing	Mean RI $> 95^{\text{th}}$ centile Mean RI $> 0,58$	25 82	95 36
T.Arcangeli et al ⁷⁷	20-22	382 (26)	Included all women attending for routine second trimester scan	Systolic blood pressure (BP) of at least 140mm Hg and/or a diastolic BP of at least 90 mm Hg, twice, 6 h apart after the 20th week of gestation in women known to be normotensive before pregnancy and before 20 weeks' gestation) plus proteinuria (300 mg or more per 24-h period or at least 1+ on dipstick) in at least two random urine samples collected at least 6h apart	Mean PI $> 1,79$	19,2	90
Vorapong Phupong et al ⁷⁸	22-28	322 (19)	Included healthy women. Excluded: women with multiple pregnancy, cardiovascular or renal disease, diabetes mellitus, fetal anomalies	Blood pressure of at least 140/90 mmHg measured on two occasions 6 h apart, accompanied by proteinuria of at least 300 mg per 24 h, or at least 1+ on dipstick testing	Any notch	36,8	83,2
Vorapong Phupong et al ⁷⁹	22-28	400(24)	Included healthy women. Excluded: women with multiple	Blood pressure of at least 140/90 mmHg measured on two occasions 6 h apart, accompanied by proteinuria of at	Mean PI $> 0,857$ Mean PI $> 0,857$ and/or any notch	70,8 75	56,5 52,5

			pregnancy, cardiovascular or renal disease, diabetes mellitus, fetal anomalies	least 300 mg per 24 h, or at least 1+ on dipstick testing			
W. Kurdi et al ⁸⁰	19-21	946 (21)	Included consecutive unselected women. Excluded multiple pregnancies, fetal anomalies and women already on low-dose aspirin	Baseline diastolic pressure < 90 mm Hg and subsequent increase of ≥ 25 mm Hg; if baseline diastolic pressure ≥ 90 mm Hg, then increase of 15 mm Hg; proteinuria = dipstick $\geq 1+$, no urinary tract infection	Bilateral notch Bilateral notch (PE < 37wk) Bilateral notch + mean RI > 0.55 (50 th centile) or unilateral notch + mean RI > 0.65 (90 th centile) or mean RI > 0.7 (95 th centile) Bilateral notch + mean RI > 0.55 (50 th centile) or unilateral notch + mean RI > 0.65 (90 th centile) or mean RI > 0.7 (95 th centile) (PE < 37wk)	61,9 87,5 71,4 100	88,7 88,2 78,2 77,8
W. Plasencia et al ⁸¹ **	11-14 / 21-25	3107 (93/22)	Included singleton pregnancies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI (11-14) (early PE) Mean PI (11-14) + maternal history (early PE) Mean PI (11-14) + maternal history + ratio (early PE) Mean PI (11-14) (late PE) Mean PI (11-14) + maternal history (late PE) Mean PI (11-14) + maternal history + ratio (late PE) Mean PI (11-14) (early PE) Mean PI (11-14) + maternal history (early PE) Mean PI (11-14) + maternal history + ratio (early PE) Mean PI (11-14) (late PE) Mean PI (11-14) + maternal history (late PE) Mean PI (11-14) + maternal history + ratio (late PE) 1 st trimester risk > 90 th centile (late PE) – Mean PI 1 st trimester risk > 90 th centile (early PE) – Mean PI 1 st trimester risk > 90 th centile	45,5 45,5 90,9 15,5 31 31 77,3 77,3 100 26,8 42,3 46,5 40,8 86,4 29,6	95 95 95 95 95 95 90 90 90 90 90 90 90 95 95

					(late PE) – Mean PI		
					1 st trimester risk > 90 th centile (early PE) – Mean PI	86,4	90
					1 st trimester risk > 95 th centile (late PE) - Mean PI	40,8	90
					1 st trimester risk > 95 th centile (early PE) - Mean PI	90,9	90
					1 st trimester risk > 95 th centile (late PE) - Mean PI	26,8	95
					1 st trimester risk > 95 th centile (early PE) - Mean PI	68,2	95
					All Mean PI – 2 nd trimester (late PE)	31	95
					All Mean PI – 2 nd trimester (early PE)	90,9	95
					All Mean PI – 2 nd trimester (late PE)	46,5	90
					All Mean PI – 2 nd trimester (early PE)	100	90
W. Plasencia et al ⁸² **	11-14	6015 (107)	Included singleton pregnancies	Guidelines of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Mean PI	41,1	90
					Mean PI + Maternal history	61,7	90
B. Takase et al ⁸³	26-32	43 (9)	Included patients referred because the high-risk for PE	Blood pressure greater than or equal to 140/90mmHg or a relative increase in systolic pressure of 30 mmHg over the blood pressure at the enrolment of the study, and significant proteinuria (2+ on a clean catch or greater than or equal to 300 mg/24 h	Brachial artery flow-mediated dilation < 3%	100	97

References

1. Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalas S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 635-639.
2. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35** : 671-679.
3. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JEAK, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG* 2008; **115** : 369-376.
4. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18** : 583-586.
5. Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Mori H, Nakano T, Tateno M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 171-178.
6. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; **86** : 530-534.
7. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; **271** : 46-52.
8. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18** : 441-449.
9. Papageorghiou AT, Yu CKH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; **112** : 703-709.
10. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, Nelson DM. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2011; **32** : 598-602.
11. Diab AE, El-Beheri MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **102** : 146-151.
12. Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PlGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11+0 to 13+6weeks in the prediction of late

- (>34weeks) pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis* 2011; **31** : 1141-1146.
13. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29** : 135-140.
 14. Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, Sheldon J, Ralph E, Papageorghiou AT. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2010; **115** : 1233-1238.
 15. Kumar BS, Sarmila K, Prasad KS. Prediction of pre-eclampsia by midtrimester uterine artery doppler velocimetry in high-risk and low-risk women. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2012; **62**: 297-300.
 16. Benedetto C, Valensise H, Marozio L, Giarola M, Massobrio M, Romanini C. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; **92** : 1005-1011.
 17. Yu CKH, Smith GCs, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193** : 429-436.
 18. Pongrojpraw D, Chanthasenanont A, Nanthakomom T. Second trimester uterine artery Doppler screening in prediction of adverse pregnancy outcome in high risk women. *J Med Assoc Thai* 2010; **93** : S127-130.
 19. Anastasakis E, Papantoniou N, Daskalakis G, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia by oxidative stress markers and uteroplacental blood flow. *J Obstet Gynaecol* 2008; **28** : 285-289.
 20. Hafner E, Metzenbauer M, Höfingler D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27** : 652-657.
 21. Parretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, Periti E, Scarselli G, Mello G. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22** : 160-165.
 22. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of pre-eclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208** : 203.e1-10.
 23. Ay E, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, Pekin T. Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; **45** : 283-288.
 24. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of pre-eclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005; **20** : 48-53.

25. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, Rey E. Screening for pre-eclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203** : 383.e1-8.
26. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96** : 559-564.
27. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Parra M, Lees C, Cooper D, Nicolaides KH. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 170-173.
28. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, Montico M, D'Ottavio G. First trimester maternal serum PIGF, free beta-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2012; **33** : 495-501.
29. Simonazzi G, Vicenzi C, Rizzo MA, Farina A, Gabrielli S, Arcelli D, Pilu G, Sekizawa A, Rizzo N. Prospective evaluation of the risk of pre-eclampsia using logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30** : 312-317.
30. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **138** : 147-151.
31. Herraiz I, Arbués J, Camaño E, 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** : 1123-1129.
32. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A et al. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40** : 68-74.
33. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 163-170.
34. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 477-484.
35. Arenas J, Fernández-Iñarrea J, Rodríguez-Mon C, Duplá B, Díez E, González-García A. Doppler screening of the uterine arteries to predict complications during pregnancy. *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia* 2003; **30** : 178-184.
36. Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37** : 528-533.
37. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Medina L, Edwin S, Hassan S, Carstens M, Gonzalez R. Identification of patients at risk for early onset and/or severe pre-eclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J*

Obstet Gynecol 2007; **196** : 326.e1-e13.

38. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, Tal J, Cuckles S. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 13-17.
39. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7** : 182-188.
40. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**: 50-55.
41. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32** : 133-137.
42. Spencer K, Yu CKH, Savvidou M, Papageorgiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 658-663.
43. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29** : 128-134.
44. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; **25** : 949-953.
45. Spencer K, Cowans JN, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2007; **27** : 258-263.
46. Bodova KB, Biringer K, Dokus K, Ivankova J, Stasko J, Danko J. Fibronectin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and uterine artery Doppler velocimetry as markers of pre-eclampsia. *Dis Markers* 2011; **30** : 191-196.
47. Poon LCY, 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 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2010; **30** : 216-223.
48. Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34** : 142-148.
49. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 497-502.
50. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;

35 : 662-670.

51. Caforio L, Testa AC, Mastromarino C, Carducci B, Ciampelli M, Mansueto D, Caruso A. Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and high-risk populations: a new perspective. *Fetal Diagn Ther* 1999; **14** : 201-205.
52. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp Jr. JM, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of pre-eclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012 ; **120** : 815-822.
53. 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 the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41** : 538-544.
54. Aardema MW, Lander M, Oosterhof H, De Wolf BTHM, Aarnoudse JG. Doppler ultrasound screening predicts recurrence of poor pregnancy outcome in subsequent pregnancies, but not the recurrence of PIH or pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2000; **19** : 281-288.
55. Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** : 7-12.
56. Bolin M, Wikström AK, Wiberg-Itzel E, Olsson AK, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, Axelsson O, Thilaganathan B, Akerud H. Prediction of pre-eclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *Am J Hypertens* 2012; **25** : 1305-1310.
57. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, Soto-Chacón E. Screening test for pre-eclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193** : 1486-1491.
58. Fratelli N, Rampello S, Guala M, Platto C, Frusca T, et al. Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; **21** : 403-406.
59. Onwudiwe N, Yu CKH, Poon LCY, Spiliopoulos I, Nicolaidis KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 877-883.
60. Asnafi N, Hajian K. Mid-trimester uterine artery Doppler ultrasound as a predictor of adverse obstetric outcome in high-risk pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* **50** : 29-32.
61. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26** : 490-494.
62. Florio P, D'Aniello G, Sabatini L, et al. (2005). Factor II: C activity and uterine artery Doppler evaluation to improve the early prediction of pre-eclampsia on women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2005; **23** : 141-146.

63. Florio P, Reis FM, Pezzani I, Luisi S, Severi FM, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 165-169.
64. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **203** : 238 e231-237.
65. Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173** : 1115-1119.
66. Prajapati SR, Maitra N. Prediction of Pre-Eclampsia by a Combination of Maternal History, Uterine Artery Doppler, and Mean Arterial Pressure (A Prospective Study of 200 Cases). *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2013; **63** :32–36.
67. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; **83** : 378-386.
68. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet* 2005; **271** : 53-58.
69. Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of pre-eclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; **89** : 251-257.
70. Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2006; **61** : 142-148.
71. Palma-Dias RS, Fonseca MMC, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann CB, Stein NR, Magalhães JAA. Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2008; **24**: 462-469.
72. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Combination of uterine artery Doppler velocimetry and maternal serum placental growth factor estimation in predicting occurrence of pre-eclampsia in early second trimester pregnancy: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2012; **161**: 144-151.
73. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; **82** : 78-83.
74. Giannubilo SR, Dell'Uomo B, Tranquilli A. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed pre-eclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **126** : 63-67.
75. Sritippayawan S, Phupong V. Risk assessment of pre-eclampsia in advanced maternal age by uterine

- arteries Doppler at 17-21 weeks of gestation. *J Med Assoc Thai* 2007; **90** : 1281-1286.
76. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistivity in the second trimester: A screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; **98**: 871-879.
 77. Arcangeli T, Giorgetta F, Farina A, De Musso F, Bellussi F, Salsi G, Montaguti E, Pilu G, Rizzo N, Ghi T. Significance of uteroplacental Doppler at midtrimester in patients with favourable obstetric history. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013; **26** : 299-302.
 78. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of pre-eclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; **268** : 158-161.
 79. Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of pre-eclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008; **27** : 387-395.
 80. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12** : 339-345.
 81. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 138-146.
 82. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30** : 742-749.
 83. Takase B, Goto T, Hamabe A Uehata A, Kuroda K, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 2003; **17** : 697-704.