

Razão dos testes sFlt-1:PlGF no auxílio da exclusão da pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com suspeita clínica entre a 24º e 36º semana + 6 dias de gestação.

Parecer técnico-científico: evidências clínicas e econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	8
1.1. Visão geral da doença	8
1.2. Classificação	9
1.3. Epidemiologia	10
1.4. Manifestações clínicas	11
1.5. Fatores de risco.....	13
1.6. Fisiopatologia.....	13
1.7. Manejo das pacientes	15
1.8. Predição e Diagnóstico.....	18
1.9. Impacto econômico	19
1.10. Necessidades médicas não atendidas.....	19
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	21
2.1 Teste sFlt-1:PIGF	21
2.1.1. Indicação	22
2.1.2. Metodologia do teste.....	22
2.1.3. Preço do teste	22
A Câmara Técnica Permanente da CBHPM de 29/08/2018 aprovou a introdução do procedimento “Determinação da razão dos níveis séricos in vitro da tirosina-quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1): fator de crescimento placentário (PIGF) por eletroquimioluminescência” na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos de 2016 (Tabela 5) (55).....	
2.1.4. Recomendação de agências regulatórias e de ATS nacionais e internacionais	23
2.1.5. Recomendação de <i>guidelines</i> internacionais	23
3. SUGESTÃO DE DIRETRIZ DE USO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	25
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	27
3.1. Questão do estudo.....	27
3.1.1. Intervenção	27
3.1.2. População.....	27
3.1.3. Comparação	28
3.2. Estratégia de busca	28
3.2.1. Fontes de dados	28

3.2.2.	Vocabulário controlado	28
3.3.	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	33
3.4.	Critérios de qualidade	33
3.4.1.	Avaliação crítica	33
3.4.2.	Qualidade da evidência	33
3.5.	Resultados da busca realizada	35
3.5.1.	Seleção dos artigos	35
3.5.2.	Descrição dos estudos selecionados	36
3.5.3.	Análise da qualidade da evidência	66
3.5.4.	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos....	67
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	85
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	86
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	87
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT	Alanina aminotransferase
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AUC	Área abaixo da curva
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DAPIT	<i>Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial</i>
DP	Desvio-padrão
EAs	Evento adversos
ECLIA	Imunoensaio de eletroquimioluminescência
HELLP	H – hemólise, EL – enzimas hepáticas elevada, LP – plaquetopenia
HIF	Fatores indutores de hipóxia
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IP	Índices de pulsatilidade
IR	Índices de resistência
IMC	Índice de massa corporal
IQR	Intervalo interquartil
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MFIU	Morte fetal <i>in útero</i>
NC	Não calculado
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAPP-A	Proteína plasmática A associada à gestação
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	fator de crescimento placentário
PROGNOSIS	<i>Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
ROC	<i>Receiver-operating characteristics</i>
RR	<i>Risk ratio</i>

RV	Razão de verossimilhança
sEng	Endoglina solúvel
sFlt-1	coeficiente tirosina quinase-1 solúvel
SSS	Sistema de saúde suplementar
TDs	Taxas de detecção
TGF-β3	Fator de transformação do crescimento β3
TFP	Taxa de falso positivo
Uta-PI	Índice de pulsatilidade das artérias uterinas
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da pré-eclâmpsia de acordo com a sua gravidade. Ministério da Saúde, 2012. Maternidade Escola da UFRJ, 2018 (13,14).	10
Tabela 2. Fatores de risco comuns para a pré-eclâmpsia. Jeyabalan, 2014 (3).....	13
Tabela 3. Exclusão da predição de PE a curto prazo. Cobas, 2010 (48).....	21
Tabela 4. Exclusão de PE por semanas. Cobas, 2010 (48).	21
Tabela 5. Descrição do procedimento na tabela CBHPM.....	22
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.....	27
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	29
Tabela 8. Estratégias de busca.	31
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	36
Tabela 10. Validação do limiar de 38 pontos para o coeficiente sFlt-1:PIGF na predição de pré-eclâmpsia*(20).	40
Tabela 11. Eventos adversos fetais. Adaptado de Zeisler, 2016 (20).	42
Tabela 12. Comparação com o estudo PROGNOSIS para a exclusão de pré-eclâmpsia dentro de uma semana e para a determinação de pré-eclâmpsia dentro de quatro semanas. Adaptado de Sabrià, 2017 (63).	50
Tabela 13. Análise de custo da inclusão do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF com base na coorte de 1.000 pacientes de dois hospitais (um público e outro privado). Figueira, 2018 (38).	56
Tabela 14. Análise de sensibilidade alterando as taxas de hospitalização e os cenários sem o teste. Figueira, 2018 (38).....	59
Tabela 15. Resultados da análise de custos para a introdução do teste de coeficiente sFlt-1:PIGF. Custos totais são mostrados para a coorte de 1.050 mulheres do estudo PROGNOSIS. Vatish, 2016 (66).	63
Tabela 16. Resultados da análise dos cenários. Vatish, 2016 (66).	64
Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência.	66
Tabela 18. Resumo das principais características dos estudos incluídos.	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fatores associados com a pré-eclâmpsia. Adaptado de Abalos, 2014 (26).....	12
Figura 2. Complicações em longo prazo após a pré-eclâmpsia (22,23).....	12
Figura 3. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Adaptado (34).	14
Figura 4. Sugestão de diretriz de uso do teste sFlt-1/PIGF.....	26
Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014 (61).	34
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.....	35
Figura 7. Coeficiente sFlt-1:PIGF para participantes com e sem pré-eclâmpsia nas coortes de desenvolvimento e de validação. Adaptado de Zeisler, 2016 (20).....	39
Figura 8. Performance prognóstica do coeficiente sFlt-1:PIGF para pré-eclâmpsia definida conforme o protocolo, nas coortes de desenvolvimento e validação. Zeisler, 2016 (20).	41
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier do tempo até o parto de acordo com o coeficiente sFlt-1:PIGF na visita 1, em mulheres sem pré-eclâmpsia (amostras coletadas durante a fase inicial da gestação) (A); mulheres com pré-eclâmpsia (amostras coletadas durante a fase inicial da gestação) (B); mulheres sem pré-eclâmpsia (amostras coletadas na fase tardia da gestação) (C); e mulheres com pré-eclâmpsia (amostras coletadas na fase tardia da gestação) (D). Zeisler, 2016b (62).....	44
Figura 10. Coeficiente sFlt-1:PIGF na primeira visita e parto prematuro para mulheres que não desenvolveram PE (A) e para todas as mulheres, representado por idade gestacional no momento do teste (B). Adaptado Zeisler, 2016 (62).....	46
Figura 11. Decisões do desfecho primário das alterações de hospitalização baseadas no resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF (população por protocolo, n =118). Klein, 2016. (44).....	52
Figura 12. Resumo de todas as decisões antes e depois do conhecimento do resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF. Todas as alterações foram consideradas apropriadas pelos investigadores (população por protocolo, n =118). Klein, 2016 (44).	54
Figura 13. Análise de sensibilidade variando os custos para o hospital público (A) e para o privado (B). Figueira, 2018 (38).....	58

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1. Visão geral da doença

A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio hipertensivo gestacional prevalente principalmente entre mulheres com fatores de risco característicos, como hipertensão e diabetes, sendo considerada uma das principais causas de óbito entre gestantes ao redor do mundo (1). A PE é definida pela presença de uma nova hipertensão após a 20ª semana gestacional acompanhada pela proteinúria e/ou evidência de lesão renal aguda materna, disfunção hepática, alterações neurológicas, hemólise ou trombocitopenia, ou restrição do crescimento fetal (2). A PE pode levar a complicações como eclâmpsia (outro distúrbio hipertensivo gestacional no qual são observados episódios convulsivos devidos a danos cerebrais oriundos da PE) e síndrome HELLP (H – hemólise, EL – enzimas hepáticas elevada, LP – plaquetopenia) (1).

Os distúrbios hipertensivos gestacionais, incluindo a PE, consistem em um largo espectro de condições que estão intrinsecamente associados à morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal. Mundialmente, a PE e as condições associadas à mesma são uma das principais causas de mortalidade materna, sendo que a morbidade materna por PE consiste no principal fator contribuinte para a admissão destas pacientes em unidades de tratamento intensivo (UTIs) durante a gestação (3). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a PE é responsável por 63.000 óbitos maternos, anualmente (4). Estima-se ainda cerca de 500.000 óbitos fetais perinatais devido à PE, anualmente (5). Um estudo brasileiro estimou o índice de morte materna de 0,8% em áreas mais desenvolvidas e em regiões menos favorecidas o índice de morte é de 22,0% (6).

As formas clínicas da PE, assim como o início dos sintomas ao longo da gestação e a gravidade materno-fetal são variáveis (7). As manifestações clínicas da PE são resultantes do acometimento múltiplo dos órgãos, incluindo os rins, fígado, cérebro, coração, pulmão, pâncreas e a vascularização destes órgãos (8).

O diagnóstico da PE pode configurar um obstáculo, pois tanto a aferição da pressão arterial (PA), quanto a verificação da proteinúria são pouco precisos para a realização da predição do início clínico da doença e de sua progressão, visto que mulheres com PE grave podem ser assintomáticas. Adicionalmente, os critérios clínicos isoladamente podem ser considerados inadequados na predição de desfechos adversos e complicações. Devido à natureza

imprevisível de desfechos adversos nesta população de pacientes, mulheres com suspeita de PE são frequentemente hospitalizadas para facilitar a monitorização por meio da realização de testes laboratoriais frequentes e avaliações do bem-estar do feto (9).

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda que a prevenção da PE deva ser um dos principais objetivos das mulheres pré-natais. A FEBRASGO também ressalta que cuidados relacionados à suspeita de PE atuam para impedir o aparecimento da condição, evitando as manifestações clínicas e precaver complicações (10).

Neste cenário, descobertas recentes relacionadas às condições que envolvem a PE e sua fisiopatologia demonstraram o papel de fatores angiogênicos, como tirosina quinase solúvel-1 (sFlt-1) e fator de crescimento placentário (PlGF), como potenciais instrumentos de exclusão em até 4 semanas da PE em gestantes com suspeita de PE entre a 24ª e 36ª semana + 6 dias (11).

1.2. Classificação

Atualmente, existem duas classificações para gestações complicadas pela PE: de acordo com seu início – precoce (antes de 34 semanas) e tardia (a partir da 34ª e até o parto) (12) – e de acordo com sua gravidade (grave/leve/sobrepasta) (7,13), sendo assim, complementares. Os parâmetros empregados para a classificação de acordo com a gravidade estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação da pré-eclâmpsia de acordo com a sua gravidade. Ministério da Saúde, 2012. Maternidade Escola da UFRJ, 2018 (13,14).

Classificação	Critérios
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • PA \geq 140/90 mmHg (2 ocasiões espaçadas de 4h) • Proteinúria \geq 300mg/24h
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • PA diastólica \geq 110 mmHg • Proteinúria \geq 2g/24h ou 2+ em fita urinária • Oligúria (< 500ml/dia, ou 25ml/hora) • Níveis séricos de creatinina maiores que 1,2mg/dL • Sinais de encefalopatia hipertensiva (cefaleia e distúrbios visuais) • Dor epigástrica ou no hipocôndrio direito • Evidência clínica e/ou laboratorial de coagulopatia • Plaquetopenia (<100.000/mm³) • Aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT) e de bilirrubinas • Presença de esquizócitos em esfregaço de sangue periférico • Outros sinais que podem sugerir o diagnóstico são: <ul style="list-style-type: none"> - Acidente vascular cerebral - Sinais de insuficiência cardíaca, ou cianose - Presença de RCIU e/ou oligohidrânio
Sobreposta	<ul style="list-style-type: none"> • Surgimento em gestantes com hipertensão crônica ou doença renal • Aumento súbito da PA • Aumento ou aparecimento súbito da proteinúria após a 20ª semana de gestação. • Hiperuricemia • Síndrome HELLP

PA: pressão arterial; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; HELLP: H – hemólise, EL – enzimas hepáticas elevadas, LP – plaquetopenia; RCIU: restrição de crescimento intrauterino.

1.3. Epidemiologia

De acordo com o *guideline* PRECOG II, uma em cada dez mulheres grávidas desenvolvem sintomas e sinais parciais de PE no Reino Unido, correspondendo a 73.000 casos de suspeita de PE por ano. Estimou-se, ainda, que 20% dessas gestantes desenvolvem PE (15).

No Brasil, a PE representa 15% das mortes maternas (16). Não há dados epidemiológicos de mulheres gestantes com suspeita de PE no Brasil. Entretanto, uma revisão sistemática elaborada por Abalos *et al.*, 2013 mostrou que a incidência de PE no Brasil é de 1,5% (17). A frequência da PE em gestantes de uma população do Rio Grande do Norte foi de 13,8% (18). Por sua vez, na cidade do Rio de Janeiro, as duas principais causas obstétricas diretas de mortalidade materna foram PE e eclâmpsia (7,1% e 11,3% das causas de óbito materno, respectivamente) (19).

1.4. Manifestações clínicas

Os principais sintomas relacionados à PE são dor epigástrica, edema excessivo, inchaço grave na face, nas mãos ou nos pés, cefaleia, distúrbios de visão (escotomas, diplopia, amaurose) e ganho de peso repentino > 1 kg/semana. (14,20) As manifestações clínicas relacionadas ao feto incluem diminuição do suprimento de oxigênio e nutrientes, tendo como consequência a restrição de crescimento fetal, baixo peso ao nascer ou recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, prematuridade, maior risco de desenvolver doenças pulmonares agudas e graves desde o nascimento até a morte fetal/neonatal, além de hipertensão e dislipidemias precoces e na idade adulta (21).

São os achados clínicos relacionados à PE: contagem baixa de plaquetas, aumento dos níveis de transaminases hepáticas, restrição do crescimento uterino ou perfusão uterina anormal detectada por sonografia com índice de pulsatilidade médio acima de percentil 95 no segundo trimestre e/ou a presença de incisura bilateral (20).

O diagnóstico de PE durante a gravidez está relacionado a maiores chances de desenvolvimento de complicações, o que resulta em quadros de morbidade e mortalidade tanto para a gestante quanto para o feto (Figura 1). A PE está também associada a danos em longo prazo no sistema cardiovascular e em órgãos vitais (Figura 2) (22,23), acarretando ainda no comprometimento da função neurocognitiva das gestantes acometidas (24). Tais gestantes apresentam maior risco de desenvolverem complicações cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2 décadas após o episódio de PE (25).

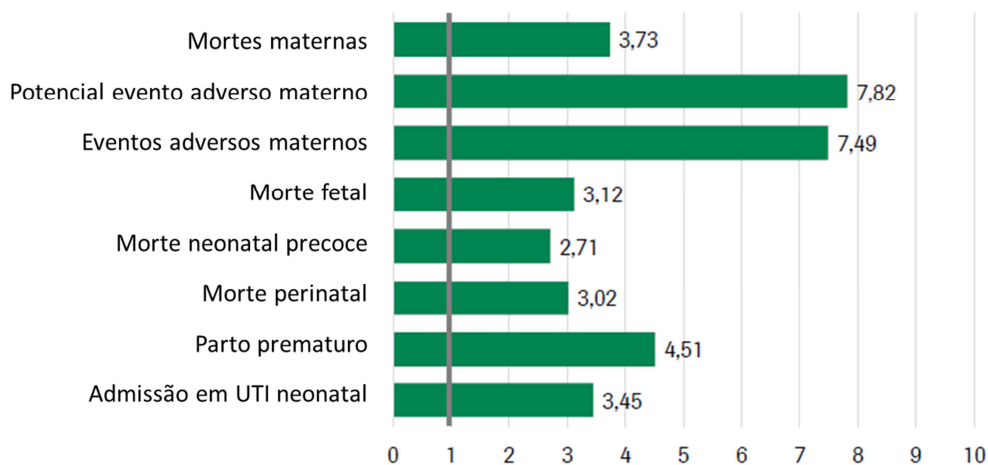


Figura 1. Fatores associados com a pré-eclâmpsia. Adaptado de Abalos, 2014 (26).

O *odds ratio* foi calculado com base no modelo multivariado que incluiu fatores de risco como efeitos fixos, além de países e hospitais destes países como efeitos aleatórios. UTI: unidade de atendimento intensivo.

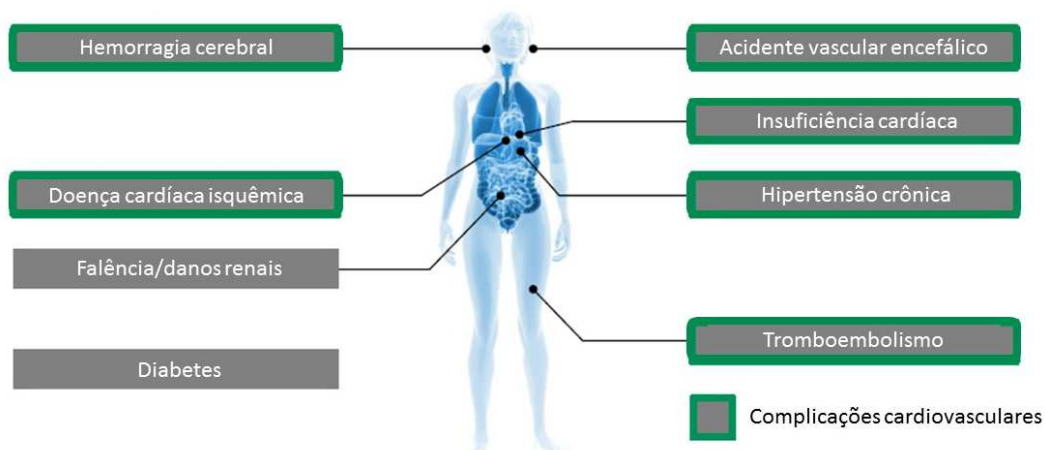


Figura 2. Complicações em longo prazo após a pré-eclâmpsia (22,23).

As gestantes diagnosticadas com PE grave apresentam piora na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) no que diz respeito à saúde mental (27,28), especialmente as pacientes que vivenciaram morte perinatal ou a admissão do neonato na UTI (28). Sabe-se ainda que distúrbios neurológicos como ansiedade e depressão podem ser reportados por até sete anos após o episódio de PE (24).

1.5. Fatores de risco

Os fatores de risco relacionados à PE podem ser classificados em características relacionadas à gestação e condições maternas pré-existent (3). O principal fator de risco relacionado à PE é a hipertensão crônica (26). Tais fatores de risco e suas classificações estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Fatores de risco comuns para a pré-eclâmpsia. Jeyabalan, 2014 (3).

Classificação dos fatores de risco	Fatores de risco
Relacionados à gestação	<ul style="list-style-type: none">• Gestação nulípara;• Fatores relacionados ao parceiro (nova paternidade, exposição limitada aos espermatozoides, como método contraceptivo de barreira);• Gestação múltipla;• Mola hidatiforme.
Condições maternas pré-existent	<ul style="list-style-type: none">• Idade avançada;• Afro descendência;• IMC alto;• Diabetes pré-gestacional;• Hipertensão crônica;• Doença renal;• Síndrome do anticorpo antifosfolípideo;• Distúrbios nos tecidos conjuntivos (ex.: lúpus sistêmico eritematoso);• Histórico familiar de pré-eclâmpsia;• Não-tabagismo.

IMC: índice de massa corporal.

1.6. Fisiopatologia

A PE é uma doença de processos complexos (29), sendo que sua fisiopatologia ainda não foi completamente elucidada (30). Durante as gestações normais, o citotrofoblasto invade o terço interno do miométrio, induzindo o remodelamento de arteríolas espirais, visando a produção de um sistema vascular de baixa resistência, essencial para o crescimento fetal (30).

Desta forma, é amplamente aceito que o processo fisiopatológico primário da PE seja caracterizado por uma falha no processo de diferenciação que ocorre após a invasão do trofoblasto nas artérias espiraladas (30,31), conhecido como placentação anormal (29), o que contribui para o aumento do estresse oxidativo, hipóxia placentária e desenvolvimento de disfunções endoteliais sistêmicas na fase tardia da doença (Figura 3) (30).

O PlGF, fator pró-angiogênico produzido pela placenta, é expressado em altos níveis em uma gestação normal (8), tendo seu pico no segundo trimestre da gravidez e logo após seu declínio. (32). O PlGF é responsável pela formação de novos vasos sanguíneos a partir de outros existentes e essenciais para a garantia de uma gestação bem sucedida (8). O sFlt-1, fator anti-angiogênico, é a principal causa da disfunção endotelial na PE, inibindo a atividade do PlGF via interrupção da gênese do tubo endotelial, bloqueando, dessa forma, seu efeito vasodilatador (32).

Durante a PE, observa-se uma diminuição dos níveis de PlGF (30) e um aumento excessivo dos níveis de sFlt-1 (31), visto que o sFlt-1 inibe a ação do PlGF, havendo um desequilíbrio nesses fatores angiogênicos. Consequentemente, o aumento dos níveis de sFlt-1 e o decréscimo do PlGF levam à redução do fluxo sanguíneo na placenta (33). Neste cenário, ocorre o desequilíbrio da angiogênese observada nas lesões de órgãos-alvo (8), que possui como consequência a redução do fluxo sanguíneo para a placenta (33), condição considerada de importância central na fisiopatologia da PE (8).

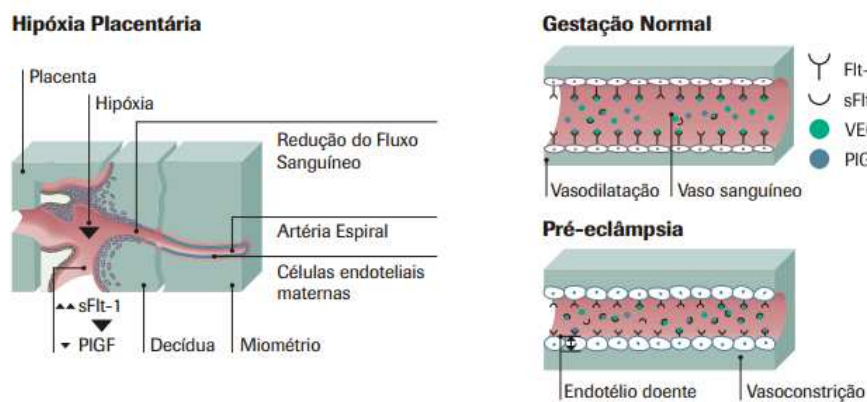


Figura 3. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Adaptado (34).

As disfunções endoteliais provocadas pela PE são responsáveis pelo aparecimento de sinais clínicos na gestante. O comprometimento do endotélio hepático, por exemplo, contribui para

o desenvolvimento da síndrome HELLP, enquanto o comprometimento do endotélio cerebral induz o desenvolvimento de distúrbios neurológicos e, até mesmo, eclâmpsia. Adicionalmente, a disfunção endotelial também acarreta em anemia hemolítica microangiopática e em hiperpermeabilidade vascular associada a baixos níveis de albumina sérica, levando ao edema particularmente nos membros inferiores ou nos pulmões (31).

1.7. Manejo das pacientes

Agências nacionais

Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde de 2012

Recomenda-se a hospitalização de gestantes com quadros leves de PE para a manutenção de dieta normossódica e repouso relativo, com monitoramento da PA de 4 em 4 horas durante o dia, pesagem diária, pesquisa de sintomas de iminência de eclâmpsia, como cefaleia frontal ou occipital persistente; distúrbios visuais [escotomas, diplopia, amaurose]), avaliação de dor epigástrica ou no hipocôndrio direito com ou sem náuseas e vômitos, além da realização de exames laboratoriais como hematócrito e contagem de plaquetas, funções renais e hepáticas, e proteinúria (24 horas ou na fita reagente). O tratamento medicamentoso não é recomendado (14).

A avaliação das condições fetais também deve ser realizada. Recomenda-se a avaliação do crescimento fetal e do líquido amniótico a cada três semanas em caso de normalidade, contagem dos movimentos fetais e cardiotocografia basal (se disponível) (14). A antecipação do parto é o único tratamento definitivo para a PE. As indicações de antecipação do parto em casos de PE leve estão representadas no Quadro 1.

Quadro 1. Indicações para o parto na pré-eclâmpsia. Adaptado do Ministério da Saúde, 2012 (14).

Maternas	Fetais
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento persistente da pressão arterial até níveis de gravidade • Cefaleia grave e distúrbios visuais persistentes. • Dor epigástrica grave persistente, náuseas ou vômitos. • Contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$. • Deterioração progressiva da função hepática. • Deterioração progressiva da função renal. • Suspeita de descolamento de placenta. • Trabalho de parto ou sangramento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição grave do crescimento fetal. • Suspeita ou comprometimento da vitalidade fetal. • Oligohidrâmnio (índice de líquido amniótico $<p10$ para a idade gestacional). • Idade gestacional confirmada de 40 semanas.

Por sua vez, as gestantes com PE grave devem ser internadas para a realização de exames de avaliação das condições maternas e fetais. Caso a idade gestacional da paciente seja de ≥ 34 semanas, recomenda-se a interrupção da gestação. Já para as pacientes com idade gestacional entre 24 a 33 semanas, recomenda-se a realização de uma conduta conservadora, que consiste na administração de sulfato de magnésio e de agentes anti-hipertensivos. Anteriormente à realização desta conduta, recomenda-se a admissão e observação da gestante por 24 horas visando determinar a elegibilidade da paciente. Os manejos da gestante no período anterior à conduta e durante a conduta conservadora estão representados no Quadro 2.

Quadro 2. Manejo antes e durante a conduta conservadora em pacientes com pré-eclâmpsia grave. Adaptado do Ministério da Saúde, 2012 (14).

Manejo antes da conduta conservadora	Manejo durante a conduta conservadora
<ul style="list-style-type: none"> • Administração de Sulfato de Magnésio; • Uso de corticoide (betametasona 12mg, a cada 24 horas, 2 aplicações IM); • Administração de anti-hipertensivos de ação rápida (Hidralazina ou Nifedipina); • Infusão de solução de Ringer lactato a 100-125ml/h; • Exames laboratoriais (hemograma completo com plaquetas, creatinina sérica, ácido úrico, AST, ALT, desidrogenase láctica, proteinúria de 24 horas; • Dieta suspensa (permitir pequenas ingestões de líquidos claros e medicação oral). 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupção do sulfato de magnésio; • Determinação da PA a cada 4-6 horas; • Contagem de plaquetas diariamente; • AST, ALT, creatinina e bilirrubina de 2 em 2 dias; • Repetir a proteinúria de 24 horas semanalmente; • Uso de medicação anti-hipertensiva para manter a pressão entre 140/90 e 150/100mmHg (Alfametildopa até 2g, associada a Nifedipina, ou Betabloqueador, ou Hidralazina); • Se as condições maternas estão estáveis, realizar CTB diariamente e PBF duas vezes por semana; • Avaliação do crescimento fetal por ultrassonografia a cada duas semanas; • Dopplerfluxometria fetal semanalmente.

IM: intramuscular; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

Sociedade Brasileira de Cardiologia

O tratamento da PE pode ser não medicamentoso, por conduta expectante ou medicamentoso. O tratamento não medicamentoso consiste no repouso relativo em hospital ou hospital-dia, sendo recomendado o monitoramento materno e fetal. Recomenda-se a realização de exames laboratoriais (ex.: hemograma com plaqueta, enzimas hepáticas, ácido úrico, creatinina e proteinúria), 1 a 2 vezes por semana (35).

Por sua vez, a conduta expectante é sugerida entre 34 e 36 semanas de gestação em mulheres estáveis, sem piora clínica ou hipertensão grave, não sendo recomendada após 36 semanas de gestação em mulheres com hipertensão durante a gestação. Não se sabe ao certo o momento ideal para a realização do parto antes de 32-34 semanas devido à incerteza no balanço entre a segurança da mãe (término da gestação) e a maturidade fetal (expectante). Entretanto, após 34 semanas, a sobrevida fetal é elevada em países desenvolvidos (35).

Recomenda-se o tratamento medicamentoso caso a PA esteja acima de 150/100 mmHg visando mantê-la em 130-150/80-100mmHg. A escolha do medicamento depende da

experiência do médico e da familiaridade do profissional com os eventos adversos (EAs) do anti-hipertensivo selecionado (35).

O tratamento medicamentoso urgente é recomendado em situações de emergência, como para quadros de HA grave (PA sistólica > 155 a 160 mmHg) e na presença de sinais premonitórios, podendo ser realizado com hidralazina intravenosa. No caso de edema agudo de pulmão ou de HA sistólica grave e refratária, a administração de nitroprussiato de sódio deve ser considerada para o controle urgente da PA (35).

1.8. Predição e Diagnóstico

1.8.1. Predição de curto prazo em pacientes com suspeita

Como a PE pode ser desenvolvida por gestantes que não apresentam fatores de risco, é necessário a obtenção de marcadores bioquímicos para auxiliar na predição (36). Os biomarcadores sFlt-1 e PlGF vem sendo utilizados na prática clínica e tem demonstrado um VPN de 99,3 % para exclusão da PE em uma semana e 94,3% para exclusão em 4 semanas em gestantes com suspeita de PE (11,20,37). O uso desses biomarcadores tem o potencial de reduzir morbidades e gerar economia pro meio da redução de hospitalizações (9,38).

1.8.2. Diagnóstico

Segundo a FEBRASGO (39), o diagnóstico da PE é realizado a partir da confirmação da hipertensão arterial (PA sistólica ≥ 140 mmHg e PA diastólica ≥ 90 mmHg, confirmada por outra medida no intervalo de quatro horas) após a 20ª semana de gestação, associada à proteinúria significativa (≥ 300 mg em urina de 24h). Na ausência de proteinúria significativa, o diagnóstico pode ser realizado a partir da associação de outras manifestações clínicas como cefaleia, turvação visual, dor abdominal ou exames laboratoriais alterados como plaquetopenia (menos que $100.000/\text{mm}^3$), elevação de enzimas hepáticas (o dobro da basal), comprometimento renal (acima de $1,1 \text{ mg/dL}$ ou o dobro do basal), edema pulmonar, escotomas, convulsão e distúrbios cerebrais ou visuais (39).

Por sua vez, o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde de 2012 (14) recomenda que, em caso de aumento rápido de peso, edema facial ou presença de outros sintomas sugestivos de PE, é necessária a realização de monitoração mais rigorosa da PA e da

detecção de proteinúria. Recomenda-se a reavaliação da pressão arterial da gestante dentro de 1 a 3 dias. Após confirmação diagnóstica, a conduta clínica dependerá da gravidade e da idade gestacional (14).

1.9. Impacto econômico

O impacto econômico da PE é significativo, descrito em países como Holanda, Canadá e Estados Unidos. Em 2014, a PE foi responsável por um custo hospitalar materno de, aproximadamente, 8 mil euros por paciente na Holanda, com hospitalizações e consultas ambulatoriais correspondendo a, aproximadamente, 80% dos custos (40).

Nos Estados Unidos, o custo incremental ocasionado pela PE foi de US\$2,18 bilhões para o sistema de saúde, em até um ano após a realização do parto, incluindo US\$ 1,03 bilhões direcionados à saúde materna e US\$ 1,15 bilhões aos recém-nascidos de gestante com PE, em 2012 (41).

De acordo com Figueira *et al.*, 2018 (38), no Brasil, os custos de manejo da PE de dois hospitais, um público e um privado, foram de, aproximadamente R\$ 1,1 milhões e R\$ 1,9 milhões de reais, respectivamente. O estudo também apresentou custos de manejo de pacientes que desenvolvem PE, sendo estimado em R\$ 7.643,74/ paciente para o hospital público e R\$ 15.151,75/paciente para o privado.

1.10. Necessidades médicas não atendidas

Devido à natureza imprevisível de desfechos adversos associados à PE, gestantes com suspeita da doença são frequentemente hospitalizadas para facilitar a monitorização por meio da realização de testes laboratoriais frequentes e avaliações do bem-estar do feto (9). As hospitalizações podem provocar estresse e dificultar a recuperação da paciente e, em alguns casos, pode causar risco de morte relacionado a mudanças psicológicas (42). A exposição da gestante a situações de estresse também apresenta consequências significativas no desenvolvimento motor e cognitivo do feto, além de comprometer a regulação da atenção e causar decréscimo da massa cinzenta (43). Tal cenário resulta em morbidade infantil e custos substancialmente excessivos com cuidados em saúde (33).

A hiperuricemia, mais provavelmente presente em mulheres com PE do que em gestantes normotensas, tem sido utilizada como auxílio diagnóstico e predição de desfechos adversos na PE, entretanto seu valor preditivo é modesto (33).

Evidências têm demonstrado a utilidade clínica do uso da razão dos biomarcadores sFlt-1: PIGF no auxílio da decisão clínica no manejo das gestantes com suspeita de PE (44). A razão desses biomarcadores apresentou alta acurácia na exclusão da PE em até 4 semanas, com alta sensibilidade e especificidade (11). O uso desses biomarcadores possibilita melhorar as decisões clínicas em relação a hospitalização (20), identificando gestantes com suspeita de PE que apresentam baixo risco de desenvolver a doença e assim evitar hospitalizações desnecessárias (45).

Acredita-se, ainda, que a melhora no diagnóstico e na predição de PE potencialmente acarretará na redução de custos por minimização do número de hospitalizações desnecessárias e do número de procedimentos devido ao diagnóstico incerto (46).

Atualmente, não existe uma tecnologia em saúde para a exclusão específica da PE no rol da Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS). Neste cenário, este dossiê tem como objetivo fornecer evidências que corroborem a incorporação do teste do coeficiente sFlt:PIGF no rol da ANS para a exclusão da PE em mulheres gestantes com suspeita de PE entre 24^º a 36^º semana + 6 dias de gestação.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

2.1 Teste sFlt-1:PIGF

A quantificação dos níveis séricos *in vitro* de PIGF e sFlt-1 é realizada por meio de uma técnica de imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA) sanduíche. O coeficiente sFlt-1:PIGF é obtido a partir da combinação dos imunoensaios de sFlt-1 e de PIGF (47,48).

Em 2017, os ensaios ECLIA para quantificação de PIGF e sFlt-1 foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Nº 10287411270 e Nº 10287411269, respectivamente) (49–54).

Os critérios para a predição da PE, a partir do coeficiente sFlt-1:PIGF, estão disponíveis nas Tabela 3 e Tabela 4.

Tabela 3. Exclusão da predição de PE a curto prazo. Cobas, 2010 (48).

Predição de PE a curto prazo – EXCLUSÃO	
Coeficiente sFlt-1:PIGF	≤ 38
Valor preditivo negativo (IC 95%)	99,3% (97,9 a 99,9)
Sensibilidade (IC 95%)	80,0% (51,9 a 95,7)
Especificidade (IC 95%)	78,3% (74,6 a 81,7)

Adicionalmente, o valor preditivo negativo também foi calculado para excluir PE durante 2, 3 e 4 semanas após o teste como resultado secundário do estudo PROGNOSIS (Tabela 4) (48).

Tabela 4. Exclusão de PE por semanas. Cobas, 2010 (48).

%	Excluir em 1 semana	Excluir em 2 semana	Excluir em 3 semana	Excluir em 4 semana
Valor preditivo negativo (IC 95%)	99,3 (97,9 a 99,9)	97,9 (96,0 a 99,0)	95,7 (93,3 a 97,5)	94,3 (91,7 a 96,3)
Sensibilidade (IC 95%)	80,0 (51,9 a 95,7)	78,0 (62,4 a 89,4)	70,0 (56,8 a 81,2)	66,2 (54,0 a 77,0)
Especificidade (IC 95%)	78,3 (74,6 a 81,7)	81,1 (77,5 a 84,4)	82,4 (78,8 a 85,7)	83,1 (79,4 a 86,3)

IC: intervalo de confiança.

2.1.1. Indicação

O resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF deve ser empregado com outros parâmetros para auxiliar na exclusão da PE a curto prazo (até 4 semanas), em grávidas com suspeita de PE, em conjunto com outras informações clínicas e diagnósticas (47,48).

2.1.2. Metodologia do teste

O protocolo de execução do teste é consistido por três etapas, onde a primeira consiste na incubação do soro do paciente com o anticorpo monoclonal específico para o fator angiogênico e com o anticorpo monoclonal complexo de rutênio, que reagem entre si (47,48).

Na etapa subsequente, a adição de micropartículas revestidas de estreptavidina é realizada, dando início a fase sólida (47,48). Após a reação, a leitura é realizada a partir da indução de uma emissão quimioluminescente (47,48). Os resultados são gerados de acordo com uma curva de calibração desenvolvida pelo analisador (47,48).

2.1.3. Preço do teste

A Câmara Técnica Permanente da CBHPM de 29/08/2018 aprovou a introdução do procedimento “Determinação da razão dos níveis séricos in vitro da tirosina-quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1): fator de crescimento placentário (PIGF) por eletroquimioluminescência” na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos de 2016 (Tabela 5) (55).

Tabela 5. Descrição do procedimento na tabela CBHPM

Procedimento	Código	Porte	Custo operacional
Determinação da razão dos níveis séricos in vitro da tirosina-quinase-1 semelhante a fms solúvel	4.03.22.57-2	1A	34,64

(sFlt-1): fator de
crescimento placentário
(PIGF) por
eletroquimioluminescência

O valor do procedimento considerando o UCO de 20,47 é de R\$ 728,92.

2.1.4. Recomendação de agências regulatórias e de ATS nacionais e internacionais

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso do teste sFlt-1:PIGF para auxiliar na exclusão da PE em mulheres com suspeita da doença entre as semanas 20 e 34 + 6 dias de gestação. O NICE também considerou o teste sFlt-1:PIGF que acarreta na redução de custos relacionados comparados aos procedimentos padrões de avaliação (56).

Adicionalmente, o teste sFlt-1:PIGF foi aprovado pela *Conformité Européenne In-Vitro Diagnostics* (CE-IVD) com a indicação de amparar o diagnóstico de PE com valores de *cut-off* específicos para a idade gestacional da paciente e também de auxiliar na predição de PE em mulheres suspeitas para essa condição (57).

2.1.5. Recomendação de *guidelines* internacionais

Segundo o *Clinical and Diagnostic Guidelines in Hypertension in Pregnancy* da Alemanha, a tomada de decisão clínica sobre a hospitalização de pacientes com suspeita da PE baseia-se em quadros de hipertensão ou proteinúria associado ao coeficiente sFlt-1:PIGF > 85. A hospitalização também é indicada na presença de outros fatores de risco, como gravidez múltipla, período inicial da gestação e oligo-hidrânio (58).

De acordo com o *The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG), o coeficiente sFlt-1:PIGF como marcador autônomo pode prever mais de 75% dos casos de suspeita de PE dentro de 4 semanas. Entretanto, a sensibilidade do teste é significativamente maior em 31 a 34 semanas *versus* 35 a 37 semanas (taxa de falso positivo: 1,7% *versus* 9,6%) (59). Adicionalmente, segundo a *European Society of Cardiology* (ESC), o

coeficiente $sFlt1:PIGF \leq 38$ pode ser usado para excluir o desenvolvimento de PE na semana seguinte após a suspeita clínica da doença (60).

3. SUGESTÃO DE DIRETRIZ DE USO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Considerando o atual cenário da pré-eclâmpsia, foi elaborado uma diretriz de uso do teste com base na opinião de especialistas para o uso do teste sFlt-1/PIGF na exclusão da pré-eclâmpsia em pacientes com suspeita clínica entre as semanas gestacionais de 24^º a 36^º semana + 6 dias de gestação, conforme *Lesão renal aguda materna, disfunção hepática, alterações neurológicas, hemólise ou trombocitopenia, ou RCIU.

Figura 4.

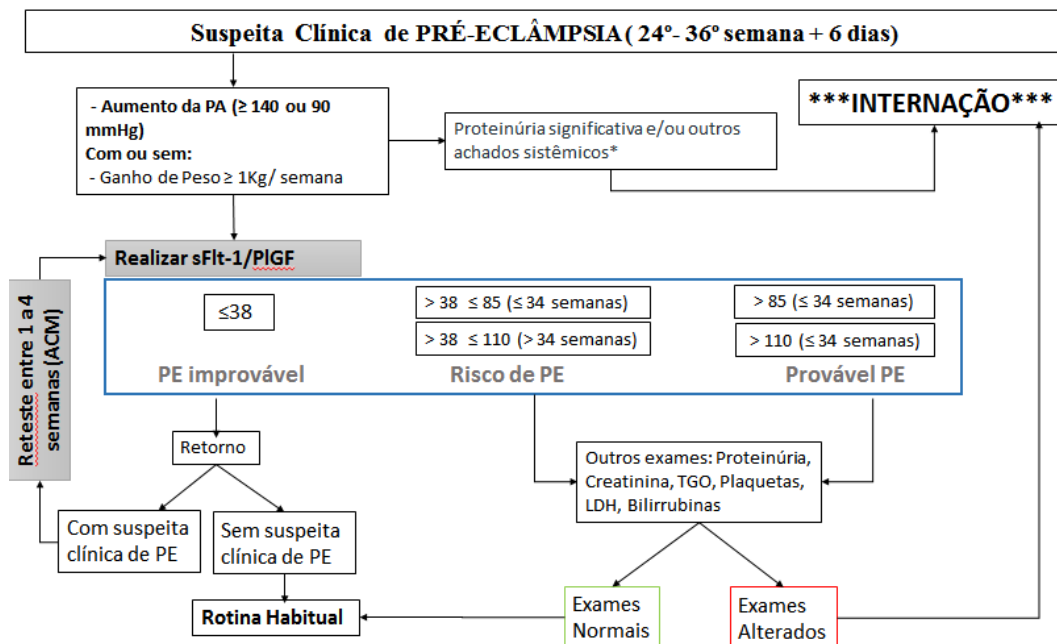
Cobertura do teste sFlt-1/PIGF para as pacientes que apresentarem suspeita clínica de pré-eclâmpsia entre a 24^º e 36^º semana + 6 dias de gestação com aumento da pressão arterial com ou sem ganho de peso $\geq 1\text{Kg/semana}$.

As gestantes não serão elegíveis ao teste se apresentarem confirmação do diagnóstico da pré-eclâmpsia, com base na presença de ambos os critérios abaixo:

- a. Pressão arterial elevada (≥ 140 ou 90 mmHg)
- b. Proteinúria significativa e/ou outros achados sistêmicos (lesão renal aguda materna, disfunção hepática, alterações neurológicas, hemólise ou trombocitopenia, ou restrição do crescimento fetal)

Cobertura do reteste somente na presença dos critérios abaixo:

- c. Razão do teste sFlt-1/PIGF ≤ 38
- d. Persistência da suspeita clínica de pré-eclâmpsia com aumento da pressão arterial na presença ou não do ganho de peso $\geq 1\text{Kg/semana}$.



*Lesão renal aguda materna, disfunção hepática, alterações neurológicas, hemólise ou trombocitopenia, ou RCIU.

Figura 4. Sugestão de diretriz de uso do teste sFlt-1/PlGF

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia do uso do teste sFlt-1:PIGF na predição de PE em mulheres grávidas entre as semanas gestacionais 24 e 36+6 dias.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Mulheres grávidas com suspeita de pré-eclâmpsia entre as semanas gestacionais 24 e 36+6.
I – Intervenção	Teste sFlt-1:PIGF.
C – Comparação	Sem restrição de comparador.
O – Desfechos	<p>Avaliação clínica: sensibilidade, especificidade, predição de pré-eclâmpsia, desfechos adversos correlacionados com o coeficiente sFlt-1/PIGF, hospitalização, tempo de hospitalização, tempo até o parto e parto prematuro.</p> <p>Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental custo-consequência, custo-benefício e análise de impacto orçamentário.</p>
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas.

sFlt-1: tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Pergunta: O teste de sFlt-1:PIGF apresenta acurácia no auxílio da exclusão da PE em gestantes com suspeita de PE entre as semanas gestacionais de 24 a 36 +6 dias e a sua aplicação clínica possibilita o melhor manejo e economia de recursos?

3.1.1. Intervenção

Teste sFlt-1:PIGF.

3.1.2. População

Mulheres grávidas com suspeita de PE entre as semanas gestacionais 24 e 36 + 6 dias.

3.1.3. Comparação

Sem restrição de comparadores.

3.2. Estratégia de busca

3.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas que avaliaram o teste sFlt-1:PIGF na predição de PE em mulheres grávidas entre as semanas gestacionais 24 e 36+6 dias. As buscas eletrônicas foram realizadas até dezembro de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 8).

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")	(((("FLT1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "vascular permeability factor receptor, human" OR "vascular endothelial growth factor receptor, human" OR "FLT protein, human" OR "fms-related tyrosine kinase 1, human" OR "sFLT-1 protein, human" OR "soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, human" OR "VEGF receptor sFLT-1, human") AND ("Placenta Growth Factor"[Mesh] OR "Factor, Placenta Growth" OR "Growth Factor, Placenta" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-1 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 1 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-3 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 3 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-4 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 4 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-2 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 2 Isoform")) OR ("sFlt-1/PlGF ratio"))))	(((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))
LILACS	("Pre-Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pré-Eclâmpsia")	(("FLT1 protein, human" AND "Placenta Growth Factor") OR ("sFlt-1/PlGF ratio"))	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Datos de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Pre-Eclampsia)	((FLT1 protein, human AND Placenta Growth Factor) OR (sFlt-1/PIGF ratio))	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Pre-Eclampsia)	((FLT1 protein, human AND Placenta Growth Factor) OR (sFlt-1/PIGF ratio))	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis") AND (((("FLT1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "vascular permeability factor receptor, human" OR "vascular endothelial growth factor receptor, human" OR "FLT protein, human" OR "fms-related tyrosine kinase 1, human" OR "sFLT-1 protein, human" OR "soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, human" OR "VEGF receptor sFLT-1, human") AND ("Placenta Growth Factor"[Mesh] OR "Factor, Placenta Growth" OR "Growth Factor, Placenta" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-1 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 1 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-3 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 3 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-4 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 4 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-2 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 2 Isoform")) OR ("sFlt-1/PlGF ratio"))))

Resultados: 439 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis") AND (((("FLT1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "vascular permeability factor receptor, human" OR "vascular endothelial growth factor receptor, human" OR "FLT protein, human" OR "fms-related tyrosine kinase 1, human" OR "sFLT-1 protein, human" OR "soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, human" OR "VEGF receptor sFLT-1, human") AND ("Placenta Growth Factor"[Mesh] OR "Factor, Placenta Growth" OR "Growth Factor, Placenta" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-1 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 1 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-3 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 3 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-4 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 4 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF-2 Isoform" OR "Placenta Growth Factor, PLGF 2 Isoform")) OR ("sFlt-1/PlGF ratio")))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$.mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$.mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$.mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 10 títulos.

LILACS

BUSCA SIMPLES

("Pre-Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pré-Eclâmpsia") AND (("FLT1 protein, human" AND "Placenta Growth Factor") OR ("sFlt-1/PIGF ratio"))

Resultado: 0 títulos.

BUSCA ECONÔMICA

("Pre-Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pré-Eclâmpsia") AND (("FLT1 protein, human" AND "Placenta Growth Factor") OR ("sFlt-1/PIGF ratio")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economía da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economía Farmacéutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

BUSCA SIMPLES

(Pre-Eclampsia) AND ((FLT1 protein, human AND Placenta Growth Factor) OR (sFlt-1/PIGF ratio))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

BUSCA SIMPLES

(Pre-Eclampsia) AND ((FLT1 protein, human AND Placenta Growth Factor) OR (sFlt-1/PIGF ratio))

Resultados: 2 títulos (revisão completa).

3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas;
- Envolvendo mulheres grávidas com suspeita de PE entre as semanas gestacionais 24 e 36 + 6 dias, que utilizassem o teste sFlt-1/PIGF no estabelecimento da predição.

3.4. Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.4.1. Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (61), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

3.4.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (61), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 5.

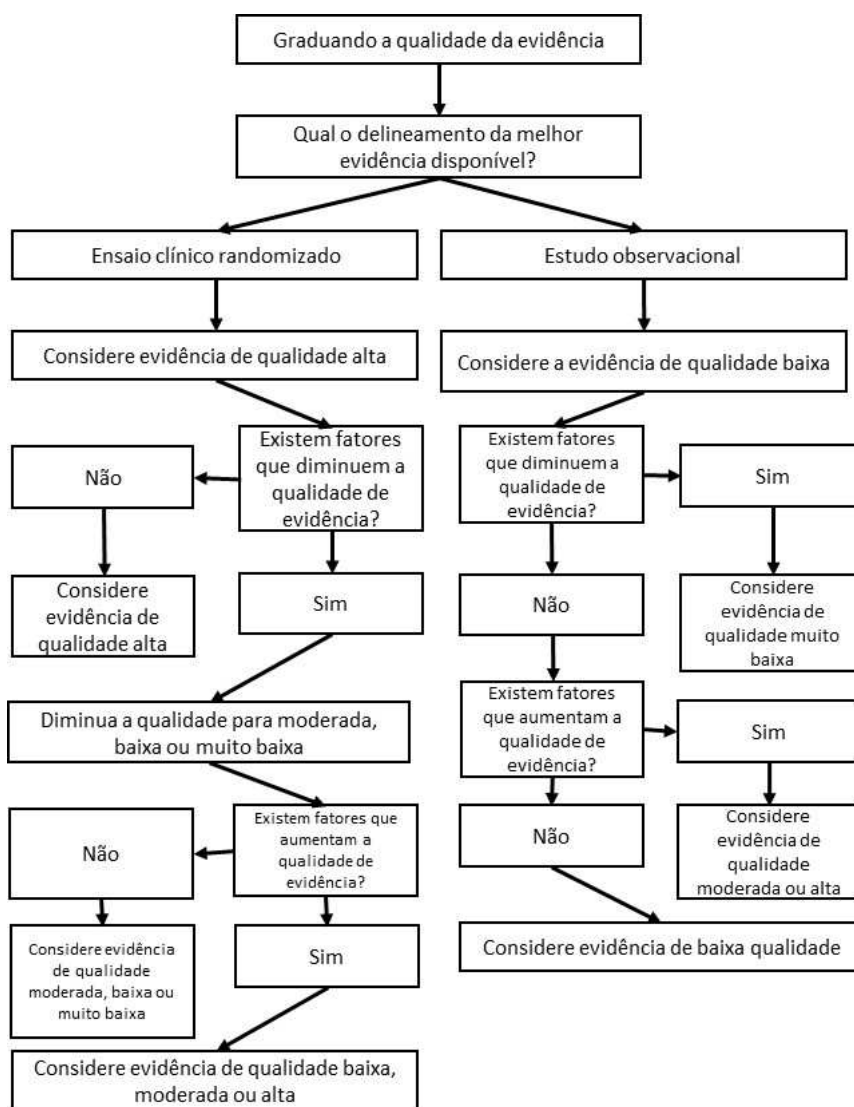


Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014 (61).

3.5. Resultados da busca realizada

3.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 454 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 45 estudos para leitura na íntegra. Desses, 9 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 6; Tabela 9).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

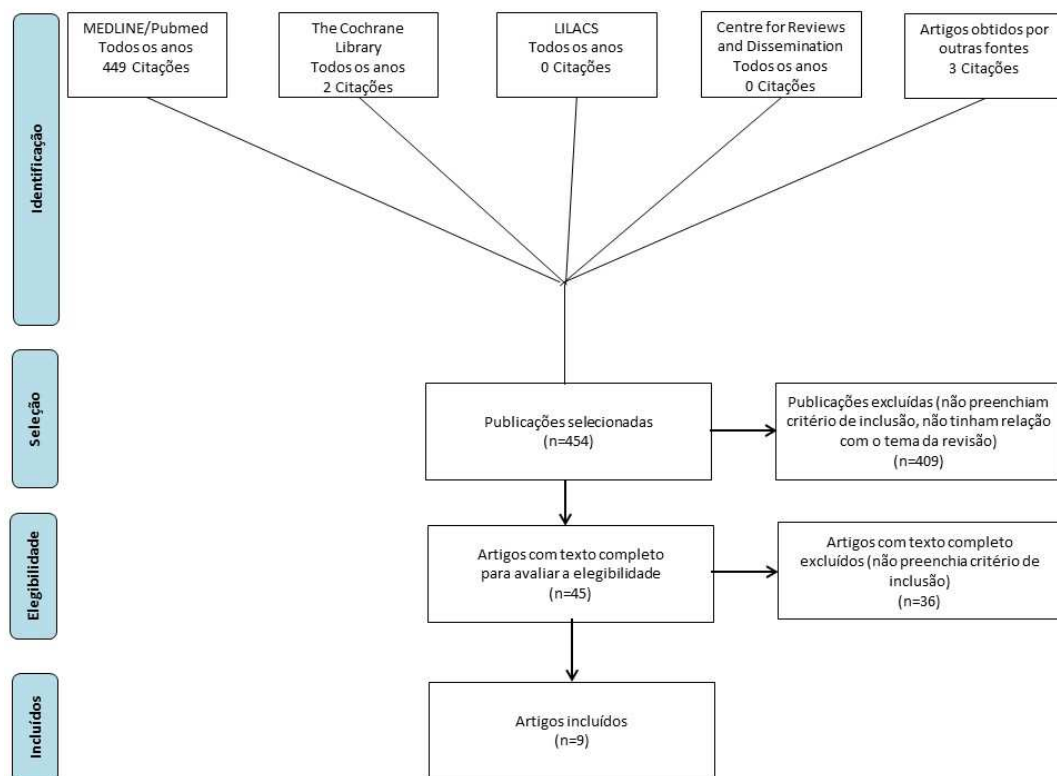


Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Estudos Clínicos			
Zeisler <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2016	(20)
Zeisler <i>et al.</i>	<i>Obstetrics & Gynecology</i>	2016	(62)
Zeisler <i>et al.</i>	<i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i>	2018	(11)
Sabri <i>et al.</i>	<i>Clin Chem Lab Med</i>	2017	(63)
Klein <i>et al.</i>	<i>PLOS ONE</i>	2016	(44)
Estudos econômicos			
Figueira <i>et al</i>	<u><i>Pregnancy Hypertension</i></u>	2018	(38)
Schlembach <i>et al</i>	<u><i>BMC Health Services Research</i></u>	2018	(64)
Frusca <i>et al.</i>	<i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i>	2017	(65)
Vatish <i>et al.</i>	<u><i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i></u>	2016	(66)

3.5.2. Descrição dos estudos selecionados

ESTUDOS PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA

Estudos observacionais

PROGNOSIS

Zeisler, 2016

Zeisler *et al.*, 2016 (20), conduziram um estudo observacional prospectivo e multicêntrico (14 países), com o objetivo de desenvolver e validar um limiar para o coeficiente dos níveis séricos de sFlt-1 e PIGF, a ser utilizado na predição de ausência ou presença de pré-eclâmpsia em curto prazo, em mulheres em gravidez única com suspeita clínica.

Foram consideradas elegíveis mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) gestantes (da 24ª semana e 0 dias à 36ª semana e seis dias de gestação na primeira visita) e com suspeita de PE segundo pelo menos um dos seguintes critérios, definidos por protocolo, após 20 semanas de gestação:

novo quadro de hipertensão¹, agravamento de hipertensão pré-existente, novo quadro de proteinúria², agravamento de quadro de proteinúria pré-existente, pelo menos uma suspeita clínica de PE (sintomas relacionados à PE: dor epigástrica, edema excessivo, inchaço grave na face, nas mãos ou nos pés, cefaleia, distúrbios de visão, ganho de peso repentino > 1kg/semana; achados relacionados à PE: contagem baixa de plaquetas, aumento dos níveis de transaminases hepáticas, restrição do crescimento uterino ou perfusão uterina anormal detectada por sonografia com IP médio acima de percentil 95 no segundo trimestre e/ou entalhe bilateral). Foram excluídas mulheres que previamente manifestaram PE ou que apresentaram diagnóstico de síndrome HELLP (caracterizada por hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas e contagem baixa de plaquetas). Também foram excluídas as mulheres que receberam tratamento com medicamento em investigação dentro de 90 dias do recrutamento do estudo.

Os objetivos primários consistiram em: (i) inicialmente, determinar se os coeficientes sFlt-1:PIGF iguais ou abaixo de determinado limiar poderiam auxiliar na predição de ausência de PE, eclâmpsia ou síndrome HELLP por uma semana após a visita do *baseline* (exclusão da predição); e (ii) posteriormente, determinar se os coeficientes sFlt-1:PIGF acima de um limiar poderiam prever um diagnóstico de PE, eclâmpsia ou síndrome HELLP dentro de quatro semanas após a visita do *baseline* (predição de PE). Os objetivos secundários incluíram determinar se os coeficientes sFlt-1:PIGF iguais ou abaixo de determinado limiar estavam associadas com a ausência de eventos adversos (EAs) maternos³ e fetais⁴, relacionados à PE, dentro de uma semana; e se os valores de coeficiente acima do limiar estavam associados com a presença de tais EAs dentro de quatro semanas.

O desfecho primário consistiu no valor do coeficiente sFlt-1:PIGF, na primeira visita, para a realização da predição de presença de PE/eclâmpsia/síndrome HELLP dentro de uma ou quatro semanas da primeira visita. Os desfechos secundários consistiram no valor do coeficiente sFlt-1:PIGF na primeira visita para avaliar os desfechos de segurança relacionados à PE maternos e fetais, exceto PE/eclâmpsia/síndrome, dentro de uma e quatro semanas da primeira visita; sFlt-1, PIGF e coeficiente sFlt-1:PIGF ao longo do tempo; aumento do coeficiente sFlt-1:PIGF dentro de uma semana/entre visitas; pressão sanguínea sistólica e diastólica; proteinúria;

¹ Pressão sanguínea sistólica ≥ 140 mmHg, pressão sanguínea diastólica ≥ 90 mmHg ou ambos.

² $\geq 2+$ de proteína na urinalise utilizando a vareta de urina, ≥ 300 mg de proteína no exame de urina de 24 horas, ≥ 30 mg/dL de proteína numa amostra de urina ou razão proteína/creatinina ≥ 30 mg/pmol.

³ Além de PE, eclâmpsia e síndrome HELLP, foram considerados óbito, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, hemorragia cerebral, trombose cerebral e coagulação intravascular disseminada.

⁴ Óbito perinatal ou fatal, nascimento antes de 34 semanas, restrição ao crescimento intrauterino, ruptura da placenta, síndrome do desconforto respiratório agudo, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular.

status da PE; parâmetros laboratoriais (alanina aminotransferase [ALT], trombócitos, lipoproteína de baixa densidade e creatinina sérica); e dados do parto, nascimento com idade gestacional < 34 semanas e dados do recém-nascido (peso, altura, escore Apgar).

A abordagem do estudo foi subdividida em duas etapas. Na etapa de desenvolvimento, os dados de 500 participantes foram utilizados visando a determinação do limiar do coeficiente sFlt-1:PIGF para o modelo de predição. Posteriormente, os resultados foram validados utilizando dados de 550 pacientes adicionais. A performance prognóstica do coeficiente sFlt-1:PIGF foi avaliada na coorte de validação por estimação de valores preditivos negativos e positivos, especificidade e sensibilidade, e área abaixo da curva (AUC) ROC.

Entre dezembro de 2010 e janeiro de 2014, um total de 1.273 mulheres com suspeita de PE foram recrutadas. A análise incluiu 1.050 participantes elegíveis em 30 locais. A incidência de PE, síndrome HELLP ou ambos foi de 20,2% na coorte de desenvolvimento e de 17,8% na coorte de validação. Não foram reportados casos de eclâmpsia.

O coeficiente sFlt-1:PIGF mediano foi elevado entre as participantes que desenvolveram PE ou síndrome HELLP dentro de uma semana (146,4) ou quatro semanas (104,8). Para as pacientes que não desenvolveram tais condições, o coeficiente mediano foi de 6,3 e 5,5 em uma e quatro semanas, respectivamente (Figura 7). As AUCs foram de 89,2% para o modelo de limiar único, 90,9% para o modelo de fase gestacional e de 90,5% para o modelo de semana gestacional para exclusão da predição dentro de uma semana; e de 86,4%, 86,2% e 86,2% para a predição dentro de quatro semanas. Para o modelo de limiar único selecionado, os limiares medianos derivados da coorte de desenvolvimento foram de 38,2 pontos (exclusão da predição dentro de uma semana) e 37,5 pontos (predição dentro de quatro semanas). A aplicação do único limiar de 38 pontos para todas as idades gestacionais e para ambos as afirmações de predição primária (exclusão dentro de uma semana e determinação dentro de quatro semanas) foi apropriado.

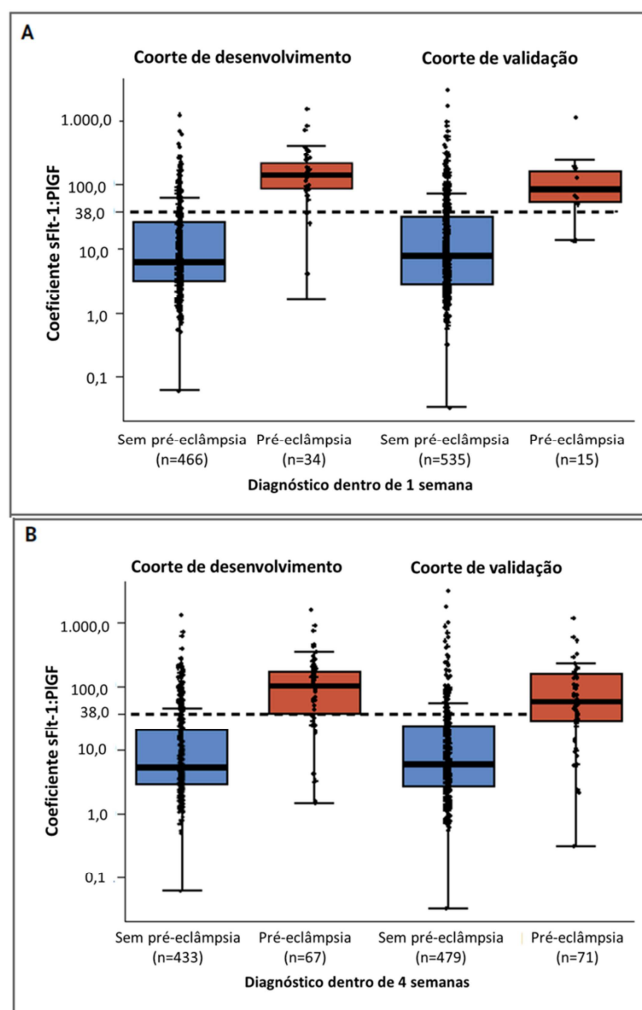


Figura 7. Coeficiente sFlt-1:PIGF para participantes com e sem pré-eclâmpsia nas coortes de desenvolvimento e de validação. Adaptado de Zeisler, 2016 (20).

sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Na coorte de validação, o coeficiente sFlt-1:PIGF mediano para as participantes que desenvolveram PE ou síndrome HELLP foi de 87,8 dentro de uma semana e 59,4 dentro de quatro semanas, comparado com 8,0 e 6,3 para as pacientes que não desenvolveram tais condições (Figura 7). O valor preditivo negativo (sem diagnóstico de PE, eclâmpsia ou síndrome HELLP dentro de uma semana) do limiar ≤ 38 para o coeficiente sFlt-1:PIGF foi de 99,3% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 99,7 a 99,9) e o valor preditivo positivo (um diagnóstico de PE, eclâmpsia ou síndrome HELLP dentro de quatro semanas) foi de 36,7% (IC 95%: 28,4 a 45,7) (Tabela 10; Figura 8).

Tabela 10. Validação do limiar de 38 pontos para o coeficiente sFlt-1:PIGF na predição de pré-eclâmpsia*(20).

Pré-eclâmpsia	Coorte de desenvolvimento	Coorte de validação
Dentro de 1 semana		
Valor preditivo negativo: exclusão da predição	98,9 (97,3–99,7)	99,3 (97,9–99,9)
Sensibilidade	88,2 (72,5–96,7)	80,0 (51,9–95,7)
Especificidade	80,0 (76,1–83,6)	78,3 (74,6–81,7)
Dentro de 4 semanas		
Valor preditivo positivo: predição de PE	40,7 (31,9–49,9)	36,7 (28,4–45,7)
Sensibilidade	74,6 (62,5–84,5)	66,2 (54,0–77,0)
Especificidade	83,1 (79,3–86,5)	83,1 (79,4–86,3)

*Sensibilidade foi calculada com base no número de participantes que desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de uma ou quatro semanas. Especificidade foi calculada com base no número de participantes que não desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de uma ou quatro semanas. Os níveis séricos maternos de sFlt-1 e PIGF foram ambos mensurados em pictogramas por mililitro.

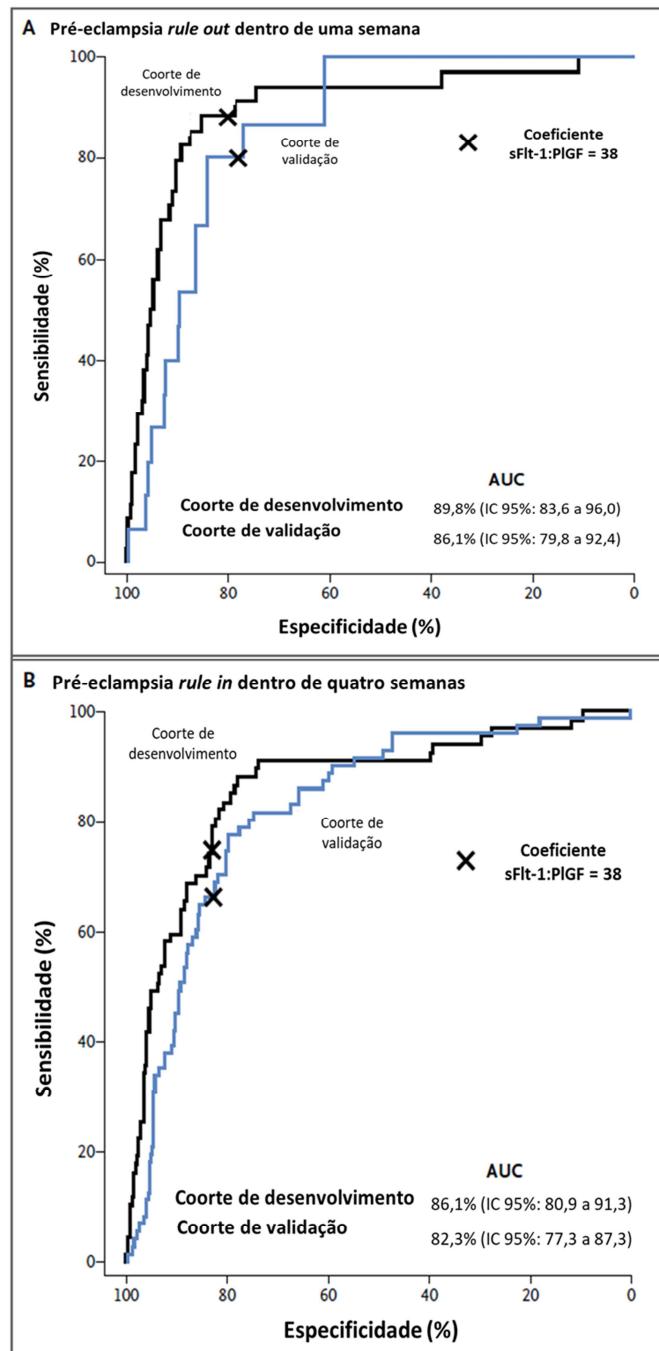


Figura 8. Performance prognóstica do coeficiente sFlt-1:PIGF para pré-eclâmpsia definida conforme o protocolo, nas coortes de desenvolvimento e validação. Zeisler, 2016 (20).

sFlt-1: tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário; AUC: área abaixo da curva.

A análise *post hoc* que utilizou o critério revisado da *American College of Obstetricians and Gynecologists* para o diagnóstico de PE (novo quadro de hipertensão na ausência de novo quadro de proteinúria, sob a condição do surgimento de pelo menos um outro sinal clínico ou

característica da síndrome) apresentou resultados semelhantes aos obtidos utilizando os critérios diagnósticos definidos pelo protocolo do estudo. Adicionalmente, os resultados dos marcadores utilizados individualmente não foram superiores à performance prognóstica do coeficiente sFlt-1:PIGF. Uma análise *post hoc* sugeriu que a adição do coeficiente sFlt-1:PIGF às avaliações de proteinúria e pressão sanguínea melhoraram a predição de PE, tanto de exclusão dentro de uma semana quanto na determinação prognóstica dentro de quatro semanas).

Foram reportados dois EAs maternos: uma participante com coeficiente sFlt-1:PIGF de 143,7 apresentou PE grave e hemorragia cerebral dentro de uma semana; e outra participante com coeficiente sFlt-1:PIGF de 64,4 apresentou trombose cerebral dentro de quatro semanas. Um coeficiente sFlt-1:PIGF ≤ 38 foi preditor de ausência de EAs fetais (valor preditivo negativo na coorte de desenvolvimento de 99,5% [IC 95%: 98,1 a 99,9] e de 99,3% [IC 95%: 97,9 a 99,9] na coorte de validação) e um coeficiente > 38 foi preditor para a presença desses desfechos em quatro semanas (valor preditivo positivo na coorte de desenvolvimento de 37,2% [IC 95%: 28,6 a 46,4] e de 47,5% na coorte de validação [IC 95%: 38,4 a 56,8]) e foi associado a menor tempo até o parto. O número de pacientes com EAs fetais encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11. Eventos adversos fetais. Adaptado de Zeisler, 2016 (20).

Eventos adversos, número de pacientes	Fase de desenvolvimento				Fase de validação			
	Dentro de uma semana		Dentro de quatro semanas		Dentro de uma semana		Dentro de quatro semanas	
	Com PE	Sem PE	Com PE	Sem PE	Com PE	Sem PE	Com PE	Sem PE
Óbito fetal/natimorto	1	-	1	1	-	1	1	3
Nascimento <34 semanas	7	10	18	24	2	8	35	52
Restrição do crescimento intrauterino	5	8	13	27	-	13	12	48
Síndrome do desconforto respiratório	1	6	13	12	2	6	17	19
Ruptura da placenta	-	-	-	2	1	1	2	48
Hemorragia intraventricular	-	-	-	1	2	6	2	-

PE: pré-eclâmpsia.

Os autores concluíram os coeficientes sFlt-1:PIGF ≤ 38 podem ser utilizados na predição em curto prazo da ausência de PE em mulheres com suspeita clínica.

Zeisler, 2016b

Zeisler *et al.*, 2016b (62), conduziram uma análise secundária do estudo PROGNOSIS (20) com o objetivo de investigar associações entre valores do coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 com o tempo até a realização do parto e nascimento prematuro.

Cerca de 1.041 gestantes foram incluídas na análise de tempo até o parto e 848 na análise de nascimento prematuro. No total, 842 mulheres não desenvolveram PE e 199 desenvolveram PE (138 na fase inicial da gestação [24 a 33 6/7 semanas] e 61 na fase tardia [34 a 36 6/7 semanas]).

Para as 723 mulheres com primeira visita na fase inicial da gestação, um coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 na primeira visita foi associado com menor tempo até o parto independentemente do *status* de PE ($p < 0,001$ para ambos os grupos de mulheres com ou sem PE) (Figura 9 A e B). Tal correlação também foi observada para 318 mulheres que apresentaram suspeita de PE em estágios tardios da gestação, principalmente nas que não desenvolveram PE ($n=257$; $p < 0,001$) (Figura 9 C e D).

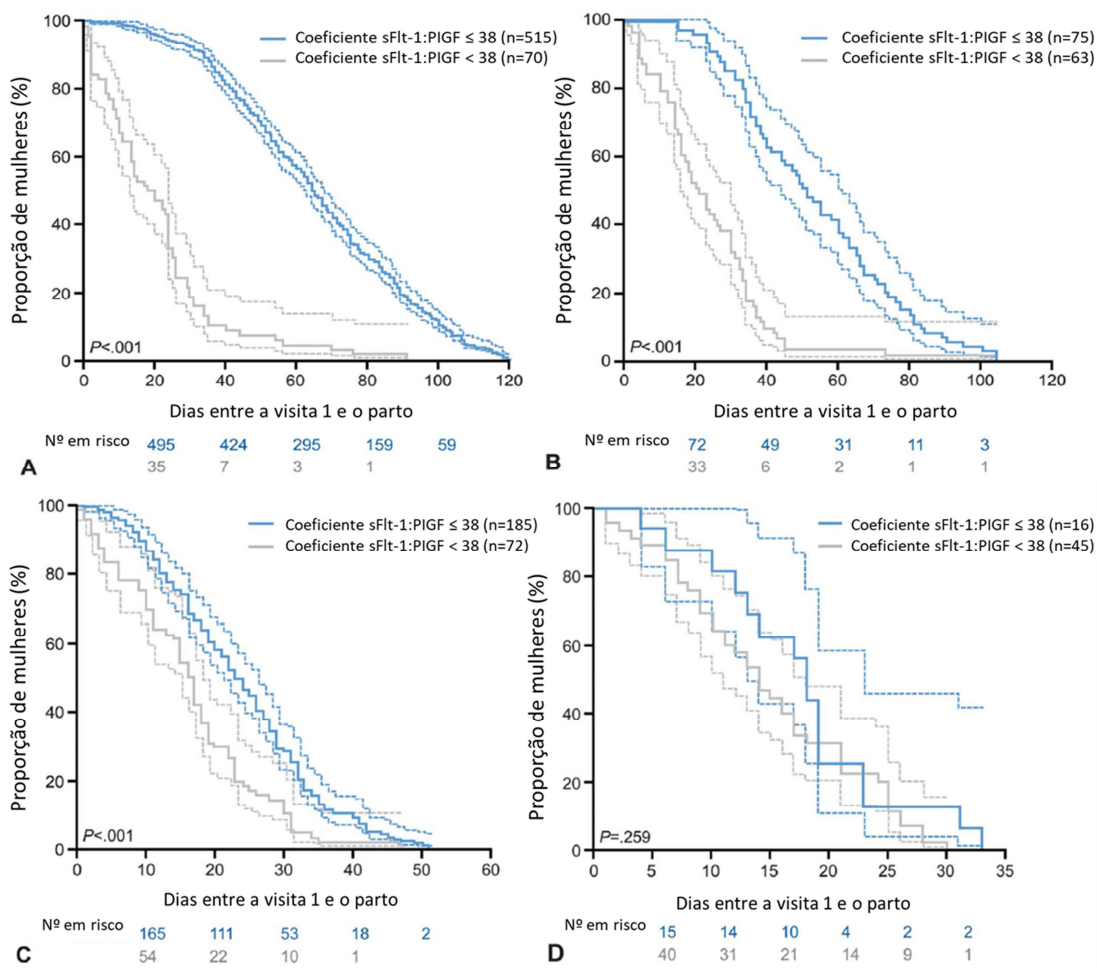


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier do tempo até o parto de acordo com o coeficiente sFlt-1:PIGF na visita 1, em mulheres sem pré-eclâmpsia (amostras coletadas durante a fase inicial da gestação) (A); mulheres com pré-eclâmpsia (amostras coletadas durante a fase inicial da gestação) (B); mulheres sem pré-eclâmpsia (amostras coletadas na fase tardia da gestação) (C); e mulheres com pré-eclâmpsia (amostras coletadas na fase tardia da gestação) (D). Zeisler, 2016b (62).

A fase inicial da gestação consiste em 24 a 33 6/7 semanas e a fase tardia, em 34 a 36 6/7 semanas de gestação. Linhas pontilhadas indicam intervalo de confiança de 95%. sFlt-1: tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Na população total do estudo (mulheres com ou sem PE) foi observado um *hazard ratio* (HR) de 2,9 (IC 95%: 2,4 a 3,4; p<0,001) para mulheres com sFlt-1:PIGF > 38 (n=250; 24%), configurando uma chance 2,9 vezes maior de parto iminente (ex.: parto no dia da realização do

teste) *versus* mulheres com sFlt-1:PIGF ≤ 38 . O coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 também foi associado com menor tempo até o parto (mediana de 17 dias [intervalo interquartil- IQR: 10 a 26] *versus* 51 dias [IQR: 30 a 75] em mulheres com coeficiente ≤ 38 , que desenvolveram ou não PE; fator de regressão de Weibull de 0,62 [IC 95%: 0,58 a 0,67]; $p<0,001$), configurando um período 38% menor do que para mulheres com coeficiente ≤ 38 .

Cerca de 71,2% e 17,8% das gestantes com coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 e ≤ 38 , respectivamente, realizaram parto prematuro. Foi observada forte correlação entre o coeficiente sFlt-1:PIGF na primeira visita e a duração da gestação ($r=-0,60$), tanto com suspeita de PE em fase inicial da gestação ($r=-0,61$) quanto em fase tardia ($r=-0,39$). Independentemente da idade gestacional na primeira visita, mulheres com sFlt-1:PIGF ≤ 38 apresentaram maior período de gestação do que as com maiores coeficientes ($p<0,001$), principalmente em mulheres que nunca desenvolveram PE. Considerando todas as visitas, gestantes com coeficientes sFlt-1:PIGF > 38 apresentaram probabilidade 2,6% maior de realizarem parto prematuro (HR: 2,6; IC 95%: 2,4 a 2,8) e 37% menor período até o parto (fator de análise de regressão de 0,63; IC 95%: 0,60 a 0,65).

Para as mulheres que não desenvolveram PE ($n=842$) e que desenvolveram PE ($n=199$), correlações significativas foram observadas entre os coeficientes sFlt-1:PIGF > 38 e o nascimento prematuro ($r=0,44$ e $r=0,46$; ambos $p<0,001$). Mulheres sem PE que realizaram parto prematuro iatrogênico apresentaram sFlt-1:PIGF na primeira visita (35,3 [IQR: 6,8 a 104,0]) *versus* mulheres que realizaram parto prematuro espontâneo (8,4 [IQR: 3,4 a 30,6; $p=0,004$) ou mulheres que não realizaram parto prematuro (4,3; IQR: 2,4 a 10,9; $p<0,001$) (Figura 10 A). A idade gestacional não foi considerada um fator confundidor desta associação (Figura 10 B).

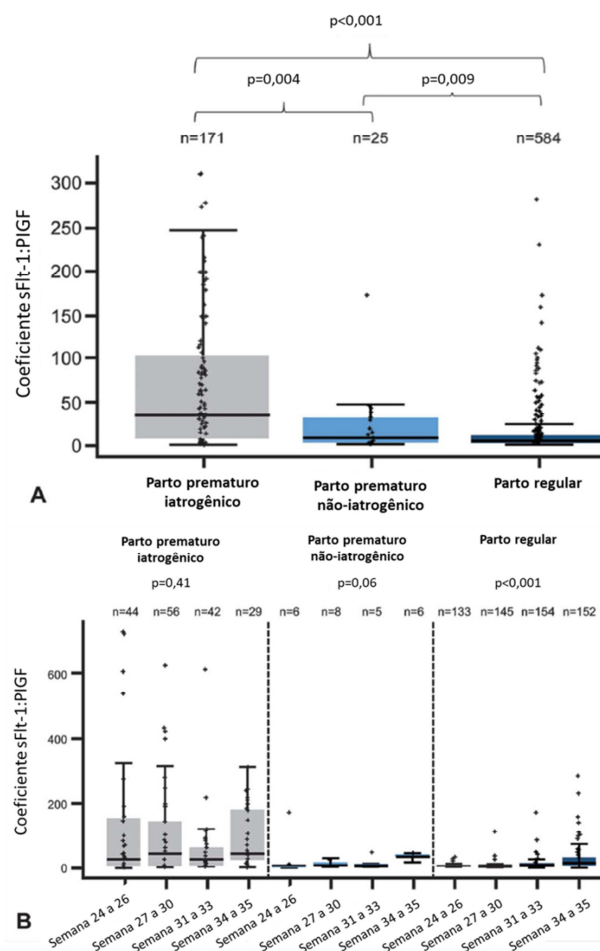


Figura 10. Coeficiente sFlt-1:PIGF na primeira visita e parto prematuro para mulheres que não desenvolveram PE (A) e para todas as mulheres, representado por idade gestacional no momento do teste (B). Adaptado Zeisler, 2016 (62).

sFlt-1: tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Os autores concluíram que, em mulheres submetidas à avaliação para suspeita de PE, coeficientes sFlt-1:PIGF > 38 estão associadas com menor duração da gravidez e maior risco de parto prematuro.

Zeisler, 2018

Zeisler *et al.*, 2018 (11), conduziram um estudo observacional prospectivo e multicêntrico (30 locais em 14 países), com o objetivo de estabelecer se o coeficiente de níveis séricos de sFlt-

1:PIGF está relacionado com a predição de PE em 4 semanas. Adicionalmente, foi observada se a repetição do teste em 2 ou 3 semanas, após o *baseline*, poderia elucidar o risco de desenvolver PE.

A metodologia do estudo já foi previamente descrita neste relatório (20).

De 550 mulheres na coorte de validação, 98 (18%) desenvolveram pré-eclâmpsia; 15 em 1 semana, 41 em 2 semanas, 60 em 3 semanas e 71 em 4 semanas. Valores abaixo de ≤ 38 na razão sFlt-1:PIGF puderam descartar PE em 2 ou 3 semanas com altos valores preditivos negativos (97,9% e 95,7%, respectivamente) em mulheres com suspeita de desenvolver PE antes de 37+0 semanas. PE também pode ser descartada com baixos coeficientes (≤ 38) por meio de um imunoensaio em 4 semanas com 94,3% de valores preditivos negativos. Além disso, os valores encontrados para sensibilidade e especificidade em 4 semanas foram de 66,2% (IC 95%: 54,0 a 77,0) e 83,1% (IC 95%: 79,4 a 86,3, respectivamente).

Em análises conduzidas em mulheres com dados disponíveis, mulheres que não desenvolveram PE apresentaram um menor aumento da mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF (variação: 1,45 [IQR: -0,12 a 9,41] após duas semanas [n=610] e variação: 2,39 [IQR: 0,04 a 12,49] após 3 semanas [n= 518]). Em contraste, em mulheres que desenvolveram PE, a diferença na mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF foi significativamente maior: variação de 31,22 (IQR: 6,48 a 62,36; $p<0,001$) após duas semanas (n=42) e variação de 48,97 (IQR: 25,01 a 69,67; $p<0,001$) após 3 semanas (n=10).

Para mulheres que tiveram coeficiente sFlt-1:PIGF de ≤ 38 na primeira visita e não desenvolveram PE, a variação da mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF foi de 1,12 (IQR: -0,11 a 6,94) após a segunda semana (n= 532) e 2,10 (IQR: 0,05 a 10,48) após 3 semanas (n= 472). Em comparação, as mulheres que desenvolveram PE apresentaram maior aumento na mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF: variação de 20,30 (IQR: 6,48 a 46,21, $p<0,001$) após duas semanas (n= 18) e variação de 34,95 (IQR: 9,26 a 68,93) após 3 semanas (n= 5; tamanho amostral muito baixo para análises estatísticas).

Adicionalmente, para mulheres com coeficiente sFlt-1:PIGF maior que 38 e menor que 85 na primeira visita e que não desenvolveram PE, foi visto um aumento da variação da mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF em 19,77 (IQR: 2,16 a 43,84) após 2 semanas (n=47) e 23,84 (IQR: -2,77 a 74,56; n= 25) após 3 semanas. Em contraste, nas mulheres que desenvolveram PE e apresentaram coeficiente sFlt-1:PIGF de >38 e <85 na primeira visita, foi visto um aumento no valor da variação da mediana em 35,80 (IQR: 22,87 a 65,54; $p=0,082$) após duas semanas (n=

13) e em 45,81 (IQR: 33,75 a 57,86) (n = 2; tamanho da amostra muito pequeno para análise estatística) após 3 semanas. A tendência para maior diferença no coeficiente sFlt-1:PIGF, nas visitas dentre as mulheres que desenvolveram e não desenvolveram PE, foi menos pronunciada nesse subgrupo (> 38 e < 85 na primeira visita), quando comparado ao valor encontrado em mulheres com coeficiente inicial ≤ 38 .

A diferença na variação da mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF de mulheres que após duas semanas não desenvolveram PE ou EA fetal foi de 1,40 (IQR: -0,11 a 8,04; n=569). Em comparação, mulheres que desenvolveram PE ou EA fetal após a segunda semana apresentaram maior variação da mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF de 21,22 (IQR: 1,20 a 49,81; p<0,001) (n=75). O aumento da variação da mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF com suspeita de PE após 3 semanas que não haviam desenvolvido PE ou EA fetal foi de 2,30 (IQR: 0,01 a 11,79; n=494). Para mulheres que desenvolveram PE ou EA fetal, o aumento na variação da mediana do coeficiente após 3 semanas foi de 34,95 (IQR: 4,94 a 74,56; p<0,001) (n=29). Após 2 e 3 semanas, foi observado maior aumento na mediana do coeficiente em mulheres que desenvolveram PE ou EA fetal e tiveram taxas de ≤ 38 na primeira visita *versus* mulheres que não desenvolveram PE ou EA fetal.

Em conclusão, essa análise *post hoc* corroborou com o uso do coeficiente de sFlt-1:PIGF para predição de PE em mulheres com suspeita clínica de PE. Em mulheres com coeficiente sFlt-1:PIGF ≤ 38 , PE pode ser descartada em até 4 semanas, com valores preditivos negativos $\geq 94\%$. A realização de outros testes em 2 ou 3 semanas após o teste inicial aumentou o risco de estratificação da PE em mulheres com suspeita de PE, podendo, dessa forma, aumentar a confiança na tomada de decisão pelos profissionais da saúde.

Sabrià, 2017

Sabrià *et al.*, 2017 (63), conduziram um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de avaliar a validade externa da performance do coeficiente sFlt-1:PIGF, com valor de corte igual a 38, na predição de PE com início precoce que requisitou a realização do parto⁵.

⁵ Segundo a *Spanish Society of Obstetrics and Gynecology*, deve-se realizar o parto em caso de PE leve no final da gestação, PE grave após 34 semanas de gestação, suspeita de desconforto no feto, hipertensão resistente ao tratamento medicamentoso, trombocitopenia/oligúria/piora da função hepática progressivas, sintomas prodrômicos de convulsão eclâptica, complicações maternas graves (hemorragia cerebral, edema pulmonar, ruptura da placenta, ruptura hepática, coagulopatia).

O estudo foi realizado com mulheres gestantes admitidas no departamento de emergência obstétrica, ou em ambulatório obstétrico de alto risco, que apresentaram sinais e/ou sintomas de PE potencial, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016. Os critérios de inclusão consistiram em pressão sanguínea elevada, proteinúria, Doppler de artéria uterina anormal, cefaleia sem resposta a analgésicos, sintomas visuais (visão embaçada ou luzes piscando), e/ou edema grave afetando as mãos, face ou pés, idade gestacional no momento do parto entre 24 semanas e 36 semanas e seis dias. Foi avaliada a gravidade da PE considerando a necessidade de realização do parto devido à PE.

Foram incluídas 195 gestantes na análise. A incidência de partos devido à PE ou síndrome HELLP foi de 33,3% (65/195). Os resultados em comparação com o estudo PROGNOSIS estão dispostos na Tabela 12.

Foi confirmado que o coeficiente sFlt-1:PIGF ≤ 38 para excluir a necessidade de realização do parto devido à PE, na semana subsequente, apresentou um valor preditivo negativo de 99,1% (IC 95%: 96,8 a 100) (99,3% no estudo PROGNOSIS (20)), mesmo com uma prevalência alta de realização de partos devido à PE em uma semana (17,9% *versus* 2,7% no estudo PROGNOSIS (20)).

Nenhuma das 76 gestantes com primeira determinação do coeficiente sFlt-1:PIGF ≤ 38 entre as semanas 24 e 34 foram submetidas ao término da gestação devido à PE. Da semana 34 a semana 37, o valor preditivo negativo para a predição de término da gestação devido à PE nas semanas subsequentes diminuiu para 97,0% (32/33).

Por outro lado, devido a prevalência elevada de PE que levou à realização do parto dentro de quatro semanas (25,6% *versus* 12,9% no estudo PROGNOSIS (20)), o valor preditivo positivo para a predição deste desfecho foi de 57,0% *versus* 36,7% no estudo PROGNOSIS (20), para valores do coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 . Por sua vez, o valor preditivo positivo para a predição de término da gestação dentro de quatro semanas foi análogo entre os estudos (3,8 [IC 95%: 2,9 a 5,1] *versus* 3,9% [IC 95%: 3,0 a 5,1] no estudo PROGNOSIS (20)).

Tabela 12. Comparação com o estudo PROGNOSIS para a exclusão de pré-eclâmpsia dentro de uma semana e para a determinação de pré-eclâmpsia dentro de quatro semanas. Adaptado de Sabrià, 2017 (63).

Estudo	N	PE, % (n)	S, %	E, %	Valor Preditivo, %	Razão de Verossimilhança (IC 95%)
Coeficiente sFlt-1:PIGF <38 dentro de uma semana						
PROGNOSIS (20)	550	2,7 (15)	80,0	78,3	99,3 [†]	0,26 (0,09–0,70) [‡]
Sabri <i>et al.</i>, 2017 (63)	195	17,9 (35)	97,1	67,5	99,1 [†]	0,04 (0,01–0,29) [‡]
Coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 dentro de quatro semanas						
PROGNOSIS (20)	550	12,9 (71)	66,2	83,1	36,7 ¶	3,9 (3,0–5,1)
Sabri <i>et al.</i>, 2017 (63)	195	25,6 (50)	98,0	74,5	57,0 ¶	3,8 (2,9–5,1)

‡Razão de verossimilhança negativa; † Valor preditivo negativo; Razão de verossimilhança positiva; ¶ Valor preditivo positivo. N: número de pacientes; IC: intervalo de confiança; PE: pré-eclâmpsia; S: sensibilidade; E: especificidade; sFlt-1: tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Os autores concluíram que, entre as 24 e 34 semanas de gestação, nenhuma determinação subsequente foi necessária para excluir completamente a PE de início precoce quando a primeira determinação do coeficiente sFlt-1:PIGF foi ≤ 38 , em gestações únicas com sinais ou sintomas dessa síndrome.

Klein, 2016

Klein *et al.*, 2016 (44), desenvolveram um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, não-intervencional com o objetivo de avaliar a influência do coeficiente sFlt-1:PIGF na tomada de decisão dos médicos em gestantes com sinais e sintomas de PE na prática clínica de rotina, como necessidade de hospitalização.

Foram consideradas elegíveis pacientes gestantes com idade ≥ 18 anos e com $> 24 + 0$ semanas gestacionais até o parto, com suspeita⁶ de PE, sem possibilidade de serem diagnosticadas com PE ou distúrbios hipertensivos gestacionais segundo os critérios diagnósticos para PE⁷. Os critérios de exclusão foram definidos como o diagnóstico de PE, eclâmpsia ou síndrome HELLP, além de proteinúria $\geq 2+$ por exame de urina, que estejam recebendo tratamento anti-hipertensivo. Também foram excluídas mulheres cujos níveis de sFlt-1 e/ou PlGF tenham sido previamente avaliados na gravidez atual, ou que tenham recebido produto medicinal em investigação dentro do período de 3 meses. Durante o desenvolvimento deste estudo, os investigadores possuíam ciência de que se o coeficiente sFlt-1:PlGF registrasse resultado ≥ 85 , apresentava utilidade na confirmação do diagnóstico de PE.

As decisões clínicas de manejo das gestantes com sinais e sintomas de PE foram definidas antes do resultado do teste com base nos dados clínicos disponíveis para cada paciente e gravadas em um dispositivo eletrônico pelo investigador. Após o resultado do teste sFlt-1:PlGF, essas condutas foram revisadas e, se necessário, alteradas de acordo com o coeficiente da paciente.

O desfecho primário foi definido como a diferença entre as proporções das decisões apropriadas para hospitalização/não-hospitalização em gestantes suspeitas de PE após serem informados do resultado do coeficiente sFlt-1:PlGF *versus* a proporção de decisões apropriadas antes da disponibilização dessa informação. Os objetivos secundários do estudo foram considerados exploratórios, sendo definidos como indução do parto, indução de maturação pulmonar fetal e variação na intensidade de monitoramento da paciente dentro de 1 semana. Realizou-se também uma análise exploratória da relação entre os desfechos maternos e fetais relacionados à PE com o resultado do coeficiente sFlt-1:PlGF.

Um total de 209 gestantes foram recrutadas; dos quais 192 foram incluídas na população de análise completa e 118 foram incluídas na população por protocolo (PP). Em 98 (83,1%) pacientes, não foram realizadas alterações na decisão inicial a partir do resultado do coeficiente sFlt-1:PlGF. Foram registradas 20 (16,9%) alterações à respeito da necessidade de hospitalização das pacientes. A alteração da decisão da conduta de 'hospitalização' para 'não-

⁶ Presença de um dos seguintes sintomas: novo início de pressão arterial elevada, novo início de hipertensão, agravamento de hipertensão pré-existente, novo início de proteína na urina, novo início de proteinúria, agravamento da proteinúria pré-existente ou outro motivo para suspeita clínica de PE.

⁷ Definida como a ocorrência concomitante de proteinúria $\geq 2+$ no exame de urina e pressão sanguínea elevada (≥ 140 mmHg de pressão sistólica e / ou ≥ 90 mmHg de pressão diastólica, reproduzível em duas ocasiões).

hospitalização' foi observada em 13 (11,0%) gestantes, onde duas desenvolveram PE posteriormente. Em sete (5,9%) gestantes, a decisão de conduta foi alterada para 'hospitalização', no qual quatro desenvolveram PE posteriormente. Quatro das sete gestantes, cuja conduta foi alterada para 'hospitalização', apresentaram coeficiente sFlt-1:PIGF maior que 85, sendo que duas desenvolveram PE e as outras duas não (Figura 11).

Todas as alterações nas decisões de hospitalização foram consideradas apropriadas pelos investigadores que estavam cegados para o coeficiente sFlt-1:PIGF. As análises estatísticas utilizadas confirmaram que todas as alterações de conduta foram significativas ($p < 0,0001$) para a análise do desfecho primário. A alteração da decisão de 'hospitalização' para 'não-hospitalização' também foi significativa ($p < 0,0002$), assim como a alteração de 'não-hospitalização' para 'hospitalização' ($p = 0,0156$) (Figura 11).

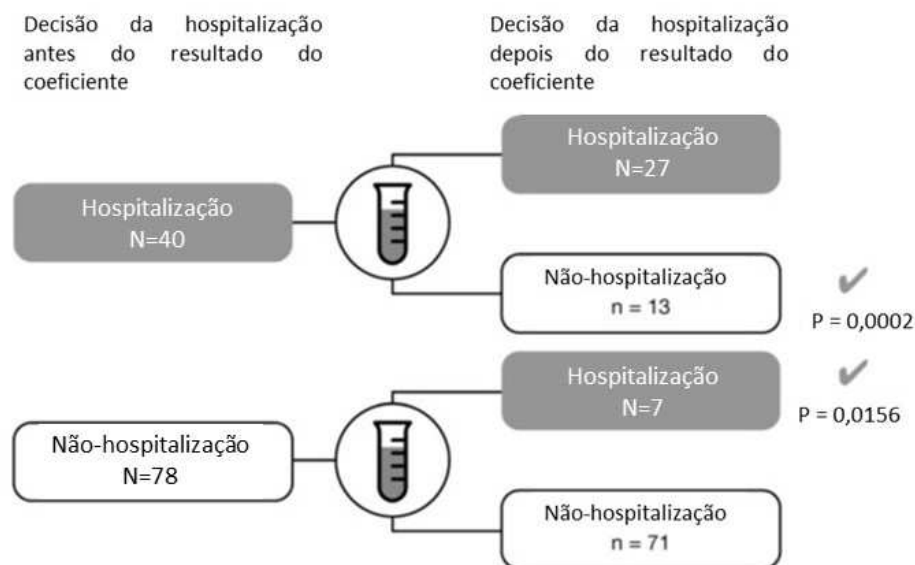


Figura 11. Decisões do desfecho primário das alterações de hospitalização baseadas no resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF (população por protocolo, n =118). Klein, 2016. (44).

A mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF foi de 11,8 quando a alteração registrada foi de 'hospitalização' para 'não-hospitalização', e a mediana da idade gestacional foi de 34 semanas (variação: 27+2 a 38+5 semanas) no momento da aplicação do teste. A mediana da idade gestacional no momento do parto foi de 3 semanas + 5 dias após mediana da idade gestacional no momento da decisão. A mediana do coeficiente sFlt-1:PIGF foi de 92,6 quando a alteração foi de 'não-hospitalização' para 'hospitalização'. Uma diferença de 3 semanas + 2 dias foi

registrada entre a mediana da idade gestacional no momento da decisão e a mediana da idade gestacional no momento do parto (35+6 semanas [variação: 32+0 a 39+6 semanas]).

Considerando os desfechos exploratórios, a decisão médica para a indução do parto não foi alterada em 98,2% das gestantes (114/116) após o resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF. Foram observadas apenas duas alterações na decisão para a realização a indução do parto após a interpretação do teste. As alterações na tomada de decisão foram consideradas apropriadas pelos investigadores do estudo. Adicionalmente, foram registradas nove alterações nas decisões a respeito do manejo da maturação pulmonar fetal: em sete gestantes, o coeficiente sFlt-1:PIGF influenciou o médico a induzir a maturação pulmonar do feto; e, em duas gestantes, a decisão foi revista para a não realização da indução. Por sua vez, a intensidade de monitoramento das pacientes foi alterada em oito gestantes após o resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF (Figura 12).

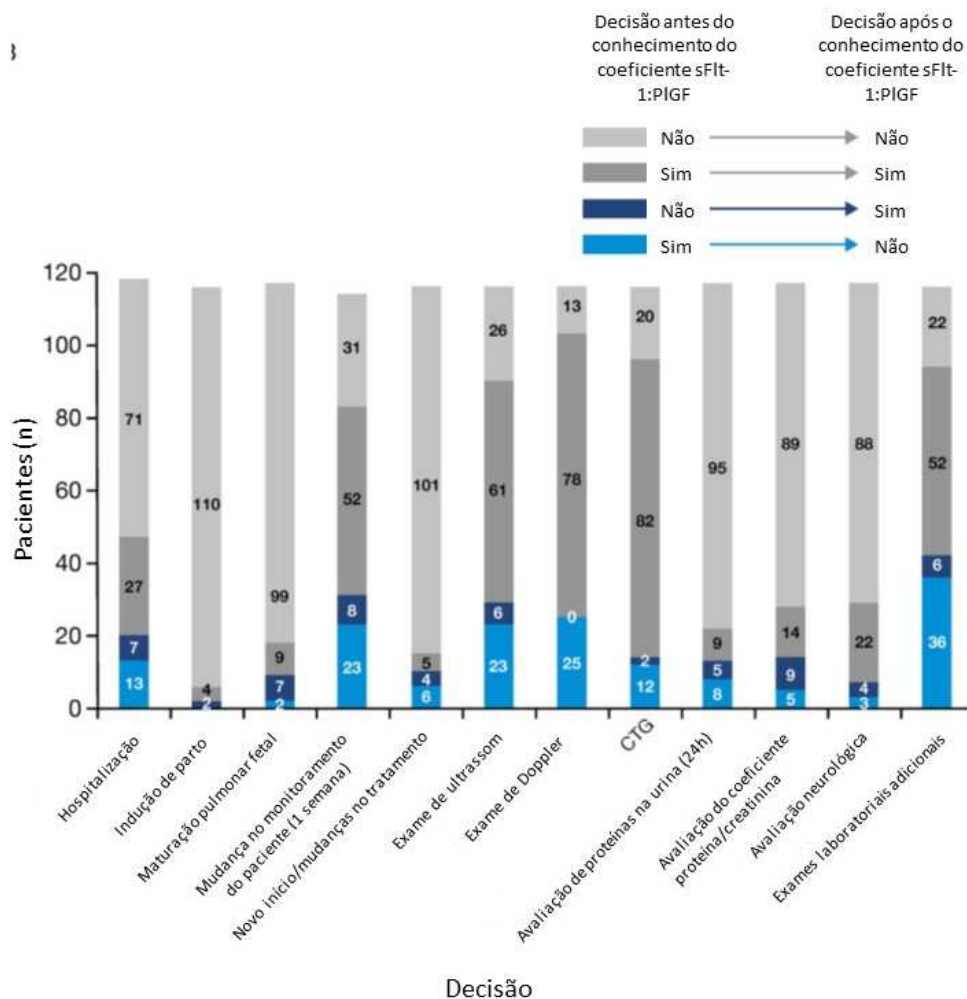


Figura 12. Resumo de todas os desfechos de decisões antes e depois do conhecimento do resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF. Todas as alterações foram consideradas apropriadas pelos investigadores (população por protocolo, n =118). Klein, 2016 (44).

As taxas de hospitalização pretendidas antes do coeficiente sFlt-1:PIGF aumentaram em 9,5% após o conhecimento do mesmo, em mulheres com o resultado ≥ 85 . As taxas de hospitalização pretendidas diminuiriam em 10,7% após o conhecimento do coeficiente sFlt-1:PIGF em mulheres com o resultado < 33 . A PE foi observada mais frequentemente em pacientes com o coeficiente sFlt-1:PIGF ≥ 85 (40,5%) comparado com o resultado entre 33 e < 85 (28,1%) e < 33 (9,8%).

Em relação ao perfil de segurança, não foram reportados incidentes ou dano indireto associado com o uso do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF na prática clínica de rotina, em pacientes com suspeita de PE.

Os autores concluíram que o uso do coeficiente sFlt-1:PIGF influenciou na tomada de decisão clínica em relação à hospitalização adequada em uma proporção considerável de mulheres com suspeita de PE. Neste estudo foi possível observar o impacto de biomarcadores angiogênicos na tomada de decisão na prática clínica de rotina.

ESTUDOS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Figueira, 2018

Figueira *et al.*, 2018 (38), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto econômico da inclusão do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF na prática clínica de dois hospitais brasileiros (Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch, com perspectiva pública e Hospital Israelita Albert Einstein, com perspectiva privada), voltados à gestantes com suspeita de PE.

O modelo econômico foi adaptado com base em uma árvore de decisão que comparou os custos totais de uma coorte de 1.000 mulheres em dois cenários: um cenário sem o teste do coeficiente sFlt-1:PIGF, no qual as decisões clínicas eram baseadas apenas em procedimentos diagnósticos atualmente disponíveis, e um cenário com o teste, no qual o mesmo é usado adicionalmente aos procedimentos de diagnóstico atualmente disponíveis. As informações sobre os custos associados ao diagnóstico, predição e manejo da PE foram derivadas do banco de dados de custos de um hospital com perspectiva pública e de um hospital com perspectiva privada. As probabilidades utilizadas na árvore de decisão foram derivadas do estudo PROGNOSIS (20).

Para a elaboração do estudo, o modelo simulou a progressão de uma mulher por meio de um fluxo de tratamento que é determinado pela avaliação do risco de desenvolver PE e consequente decisão de hospitalizar ou gerenciar a gravidez em ambiente ambulatorial. As mulheres foram classificadas em três variações de resultados do teste, com o risco de PE e a probabilidade de hospitalização considerados positivamente correlacionados com o valor do coeficiente, conforme observado no estudo PROGNOSIS (20): resultados com coeficiente <38 (valor preditivo negativo de 99,3%; coeficientes de 38 a 85; e coeficientes > 85 (derivado de

um estudo multicêntrico de caso-controle (67) e de um consenso de 2015 que determinou que o coeficiente >85 indica que a PE é altamente provável (20)).

O desfecho principal do modelo foi o custo por paciente por episódio de atendimento (da primeira suspeita de PE ao nascimento). A cotação foi em reais (dezembro de 2016).

O modelo econômico inclui uma opção para uma nova realização do teste em duas semanas após o teste inicial, caso o mesmo tenha sido negativo (razão <38) e a mulher não tenha sido hospitalizada neste momento. A análise incluiu os custos *out-of-pocket* do teste (R\$347,30), tanto para o cenário público quanto para o privado, os custos de tratamento associados à hospitalização, consultas ambulatoriais, medicação anti-hipertensiva, exames regulares, o custo para prevenir complicações e o custo do tratamento de complicações.

Os resultados demonstraram uma economia global de custos com a adição do teste, em ambos cenários. As informações adicionais fornecidas pelo teste possivelmente irão resultar em decisões de manejo para mulheres com suspeita de PE melhor correlacionadas com os desfechos de PE do que os procedimentos diagnósticos atualmente disponíveis. O principal fator responsável pela economia de custos nos cenários público e privado foi a redução nos custos de hospitalização. A redução de custos estimada, considerando o hospital público, foi de R\$ 185,06 por paciente e, considerando o hospital privado, de R\$ 635,84 por paciente (Tabela 13).

Tabela 13. Análise de custo da inclusão do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF com base na coorte de 1.000 pacientes de dois hospitais (um público e outro privado). Figueira, 2018 (38).

	Perspectiva pública			Perspectiva privada		
	Custos no cenário sem o teste	Custos no cenário com o teste	Diferença	Custos no cenário sem o teste	Custos no cenário com o teste	Diferença
Consulta inicial	R\$ 236.010	R\$ 236.010	R\$ 0	R\$ 871.270	R\$ 871.270	R\$ 0
Teste	–	R\$ 347.300	R\$ 347.300	–	R\$ 347.300	R\$ 347.300
Reteste	–	R\$ 202.885	R\$ 202.885	–	R\$ 202.885	R\$ 202.885
Custos de manejo antes da PE (para pacientes que desenvolvem)	R\$ 752.914	R\$ 807.966	R\$ 55.053	R\$ 1.427.580	R\$ 1.501.154	R\$ 73.573

		Perspectiva pública			Perspectiva privada		
		Custos no cenário sem o teste	Custos no cenário com o teste	Diferença	Custos no cenário sem o teste	Custos no cenário com o teste	Diferença
PE)							
Baixo risco		R\$ 231.886	R\$ 305.339	R\$ 73.452	R\$ 493.214	R\$ 649.444	R\$ 156.231
Alto risco		R\$ 521.027	R\$ 502.627	-R\$ 18.400	R\$ 934.367	R\$ 851.710	-R\$ 82.657
Custos de manejo da PE		R\$ 1.175.706	R\$ 1.161.648	-R\$ 14.058	R\$ 1.938.047	R\$ 1.914.875	-R\$ 23.173
Custos de manejo para pacientes PE		R\$ 5.467.737	R\$ 4.696.533	-R\$ 771.204	R\$ 10.885.721	R\$ 9.662.188	-R\$ 1.223.533
Baixo risco		R\$ 2.754.783	R\$ 3.497.699	R\$ 742.917	R\$ 5.859.319	R\$ 7.439.476	R\$ 1.580.156
Alto risco		R\$ 2.712.954	R\$ 1.198.833	R\$ 1.514.121	R\$ 5.026.401	R\$ 2.222.712	-R\$ 2.803.689
Uso de corticoides		R\$ 11.376	R\$ 6.339	-R\$ 5.037	R\$ 29.131	R\$ 16.234	-R\$ 12.898
Total		R\$7.643.742	R\$ 7.458.682	-R\$185.060	R\$ 15.151.750	R\$ 14.515.905	-R\$ 635.844

PE: pré-eclâmpsia; sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

A análise de sensibilidade demonstrou que, considerando uma variação em $\pm 10\%$ dos custos da hospitalização, os testes do coeficiente sFlt-1:PIGF e de rotina para pacientes hospitalizados resultaram em maiores diferenças na economia de custos em ambos cenários público e privado (Figura 13). Além disso, as análises que assumiram que nenhum teste fosse feito após duas semanas e que a taxa de hospitalização de mulheres com um coeficiente <38 aumentou de 1,7% para 3,4% resultaram em diferenças na economia custos em ambos cenários. Tais diferenças observadas no cenário com o teste foram influenciadas pela magnitude da economia por meio dos custos de hospitalização, comparado ao cenário base. Adicionalmente, uma análise exploratória que aumentou a taxa de hospitalização no cenário sem teste de 36% para 46% também resultou em economia de custos (Tabela 14).

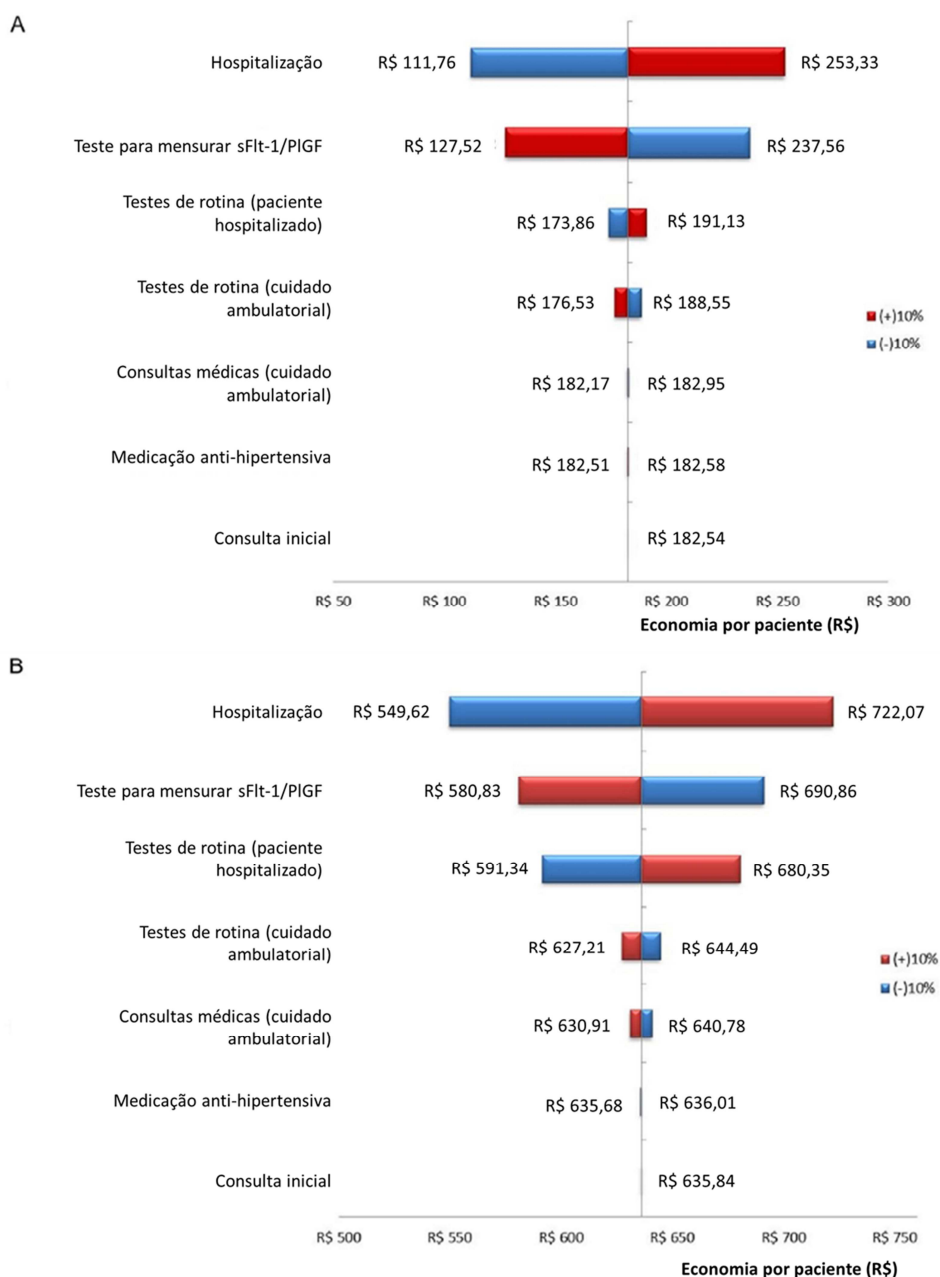


Figura 13. Análise de sensibilidade variando os custos para o hospital público (A) e para o privado (B). Figueira, 2018 (38).

sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Tabela 14. Análise de sensibilidade alterando as taxas de hospitalização e os cenários sem o teste. Figueira, 2018 (38).

	Economia por paciente	
	Hospital público	Hospital privado
Cenário base	R\$ 185,06	R\$ 635,84
Sem reteste após duas semanas	R\$ 661,00	R\$ 1.287,26
Aumento na taxa de hospitalização de mulheres com coeficiente <38 de 1,7% para 3,4%	R\$ 104,71	R\$ 507,04
Aumento da taxa de hospitalização no cenário sem o teste de 36% para 46%	R\$ 669,19	R\$ 1.397,02

PE: pré-eclâmpsia; sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

Os autores concluíram que o uso do teste sFlt-1/PIGF tem o potencial de melhorar a tomada de decisão clínica e a alocação de recursos escassos, ao reduzir a hospitalização desnecessária de mulheres em baixo risco de desenvolverem PE, e assegurar que as mulheres com alto risco da doença sejam identificadas e o respectivo manejo seja realizado apropriadamente.

Schlembach, 2018

Schlembach *et al.*, 2018 (64), conduziram um estudo de custo-efetividade com o objetivo de avaliar o impacto econômico do coeficiente sFlt-1/PIGF para a predição de PE a curto prazo na Alemanha. A metodologia da análise de custo-efetividade adotada pelos autores do estudo foi baseada em um modelo britânico. Posteriormente, o modelo foi adaptado para a perspectiva do comprador alemão, com a finalidade de quantificar os custos do manejo da suspeita de PE e da síndrome HELLP em gestantes alemãs.

Os dados coletados para a realização do estudo econômico foram obtidos a partir do estudo PROGNOSIS (20). Foi realizada, também, uma simulação da progressão de uma gestante durante o manejo determinado pelo risco avaliado de desenvolvimento da PE e suas decisões subsequentes: hospitalização e manejo da condição em ambulatório com foco na cura da PE. Afim de determinar os custos incrementais nos cenários com ou sem o teste, foi necessária

uma comparação com o custo de manejo da doença esperado, em todas as mulheres alemãs que cumpriram os critérios de inclusão do estudo PROGNOSIS, descritos anteriormente.

Os cenários de tratamento dos pacientes do modelo do estudo foram alinhados com o guidelines alemães, como os disponíveis em maternidades, intitulados *Mutterschutzrichtlinien*. Sendo assim, quatro diferentes níveis de intensidade do manejo de doenças hipertensivas em gestantes foram adotados na elaboração desse modelo econômico: (1) manejo ambulatorial com aferição regular da PA, determinação do peso corporal e avaliação da proteinúria; (2) manejo hospitalar de baixa intensidade, tendo, no máximo, um dia de internação; (3) manejo hospitalar de intensidade intermediária, com o período de internação dentro da média de tempo de residência (2 a 9 dias); e (4) gerenciamento hospitalar de alta intensidade, envolvendo um período de internação maior que o tempo médio de permanência (ou seja, ≥ 10 dias).

Foi utilizado a perspectiva do pagador alemão *German Diagnosis-Related Group* (DRG). O desfecho principal do modelo econômico foi o custo total por paciente.

No modelo adaptado ao sistema pagador alemão DRG, a introdução do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF com um o valor-limite de 38 poderia reduzir a proporção de mulheres hospitalizadas na Alemanha de 44,6 para 24,0%, resultando em um *cost-savings* esperado de €361 por paciente.

O teste da relação sFlt-1:PIGF pode reduzir o número de hospitalizações desnecessárias de mulheres com baixo risco de desenvolver PE, além de auxiliar na identificação daquelas com alto risco para assegurar o manejo apropriado. Mesmo dentro das restrições do sistema DRG na Alemanha, isso resultou em economias substanciais para as mulheres com suspeita PE.

Frusca, 2017

Frusca *et al.*, 2017 (65), conduziram um estudo com o objetivo de estimar o impacto econômico da introdução de um teste para mensurar sFlt-1:PIGF em adição à prática hospitalar padrão, para a predição de PE em mulheres com suspeita desta condição no sistema de saúde nacional italiano.

Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão que simulou a progressão de uma gestante com distúrbios hipertensivos gestacionais ao longo de um fluxo de tratamento que é determinado pela avaliação do risco de desenvolvimento da PE e consequente decisão de

hospitalização (alto risco) ou de manejo ambulatorial (moderado/baixo risco). O impacto financeiro líquido foi calculado como a diferença entre os custos diretos (hospitalar, ambulatorial e medicamentoso), associados ao diagnóstico e manejo de mulheres com sinais e sintomas suspeitos de PE, quando utilizando o coeficiente sFlt-1:PIGF (cenário alternativo) e a prática clínica atual (cenário base – sem o teste). Uma estimativa de impacto orçamentário em cinco anos foi realizada incluindo uma taxa de desconto de 3%. Foram utilizados dados do estudo PROGNOSIS. (20)

A introdução do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF, adicionalmente à prática clínica padrão, reduziu os custos de cuidado em 28% no primeiro ano *versus* apenas prática clínica padrão (de €117.924.952 para €84.764.875). A inclusão do teste como ferramenta para a detecção do risco de PE apresentou maior impacto na redução dos custos relacionados ao manejo de pacientes antes do início da PE. O teste foi capaz de reduzir 69,5% de hospitalizações desnecessárias antes do início da PE, permitindo melhor estratificação do risco e mudança no manejo de pacientes de alto para intermediário e baixo risco quando as pacientes não desenvolvem PE.

A economia de custos anual esperada é de €33,2 milhões, com base na coorte de 49.455 mulheres com sinais clínicos de PE. Ao longo de cinco anos, a economia de custos acumulada seria de € 159 milhões (taxa de desconto de 3%). De modo geral, a economia de custos líquida foi igual a € 671 por paciente.

Os principais custos evitados foram relacionados à hospitalização antes do início da PE (economia líquida de € 476 por paciente), uma vez que o teste auxilia no encaminhamento de pacientes para o cenário de manejo mais apropriado, segundo o nível do risco (redução de 69,5% das hospitalizações desnecessárias no manejo de pacientes com pré-PE). Considerando as complicações, um aumento nos recursos (€ 116 por paciente) é o resultado do aumento do número de pacientes em cenários de manejo de risco intermediário/baixo. Adicionalmente, assumiu-se que o teste não possuiu efeito na frequência e duração de EAs, ou na admissão na UTI neonatal para partos prematuros.

Ao introduzir o teste, as pacientes que não desenvolvem PE registram menos custos de cuidado (economia de € 220 por paciente), principalmente devido à mudança no manejo clínico de alto risco para a intermediária/baixa. Adicionalmente, o uso do teste sFlt-1:PIGF durante o manejo de PE permite menor quantidade de hospitalizações repetidas por mulheres falso positivas (economia de custo de € 167 por paciente). O aumento do custo em comparação com a prática padrão é o custo da administração do teste sFlt-1:PIGF e repetição

do mesmo que, em média, é igual a € 78,54, considerando € 50,12 para cada administração do teste, dos quais 81,36% das pacientes estão sujeitos à repetição do teste sFlt-1:PIGF.

Os autores concluíram que a introdução do teste sFlt-1:PIGF na prática clínica pré-natal, adicionalmente à prática padrão, pode ser útil na prevenção do excesso de diagnóstico e de tratamento de mulheres com suspeita de PE, ao evitar hospitalizações desnecessárias em todos os níveis de risco. Ao mesmo tempo, o teste permite melhor identificação de mulheres com alto risco de PE, possibilitando o manejo apropriado destas pacientes e gerando economia de custos do sistema de saúde. As economias são geradas principalmente através da melhora na acurácia do diagnóstico e da redução de hospitalizações desnecessárias para as mulheres antes do início da PE.

Vatish, 2016

Vatish *et al.*, 2016 (66), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto econômico da introdução do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF na prática clínica, no Reino Unido.

Foi desenvolvido um modelo econômico visando estimar o valor incremental sob a perspectiva do pagador do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, gerado pelo teste do coeficiente sFlt:PIGF, comparado com os procedimentos diagnósticos atuais, na orientação do manejo de mulheres com suspeita de PE. O modelo econômico estimou os custos associados ao diagnóstico e tratamento da PE em mulheres entre 24 semanas e 36 semanas mais 6 dias de gestação, com manejo em cenário de alternativo (teste sFlt-1:PIGF utilizado em adição aos procedimentos diagnósticos atuais) ou em cenário “sem teste” (decisões clínicas baseadas apenas nos procedimentos diagnósticos atuais). As características do teste e o uso de recursos foram derivados do estudo PROGNOSIS. (20) O principal desfecho do modelo econômico foi o custo por paciente por episódio de atendimento (da primeira suspeita de PE ao nascimento).

Espera-se que a introdução do teste sFlt-1:PIGF possa reduzir de 36% para 16% o número de mulheres hospitalizadas na primeira apresentação, antes do desenvolvimento de PE. Na população do estudo PROGNOSIS (1.050 mulheres), tal resultado equivaleria a 213 menos mulheres hospitalizadas para manejar o risco de PE, possivelmente gerando uma economia de custos de € 344 por paciente (8,3%) (Tabela 15). Os custos adicionais do teste e da repetição do mesmo são compensados pela economia no custo da hospitalização. A economia de custos anual esperada para o sistema de saúde nacional do Reino Unido estaria na faixa de € 24

milhões anualmente, com base em uma coorte de 68.900 mulheres que se apresentam anualmente com distúrbios hipertensivos, incluindo suspeita de PE.

Tabela 15. Resultados da análise de custos para a introdução do teste de coeficiente sFlt-1:PIGF. Custos totais são mostrados para a coorte de 1.050 mulheres do estudo PROGNOSIS. Vatish, 2016 (66).

	Custos do cenário "sem teste"	Custos do cenário "com teste"	Diferença
Consulta inicial	£445.673	£445.673	£0
Teste	-	£68.250	£68.250
Repetição do teste	-	£40.043	£40.043
Custos de manejo antes da PE (para pacientes que desenvolverem PE)			
	£399.103	£422.755	£23.652
Baixo	£25.629	£25.506 -£123	-£123
Intermediário	£77.169	£126.907	£49.738
Alto	£296.306	£270.343	-£25.963
Custos de manejo da PE	£616.337	£609.049	-£7.288
Custos de manejo para pacientes sem PE	£2.811.942	£2.326.603	-£485.340
Baixo	£304.432	£351.135	£46.703
Intermediário	£916.656	£ 1.273.271	£356.616
Alto	£1.590.855	£702.196	-£888.658
Uso de corticosteroides	£2.737	£2.237	-£500
Custos de repetição do atendimento hospitalar não planejado	£69.591	£69.591	£0
Total de custos por coorte	£4.345.382	£3.984.200	-£361.182
Total de custos por paciente	£4.138	£3.794	£344

PE: pré-eclâmpsia; sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

A expectativa geral do valor positivo do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF em termos de redução de custos é robusta para variações plausíveis nos principais parâmetros. O principal efeito da informação do teste é a redução da hospitalização, principal fator que impulsiona a economia de custos. A redução da média da duração da estadia possui o efeito de reduzir o valor do teste de £ 344 para entre £ 265 e £ 281 (Tabela 16). Da mesma forma, o aumento da proporção de mulheres admitidas no hospital também possui o efeito de reduzir as economias de custos esperadas. Com a exceção do cenário no qual as taxas de admissão aumentam em 10% para mulheres com coeficiente sFlt-1:PIGF <38, todos os cenários permanecem com a economia de custos. Adicionalmente, a remoção da opção de repetição do teste do coeficiente sFlt-1:PIGF aumenta a economia de custos esperada de £ 344 para £ 382.

Tabela 16. Resultados da análise dos cenários. Vatish, 2016 (66).

Análise do cenário – Duração da estadia	Cenário “sem teste”	Cenário “com teste”	Diferença	Diferença por paciente
Cenário base	£4.345.382	£3.984.200	-£361.182	£344
Cenário A (metade)	£4.024.584	£3.729.431	-£295.153	-£281
Cenário B (1,6 dias)	£3.865.839	£3.587.989	-£277.849	-£265

Análise do cenário – Número de admissões	% de admissão no hospital com teste positivo e coeficiente >85	% de admissão no hospital com teste positivo e coeficiente de 38- 85	% de admissão no hospital com teste negativo e coeficiente <38	Diferença por paciente
Cenário base	64,75%	55,36%	1,71%	-£344
Aumento de admissões em 10% (proporcionalmente)	71,23%	60,90%	1,88%	-£290
Aumento de admissões em 20% (proporcionalmente)	77,70%	66,43%	2,05%	-£235
Aumento das admissões de pacientes com coeficiente < 38 por 5 pontos percentuais	64,75%	55,36%	6,71%	-£139

Análise do cenário – Duração da estadia	Cenário “sem teste”	Cenário “com teste”	Diferença	Diferença por paciente
Aumento das admissões de pacientes com coeficiente < 38 por 10 pontos percentuais	64,75%	55,36%	11,71%	£56
Análise do cenário – Opção de repetição do teste	Cenário “sem teste”	Cenário “com teste”		
Cenário base	£4.138	£3.794		£344
Opção de repetição do teste excluída	£4.138	£3.756		£382

sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PlGF: fator de crescimento placentário.

Os autores concluíram que o teste do coeficiente sFlt-1:PlGF tem o potencial de melhorar a tomada de decisão clínica, reduzindo hospitalizações desnecessárias para mulheres com baixo risco de desenvolvimento de PE, e garantindo que mulheres com maior risco sejam identificadas e manejadas de forma apropriada.

3.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Valor preditivo/acurácia do coeficiente sFlt-1:PIGF	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Pressão sanguínea sistólica e diastólica	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Necessidade de hospitalização	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Suporte na decisão clínica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Status da PE	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Parâmetros laboratoriais	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Nascimento com idade gestacional < 34 semanas	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Dados do recém-nascido	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Dados do parto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

PE: pré-eclâmpsia; sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PIGF: fator de crescimento placentário.

3.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 18. Resumo das principais características dos estudos incluídos.

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
País onde foi realizado	Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Chile, Espanha, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Reino Unido e Suécia.	Idem Zeisler <i>et al.</i> , 2016. (20)	Idem Zeisler <i>et al.</i> , 2016. (20)	Espanha.	Alemanha e Áustria.
Desenho	Estudo observacional prospectivo e multicêntrico.	Análise secundária do estudo PROGNOSIS.	Análise <i>post hoc</i> do estudo PROGNOSIS.	Estudo de coorte retrospectivo.	Estudo prospectivo, não intervencional, aberto e multicêntrico.
População	Mulheres ≥ 18 em gravidez única (da 24ª semana e 0 dias à 36ª semana e seis dias de gestação na primeira visita) com suspeita clínica de PE, após 20 semanas de gestação.	Idem Zeisler <i>et al.</i> , 2016. (20)	Idem Zeisler <i>et al.</i> , 2016. (20)	Mulheres gestantes admitidas na emergência obstétrica ou em ambulatório obstétrico de alto risco, que apresentaram sinais e/ou sintomas de PE potencial.	Gestantes com idade ≥ 18 anos e com $> 24 + 0$ semanas gestacionais até o parto, com suspeita de PE, sem possibilidade de serem diagnosticadas com PE ou distúrbios hipertensivos gestacionais segundo os critérios diagnósticos de PE.
Intervenção e Comparadores	Coeficiente sFlt-1:PIGF.	Coeficiente sFlt-1:PIGF.	Coeficiente sFlt-1:PIGF.	Coeficiente sFlt-1:PIGF.	Coeficiente sFlt-1:PIGF
Desfechos	Primário: Valor do coeficiente sFlt-1:PIGF, na	Associações entre valores do coeficiente sFlt-1:PIGF	Associações entre valores do coeficiente sFlt-1:PIGF	Avaliação da gravidade da PE considerando a	Primário: diferença entre as proporções das decisões

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
	<p>1ª visita, para a predição de presença de PE/eclâmpsia/síndrome HELLP dentro uma e quatro semanas da 1ª visita.</p> <p>Secundários: Valor do coeficiente sFlt-1:PIGF na primeira visita para avaliar os desfechos de segurança relacionados à PE maternos e fetais dentro uma e quatro semanas da 1ª visita; sFlt-1, PIGF e coeficiente sFlt-1:PIGF ao longo do tempo; aumento do coeficiente sFlt-1:PIGF dentro de uma semana/entre visitas; pressão sanguínea sistólica e diastólica; proteinúria; <i>status</i> da PE; parâmetros laboratoriais e dados do parto, nascimento com idade gestacional < 34 semanas e dados do recém-nascido (peso, altura, escore Apgar).</p>	> 38 com o tempo até a realização do parto e nascimento prematuro.	com o desenvolvimento de PE em 2, 3 e 4 semanas.	necessidade de realização do parto devido à PE.	<p>apropriadas para hospitalização/não-hospitalização em gestantes suspeitas de PE após serem informados do resultado do coeficiente sFlt-1:PIGF vs. a proporção de decisões apropriadas antes da disponibilização desta informação.</p> <p>Secundários/Exploratórios: indução do parto, indução de maturação pulmonar fetal e variação na intensidade de monitoramento da paciente dentro de 1 semana.</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> 1.273 mulheres suspeitas de PE foram recrutadas. Foram incluídas 1.050 participantes elegíveis (n=500 na coorte de desenvolvimento e n= 550 na coorte de validação) em 30 locais. A incidência de PE, síndrome HELLP ou ambos foi de 20,2% na coorte de desenvolvimento e de 17,8% na coorte de validação. <p>Acurácia</p> <p><u>Coorte de validação</u></p> <p><u>Mediana do coeficiente na 1ª visita para predição da PE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com PE/síndrome HELLP: coeficiente mediano de 87,8 dentro de 	<ul style="list-style-type: none"> 1.041 gestantes foram incluídas na análise de tempo até o parto e 848 na análise de nascimento prematuro. 199 desenvolveram PE (138 na fase inicial da gestação e 61 na fase tardia). <p><u>Análise de tempo até o parto:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 na 1ª visita foi associado com menor tempo até o parto (p<0,001 para ambos os grupos de mulheres com ou sem PE); Parto iminente: HR de 2,9 (IC 95%: 2,4 a 3,4; p<0,001) para mulheres sFlt-1:PIGF > 38 versus mulheres com sFlt-1:PIGF ≤ 38. O coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 foi associado a um menor 	<ul style="list-style-type: none"> De 550 mulheres na coorte de validação, 98 (18%) desenvolveram pré-eclâmpsia; 15 em 1 semana, 41 em 2 semanas, 60 em 3 semanas e 71 em 4 semanas; Valores abaixo de ≤ 38 na razão sFlt-1:PIGF puderam descartar PE em 2 ou 3 semanas com altos valores preditivos negativos (97,9% e 95,7%, respectivamente) em mulheres com suspeita de desenvolver PE antes de 37+0 semanas; PE também pode ser descartada com baixos coeficientes (≤ 38) por meio de um imunoensaio em 4 semanas com 94,3% de valores preditivos negativos. Além disso, os valores encontrados para sensibilidade e especificidade em 4 	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídas 195 gestantes na análise. A incidência de partos devido à PE ou síndrome HELLP foi de 33,3%. Valor preditivo negativo: 99,1% para sFlt-1:PIGF ≤ 38 referente à exclusão da necessidade do parto na semana seguinte. Valor preditivo negativo: 97,0% para sFlt-1:PIGF ≤ 38 referente a predição de término da gestação relacionado à PE, da semana 34 a 37. Valor preditivo positivo: 57,0% sFlt-1:PIGF > 38 referente à realização do parto dentro de quatro semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> 209 gestantes foram recrutadas (n=192 na população de análise completa e n=118 na população PP). <p><u>Alteração da decisão a partir do coeficiente sFlt-1:PIGF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Foram registradas 20 (16,9%) alterações à respeito da necessidade de hospitalização das pacientes. A alteração de 'hospitalização' para 'não-hospitalização' foi observada em 13 (11,0%) gestantes, onde duas desenvolveram PE posteriormente. Em sete (5,9%) gestantes, a decisão foi alterada para 'hospitalização', onde quatro desenvolveram PE posteriormente.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
	<p>uma semana e 59,4 dentro de quatro semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes que não desenvolveram tais condições: 8,0 dentro de uma semana e 6,3 dentro de quatro semanas. Valor preditivo negativo do limiar ≤ 38: 99,3% (IC 95%: 99,7 a 99,9). Valor preditivo positivo do limiar ≤ 38: 36,7% (IC 95%: 28,4 a 45,7). <p><u>Sensibilidade do limiar ≤ 38:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em 1 semana: 80,0 (51,9–95,7); Em 4 semanas: 66,2 (54,0–77,0). <p><u>Especificidade do limiar ≤ 38:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em 1 semana: 78,3 (74,6–81,7); Em 4 semanas: 83,1 	<p>tempo até o parto (mediana de 17 dias <i>versus</i> 51 dias do grupo sFlt-1:PIGF ≤ 38).</p> <ul style="list-style-type: none"> Forte correlação entre o coeficiente sFlt-1:PIGF na 1ª visita e a duração da gestação ($r=-0,60$), tanto com suspeita de PE de início precoce ($r=-0,61$) e tardio ($r=-0,39$). <p><u>Análise de parto prematuro:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aproximadamente 71,2% das gestantes com coeficiente sFlt-1:PIGF > 38 realizaram parto prematuro. Correlação entre coeficiente sFlt-1:PIGF e mulheres que não desenvolveram PE ($r=0,44$; $p<0,001$); Correlação entre coeficiente sFlt-1:PIGF e mulheres que desenvolveram PE 	<p>semanas foram de 66,2% (IC 95%: 54,0 a 77,0) e 83,1% (IC 95%: 79,4 a 86,3, respectivamente).</p>		<ul style="list-style-type: none"> Todas as alterações de conduta foram significativas ($p<0,0001$) para a análise do desfecho primário. - ‘hospitalização’ para ‘não-hospitalização’ ($p < 0,0002$); - ‘não-hospitalização’ para ‘hospitalização’ ($p = 0,0156$). <p><u>Desfechos exploratórios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em sete gestantes, o coeficiente sFlt-1:PIGF influenciou na decisão da indução da maturação pulmonar fetal; e, em duas gestantes, a decisão foi revista para a não realização da indução. A intensidade de monitoramento das pacientes foi alterada em oito gestantes após o resultado do coeficiente sFlt-

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
	(79,4–86,3). <u>Aumento do coeficiente sFlt-1:PIGF dentro de uma semana/entre visitas:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes que desenvolveram PE ou síndrome HELLP: coeficiente elevado dentro de uma semana (146,4) ou quatro semanas (104,8). Pacientes que não desenvolveram tais condições: 6,3 dentro de uma semana e 5,5 em quatro semanas. <u>Valor do coeficiente sFlt-1:PIGF na 1ª visita para avaliar os desfechos de segurança relacionados à PE maternos e fetais:</u> <ul style="list-style-type: none"> Paciente com coeficiente de 143,7 apresentou PE grave e hemorragia cerebral dentro de uma 	(r=0,46; p<0,001).			1:PIGF. <ul style="list-style-type: none"> Em duas pacientes a decisão de indução do parto foi alterada de “não” para “sim”. As taxas de hospitalização pretendidas antes do coeficiente sFlt-1:PIGF aumentaram em 9,5% após o conhecimento do mesmo, em mulheres com o resultado ≥ 85. As taxas de hospitalização pretendidas diminuiram em 10,7% após o conhecimento do coeficiente sFlt-1:PIGF em mulheres com o resultado < 33 .

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
	<p>semana;</p> <ul style="list-style-type: none"> Paciente com coeficiente 64,4 apresentou trombose cerebral dentro de quatro semanas. Um coeficiente sFlt-1:PIGF ≤ 38 foi preditor de ausência de EAs fetais. <ul style="list-style-type: none"> - Valor Preditivo Negativo: <ul style="list-style-type: none"> - Coorte de desenvolvimento: 99,5% (IC 95%: 98,1 a 99,9). - Coorte de validação: 99,3% (IC 95%: 97,9 a 99,9). Um coeficiente > 38 foi preditor para a presença desses desfechos em quatro semanas. <ul style="list-style-type: none"> - Valor Preditivo Positivo: <ul style="list-style-type: none"> - Coorte de 				

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
	desenvolvimento: 37,2% (IC 95%: 28,6 a 46,4). - Coorte de validação: 47,5% (IC 95%: 38,4 a 56,8).				
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> - Os dados foram validados com o imunoensaio Elecsys e o limiar para o coeficiente pode diferir dos demais ensaios que são utilizados. - Necessidade de estudos clínicos randomizados para estabelecer se o uso do coeficiente na prática clínica acarretaria na diminuição de hospitalizações desnecessárias e de custos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os dados foram validados com o imunoensaio Elecsys e o limiar para o coeficiente pode diferir dos demais ensaios que são utilizados. - Parto iatrogênico relacionado a PE não foi claramente definido; - As razões para o parto prematuro e localização, peso e área da placenta não foram devidamente registrados. - Não foram consideradas gestações com menos de 24 semanas ou múltiplas. - Gestantes com suspeita de PE apresenta maior probabilidade de parto iatrogênico do que a 	<ul style="list-style-type: none"> - Os dados foram validados com o imunoensaio Elecsys e o limiar para o coeficiente pode diferir dos demais ensaios que são utilizados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diferença entre limiares do coeficiente sFlt-1:PIGFem relação aos outros ensaios; - Número reduzido de partos devido à PE de início precoce/síndrome HELLP antes da semana 34; - Número reduzido de pacientes com PE de início tardio. 	<ul style="list-style-type: none"> — Grande número de mulheres excluídas devido ao atraso na comunicação da decisão clínica após o conhecimento do resultado do coeficiente. — Os dados foram validados com o imunoensaio Elecsys com limiar de 85 e pode diferir dos demais ensaios que são utilizados. <p>Os centros tinham familiaridade com o coeficiente analisado.</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data	PROGNOSIS/Zeisler 2016 (20)	Zeisler 2016b (62)	Zeisler 2018 (11)	Sabrià 2017 (63)	Estudo PreOS (44)
população geral.					
Nível de evidência/Grau recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

sFlt-1: coeficiente tirosina quinase-1 solúvel; PlGF: fator de crescimento placentário; EAs: eventos adversos; HEELP: H – hemólise, EL – enzimas hepáticas elevada, LP – plaquetopenia; PE: pré-eclâmpsia; IC: intervalo de confiança;

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acurácia do teste de sFlt-1:PIGF na exclusão da pré-eclâmpsia em gestantes com suspeita de PE entre a 24ª semana e 36ª semana + 6 dias de gestação foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura.

As evidências científicas encontradas demonstraram uma alta acurácia do teste sFlt-1:PIGF no auxílio da exclusão da PE em até 4 semanas (VPN de 94,3%) (11). O uso desses fatores angiogênicos no manejo das pacientes com suspeita de PE possibilita melhorar o cuidado clínico e evitar hospitalizações desnecessárias, o que pode representar uma economia de recursos (45).

O teste da razão sFlt-1:PIGF foi aprovado pelo *Conformité Européenne In-Vitro Diagnostics* (CE-IVD) e recomendado para o auxílio na exclusão da PE pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e pelo *Society of Cardiology* (ESC) (56,57,59).

Dados da literatura têm demonstrado que em torno de 80% das pacientes com suspeita de PE, não desenvolvem PE na gestação (15). O manejo adequado dessas gestantes com o teste sFlt-1:PIGF tem o potencial de reduzir mais de 55% o número de hospitalizações (38).

A análise conduzida nesse parecer estimou um número potencial de gestantes elegíveis ao teste em torno de 28.383 em 2020. De acordo com esta análise, a incorporação do teste traria uma economia global de aproximadamente R\$ 6,5 milhões em 2020, e R\$ 139 milhões acumulados em 5 anos, em um cenário de adoção gradual do teste no SSS.

Vale ressaltar que os estudos incluídos nesta revisão sistemática da literatura apresentam qualidade da evidência moderada por serem estudos observacionais. Entretanto, existem limitações referentes à elaboração de estudos de maior nível de qualidade de evidência (ex.: ensaios clínicos randomizados) pelo fato da PE ser considerada uma doença rara, o que impossibilitaria o recrutamento de tamanho amostral adequado, além dos desfechos de interesse serem de difícil avaliação no ambiente controlado dos estudos clínicos, já que consideram valores preditivos da doença, resultados que necessitam de dados de mundo real. Nestes cenários em que a realização de estudos clínicos não é viável, evidências corroboram a realização de estudos observacionais. Além disso, por serem pacientes gestantes, a elaboração de ensaios clínicos randomizados é de difícil realização.

Desta forma, é solicitada a incorporação do teste sFlt-1:PIGF na predição de PE em mulheres grávidas entre as semanas gestacionais 24 e 36+6 dias.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moraes CA De, Baptiston DD, Siqueira PM. Distúrbio hipertensivo gestacional. 2012;149–58.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, Mccarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. 2018;24–43.
3. Jeyabalan A. Epidemiology of Preeclampsia: Impact of Obesity. *Nut Rev.* 2013;71(0 1):1–14.
4. World Health Organization. World health report 2005: make every mother and child count. World Health. Genebra: WHO Press; 2005. 219 p.
5. Preeclampsia Foundation. About Preeclampsia. 2010.
6. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One.* 2014;9(5):e97401.
7. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, et al. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *Rev Bras Ginecol Obs.* 2010;32(12):584–90.
8. Chaiworapongsa T. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Anal Chem.* 2015;25(4):368–79.
9. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Cardiology.* 2013;125(7):911–9.
10. Melo NR De. Manual de Gestação de Alto Risco. Febrasgo. 2011;1–220.
11. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstr m M, et al. The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
12. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-D llenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia - A review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:1–14.
13. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Pr -Eclâmpsia/Eclâmpsia: Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: UFRJ;
14. Ministério da Saúde. Brasil. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Manual Técnico de

Gestação de Alto Risco. 2012. 302 p.

15. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J, et al. Guidelines: Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: Summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ*. 2009;339(7721):626–8.
16. Roche. Pré-eclâmpsia ainda é a principal causa de morte materna no Brasil [Internet]. Available from: <https://www.roche.com.br/home/imprensa/2017/pre-eclampsia-ainda-e-a-principal-cao-de-morte-materna-no-brasil.html>
17. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1–7.
18. Dantas EMDM, Pereira FVM, Queiroz JW, Dantas DLDM, Monteiro GRG, Duggal P, et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:159.
19. Kale PL, Jose A, Costa L. Maternal Deaths in the City of Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2003. *J Heal Popul Nutr*. 2009;27(6):794–801.
20. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(5):273–4.
21. Neto CN, Souza ASR De, Amorim MMR. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. *Rev Bras Ginecol Obs Rio Janeiro*. 2010;32:459–68.
22. Adams T, Yeh C, Bennett-Kunzier N, Kinzler WL. Long-term maternal morbidity and mortality associated with ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):146–50.
23. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: A review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1815–22.
24. Postma IR, Bouma A, Ankersmit IF, Zeeman GG. Neurocognitive functioning following preeclampsia and eclampsia: A long-term follow-up study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):1–9.
25. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944–51.
26. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Br J*

Obstet Gynaecol. 2014;14–24.

27. Stern C, Trapp EM, Mautner E, Deutsch M, Lang U, Cervar-Zivkovic M. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. *Qual Life Res.* 2014;23(3):1019–26.
28. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Duvekot JJ, Steegers EA, et al. Poor Health-related Quality of Life After Severe Preeclampsia. *Obstet Anesth Dig.* 2012;32(3):175–6.
29. Zinchuk A V, Thomas RJ. Central Sleep Apnea: Diagnosis and Management. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine.* Elsevier; 2017. p. 1059–1075.e6.
30. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. Vol. 35, *Hypertension in Pregnancy.* 2016. p. 280–94.
31. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467–74.
32. Al-Jameil. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2013;6(1):1–7.
33. Powe C, Levine J, Karumanchi A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24).
34. Roche Diagnóstica Ltda. Material da Roche Diagnóstica.
35. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107.
36. Cavalli RDC, Sandrim VC, dos Santos JET, Duarte G. Preeclampsia prediction. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2009;31(1):1–4.
37. Gujral K, Nayar S. Prediction of Pre-eclampsia. *J Fetal Med.* 2016;3(2):55–61.
38. Figueira SF, Wolf C, D’Innocenzo M, de Carvalho JPV, Barbosa MG, Zlotnik E, et al. Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(December 2017):30–6.
39. FEBRASGO. Pré-eclâmpsia. 2017; Available from: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAMPSIA.pdf
40. Delahaije DHJ, Smits LJM, Van Kuijk SMJ, Peeters LL, Duvekot JJ, Ganzevoort W, et al. Care-as-usual provided to formerly preeclamptic women in the Netherlands in the next pregnancy: Health care consumption, costs and maternal and child outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:240–5.
41. Li R, Tsigas EZ, Callaghan WM. Health and economic burden of preeclampsia: no time for complacency. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):235–6.
42. Kotrotsiou E, Theodosopoulou E, Raftopoulos V. How do patients experience stress caused by hospitalisation and how do nurses perceive this hospitalisation stress

- experienced by patients? A comparative study. *ICUs Nurs Web J*. 2001;(7):2–17.
43. Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):141–8.
 44. Klein E. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia Evelyn. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(1):102–15.
 45. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):95–101.
 46. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2010 Dec;13(4):728–37.
 47. Cobas. Elecsys® PlGF. p. 1–6.
 48. Cobas. Elecsys® sFlt-1. 2010;1:1–4.
 49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 10287411269 - Elecsys sFlt-1.
 50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 10287411270 - Elecsys PLGF.
 51. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Secretária Executiva. Consultas - Produtos para Saúde: Elecsys PLGF. Brasília; 2018.
 52. Ministério da Saúde (Brasil). Diário Oficial da União nº 184, segunda-feira, 25 de setembro de 2017. Brasília: Imprensa Nacional; 2017. p. 35.
 53. Ministério da Saúde (Brasil). Diário Oficial da União nº 184, segunda-feira, 25 de setembro de 2017. Brasília: Imprensa Nacional; 2018. p. 34.
 54. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - Produtos para Saúde: Elecsys sFlt-1. Brasília; 2018.
 55. Associação Médica Brasileira (AMB). RESOLUÇÃO NORMATIVA CNHM Nº 035/2018. 2018;1–10.
 56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio). 2016. p. 1–46.
 57. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-

- eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):373–82.
58. AWMF. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. 2017.
 59. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
 60. Regitz-Zagrosek V. ‘Ten Commandments’ of the 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Vol. 39, *European Heart Journal.* 2018. 3269-3269 p.
 61. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 62. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women with Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):261–9.
 63. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, et al. Use of the sFlt-1/PIGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(2):303–11.
 64. Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PIGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):603.
 65. Frusca T, Gervasi MT, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I. Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(18):2166–73.
 66. Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):765–71.
 67. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014 Feb;63(2):346–52.
 68. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, Mallett S, Deeks J, Reitsma J, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(4):529–36.

69. Saleh L, Tahitu SIM, Danser AHJ, van den Meiracker AH, Visser W. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2018;[Epub ahead of print].
70. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:124–8.
71. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018;71(2):306–16.
72. Zhao M, Zhu Z, Liu C, Zhang Z. Dual-cutoff of sFlt-1/PlGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1079–87.
73. Tardif C, Dumontet E, Caillon H, Misbert E, Dochez V, Masson D, et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(1):17–21.
74. Navaratnam K, Abreu P, Clarke H, Jorgensen A, Alfirevic A, Alfirevic Z. Evaluation of agreement of placental growth factor (PlGF) tests and the soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/PlGF ratio, comparison of predictive accuracy for pre-eclampsia, and relation to uterine artery Doppler and response to aspirin. *J Matern Neonatal Med.* 2017;7058(August):1–9.
75. Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:165–70.
76. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M, et al. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(2):151–60.
77. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Bartha JL, De La Calle M, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81–9.
78. Chang YS, Chen CN, Jeng SF, Su YN, Chen CY, Chou HC, et al. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):529–33.
79. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Kypros H. Development of preeclampsia within

- four weeks of sFLT to PLGF ratio >38: Comparison of performance at 31-34 versus 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2017;49(2):209–12.
80. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):73–7.
 81. Saleh L, Verdonk K, Jan Danser AH, Steegers EAP, Russcher H, Van Den Meiracker AH, et al. The sFlt-1/PIGF ratio associates with prolongation and adverse outcome of pregnancy in women with (suspected) preeclampsia: Analysis of a high-risk cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:121–6.
 82. Frampton GK, Jones J, Rose M, Payne L. Placental growth factor (Alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: Systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(87):1–192.
 83. Andersen LB, Dechend R, Jørgensen JS, Luef BM, Nielsen J, Barington T, et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense Child Cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):405–19.
 84. Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Külz T, Dieterich M, Richter DU, et al. Prediction of preeclampsia and induced delivery at <34 weeks gestation by sFLT-1 and PLGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: A prospective cohort analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(1):292.
 85. Moore Simas TA, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women. *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(10):1038–48.
 86. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: Prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):525–32.
 87. De Oliveira L, Peraçoli JC, Peraçoli MT, Korkes H, Zampieri G, Moron AF, et al. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(3):191–5.
 88. Villa PM, Hämläinen E, Mäki A, Räikkönen K, Pesonen AK, Taipale P, et al. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:110.
 89. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Wapner RJ, Thorp JM, et al. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict

- development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(10):1183–91.
90. Teixeira PG, Reis ZS, Andrade SP, Rezende CA, Lage EM, Velloso EP, et al. Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(3):312–20.
 91. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Maresh MJA, Pearson DWM, Walker JD, et al. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3671–7.
 92. Hassan MF, Rund NM, Salama a H. An Elevated Maternal Plasma Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio at Midtrimester Is a Useful Predictor for Preeclampsia. *Obs Gynecol Int.* 2013;2013.
 93. Diguisto C, Le Gouge A, Piver E, Giraudeau B, Perrotin F. Second-trimester uterine artery Doppler, PlGF, sFlt-1, sEndoglin, and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population. *Prenat Diagn.* 2013;33(11):1070–4.
 94. Hadker N, Garg S, Costanzo C, van der Helm W, Creeden J. Are there financial savings associated with supplementing current diagnostic practice for preeclampsia with a novel test? Learnings from a modeling analysis from a German payer perspective. *Hypertens Pregnancy.* 2013 May;32(2):105–19.
 95. Ralston SJ, Rana S. Estimation in the Triage of Preeclampsia. 2014;120(10):1224–32.
 96. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim KH, Verlohren S, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension.* 2012;60:451–8.
 97. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58.e1-58.e8.
 98. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJ, Ris-Stalpers C, Bossuyt PMM, Van Der Post JAM, Von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):778–87.
 99. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leañós R, Romero-Arauz JF, Ayala-Méndez JA, et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated

- electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. J Hypertens. 2012;30(11):2173–81.
100. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Takahashi K, Matsuda Y, Suzuki M. Threshold of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for the imminent onset of preeclampsia. Hypertension. 2011;58(5):859–66.
101. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Han JY, Kim JO, et al. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. J Korean Med Sci. 2007;22(5):873–7.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE
OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

A ferramenta QUADAS consiste em 4 domínios-chave que discutem a seleção de pacientes, o teste de índice, o padrão de referência e o fluxo de pacientes através do estudo e do tempo dos testes de índice e padrão de referência (fluxo e tempo). (68)

A ferramenta consiste em 4 fases: relatar a pergunta de revisão, desenvolver orientação específica para revisão, revisar o diagrama de fluxo publicado para o estudo primário ou construir um fluxograma se nenhum for relatado, e julgar o viés e aplicabilidade. Cada domínio é avaliado em termos do risco de viés, e os três primeiros domínios também são avaliados em termos de preocupações sobre a aplicabilidade. Perguntas de sinalização são incluídas para ajudar a avaliar o risco de viés; essas questões sinalizam aspectos do desenho do estudo relacionados ao potencial de viés e visam ajudar os avaliadores a julgar o risco de viés. A metodologia completa do método de avaliação QUADAS foi descrito por Whiting *et al.*, 2011 (68). Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, baseadas no estudo desenvolvido por Whiting *et al.*, 2011 (68).

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção dos pacientes	Teste de índice	Padrão de referência	Fluxo e Timing	Seleção dos pacientes	Teste de índice	Padrão de referência
Zeisler <i>et al.</i>, 2016 (20)	B	B	B	A	B	B	B
Sabrià <i>et al.</i>, 2017 (63)	B	B	A	A	A	A	A
Klein <i>et al.</i>, 2016 (44)	B	B	B	B	B	B	B

B: baixo risco; A: alto risco; ND: risco não definido. (68)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Saleh	2018	(69)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
2. Birdir	2018	(70)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres sem suspeita de PE.
3. Caillon	2018	(45)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
4. Agrawal	2017	(71)	Revisão sistemática que inclui estudos com população com idade gestacional fora da pergunta PICO.
5. Zhao	2017	(72)	Revisão sistemática que inclui estudos com população com idade gestacional fora da pergunta PICO.
6. Tardif	2017	(73)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
7. Navaratnam	2017	(74)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
8. Hoffmann	2017	(75)	Desfechos do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Não faz a avaliação do coeficiente dos testes.
9. Hoeller	2017	(76)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Não avalia o coeficiente dos testes.
10. Herraiz	2017	(77)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Revisão narrativa.
11. Chang	2017	(78)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
12. Dragan	2017	(79)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres sem suspeita de PE.
13. Dragan	2017	(80)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres sem suspeita de PE.

14. Saleh	2016	(81)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Diagnóstico.
15. Perales	2016	(57)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
16. Framptom	2016	(82)	Revisão sistemática que inclui estudos com população com idade gestacional fora da pergunta PICO.
17. Andersen	2016	(83)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
18. Stubert	2014	(84)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
19. Moore Simas	2014	(85)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
20. Gómez-Arriaga	2014	(86)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres com diagnóstico de PE.
21. Oliveira	2013	(87)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres com diagnóstico de PE.
22. Villa	2013	(88)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
23. Myatt	2013	(89)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Não avalia o coeficiente dos testes.
24. Teixeira	2013	(90)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres sem suspeita de PE.
25. Holmes	2013	(91)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres sem suspeita de PE.
26. Hassan	2013	(92)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.
27. Diguisto	2013	(93)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Avaliação de diversos testes.
28. Hadker	2013	(94)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Diagnóstico.
29. Schnettler	2013	(95)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Diagnóstico.
30. Rana	2012	(96)	População do estudo não está de acordo com a

pergunta PICO – Idade gestacional.			
31. Verlohren	2012	(97)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres com diagnóstico de PE
32. Kleinrouweler	2012	(98)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Não avalia o coeficiente dos testes.
33. Leños-Miranda	2012	(99)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres com diagnóstico de PE.
34. Ohkuchi	2011	(100)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Mulheres com diagnóstico de PE.
35. Hadker	2010	(46)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO – Diagnóstico.
36. Kim	2007	(101)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Idade gestacional.

PE: pré-eclâmpsia.