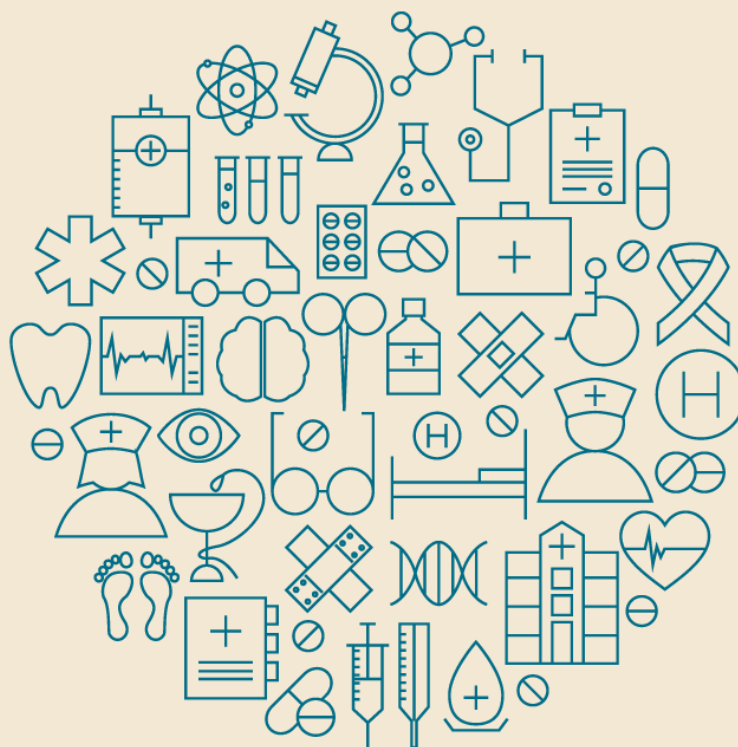


Razão dos testes sFlt-1:PIGF no auxílio da exclusão da pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com suspeita clínica entre a 24ª e 36ª semana + 6 dias de gestação



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

Elaborado por: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Hortolândia-São Paulo

Abril/2020

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	1
LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE QUADROS	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE ANEXOS	7
1 APRESENTAÇÃO	8
2 RESUMO EXECUTIVO	9
3 CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS	10
3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO	12
4 PERGUNTA DE PESQUISA (QUESTÃO PICO).....	17
5 POPULAÇÃO	18
6 TECNOLOGIA	19
7 TECNOLOGIAS COMPARADORAS.....	19
8 DESFECHOS	21
9 METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIA	21
9.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS	21
9.2 ESTUDOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVA.....	23
9.3 ESTUDOS INCLUÍDOS.....	27
9.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS	28
9.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS	29
9.6 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS	30
10 RESULTADOS	30
10.1 RESULTADOS DAS BUSCAS.....	30
10.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	32
10.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	47
10.3.1 Acurácia prognóstica	47

10.3.2	Hospitalização materna	50
10.3.3	Complicações maternas.....	50
10.3.4	Complicações perinatais.....	51
10.3.4.1	Mortalidade neonatal.....	51
10.3.4.2	Tempo até o parto.....	51
10.3.4.3	Morbidade neonatal.....	52
10.3.4.4	Peso ao nascer	52
10.3.4.5	Tempo até início da pré-eclâmpsia.....	53
10.3.4.6	Pequeno para a idade gestacional (PIG).....	53
10.3.4.7	Baixo índice APGAR	53
10.3.4.8	Admissão em UTI neonatal	53
10.4	SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO	54
11	SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO.....	60
12	ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	61
13	ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	63
14	ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO.....	67
15	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÃO	68
16	REFERENCIAS	69
17	ANEXOS.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST – Aspartato amino transferase

ATS – Avaliação de Tecnologia em Saúde

CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

CI – Intervalo de confiança

DCV – Doença cardiovascular

ECR – Ensaio clínico randomizado

EO – Estudo observacional

NHS - National Health Service

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

OD – Odds ratio

PA – Pressão arterial

PE – Pré-eclâmpsia

PIG – Pequeno para a idade gestacional

PIGF – Fator de crescimento placentário

PTC – Parecer Técnico Científico

RCIU – Restrição de crescimento intra-uterino

RR – Risco relativo

RS – Revisão sistemática

RSM – Revisão sistemática e metanálise

sFlt-1 – fator solúvel fms-like tyrosine kinase-1

SSS – Sistema de Saúde Suplementar

UtA-Pi – Índice de pulsatilidade doppler da artéria uterina

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Fluxograma para condução de casos onde há suspeita de pré-eclâmpsia em cenário sem teste..	15
FIGURA 2: fluxograma para condução de casos onde há suspeita de pré-eclâmpsia em cenário com teste..	16
FIGURA 3: Fluxograma de decisões no diagnóstico e manejo da pré-eclâmpsia (23).	20
FIGURA 4: Fluxograma da seleção das evidências.	31
FIGURA 5: Impacto orçamentário no cenário base.	65
FIGURA 6: Impacto orçamentário no cenário alternativo.	65
FIGURA 7: Impacto orçamentário total.	66
FIGURA 8: Impacto orçamentário incremental total.	66
FIGURA 9: Comparação orçamentária entre cenários sem teste (referência) e pós incorporação (adoção gradual).	67

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).17

QUADRO 2: Valores atuais e projeções da população para os anos de 2020 a 2024.64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Estratégias de busca bibliográfica de acordo com as bases de dados, descritores, artigos encontrados e incluídos.....	22
TABELA 2: Detalhamento dos estudos incluídos.	32
TABELA 3: Perfil de evidências segundo ferramenta grade. (54)	55

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Agências de avaliação tecnológica e órgãos regulamentadores pesquisados	75
-----------------------------------------------------------------------------------------------	----

1 APRESENTAÇÃO

Esse PTC se refere à proposta de atualização do Rol de procedimentos e eventos em saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do PROCEDIMENTO, para DIAGNÓTICO DE PRÉ-ECLAMPSIA EM MULHERES GRÁVIDAS ENTRE AS SEMANAS GESTACIONAIS 24º E 36º + 6 DIAS, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

2 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Razão do teste sFlt-1:PlGF.

Indicação: Predição e diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) é caracterizada pelo aumento da pressão arterial sistêmica $>140 \times 90$ mmHg acompanhada de proteinúria ($>300\text{mg}/\text{dia}$). A pré-eclâmpsia faz parte dos grupos das doenças hipertensivas da gravidez, apresentando alto risco de morbidade e mortalidade para o binômio mãe-filho, sendo importante causa de morte materna. Em contexto de predição, a razão sFlt-1:PlGF pode reduzir número de hospitalizações desnecessárias e complicações maternas e neonatais causadas pela doença, impactando positivamente no sistema de planejamento econômico-financeiro do sistema de saúde suplementar.

Pergunta: Para mulheres grávidas com suspeita de pré-eclâmpsia entre as semanas gestacionais 24° e 36°+6 dias a razão do teste sFlt-1:PlGF comparado ao padrão ouro (histórica clínica, monitoramento de pressão arterial e determinação de proteinúria) pode melhorar sensibilidade e especificidade de predição da pré-eclâmpsia diminuindo complicações maternas e perinatais?

Evidências científicas: Após busca na literatura, foram selecionados 11 estudos, sendo duas revisões sistemáticas/metanálise, dois ensaios clínicos randomizados e sete estudos observacionais. Para os desfechos acurácia prognóstica, hospitalização materna, morbidade neonatal, peso ao nascer, PlGF, admissão em UTI neonatal, dos quais acurácia prognóstica, hospitalização materna, complicações maternas, e mortalidade neonatal foram considerados críticos para tomada de decisão, a qualidade da evidência foi considerada de alta qualidade segundo a ferramenta GRADE. de implementação da razão do teste.

Avaliação econômica: A adição do teste ao manejo das pacientes com suspeita de PE possibilitará melhora do cuidado clínico, evitando hospitalizações desnecessárias em 55%, trazendo importante economia gradual de recursos.

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): A incorporação do teste pode trazer economia orçamentária à saúde suplementar a médio e longo prazo.

Experiência internacional: A incorporação da razão é internacionalmente reconhecida como eficiente na predição de pré-eclâmpsia, auxiliando no manejo clínico e levando a economia de recursos.

Considerações finais: () Recomendada (x) Recomendada com ressalvas () Não recomendada

3 CONDIÇÃO CLÍNICA

10.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

A gravidez normal está associada a uma resposta inflamatória sistêmica, que pode ser exacerbada pela pré-eclâmpsia, um distúrbio específico da gravidez, multifatorial e estritamente relacionado ao sistema imune materno e disfunção placentária, que ocorre após 20 semanas de gestação. A pré-eclâmpsia é classicamente definida como uma síndrome onde há o aumento da pressão sistólica (≥ 140 mmHg) e diastólica (≥ 90 mmHg) em paciente gestante previamente normotensa, associada a proteinúria (≥ 300 mg de proteína em amostras de urina 24h); relação proteína:creatinina urinária (mg/dL) $\geq 0,3$; ou ainda resultado de fita reagente igual à 1+, na indisponibilidade de outros métodos. ⁽¹⁾

A mais recente atualização da definição de pré-eclâmpsia considerou que a presença de proteinúria é dispensável, em casos de hipertensão severa ($\geq 160 \times 110$ mmHg) e/ou trombocitopenia (plaquetas ≤ 100.000 mm³), prejuízo de função renal (creatina $> 1,1$ mg/dL) e hepática (aumento de transaminases > 2 vezes o limite superior normal), edema pulmonar e cerebral ou distúrbios cognitivos e visuais recentes; além de comprometimento do bem estar fetal, como insuficiência placentária e restrições do crescimento intrauterino. ⁽²⁾

As principais complicações maternas associadas ao quadro de pré-eclâmpsia são descolamento de placenta, prognóstico de doenças cardiovasculares, coagulopatias, insuficiência renal e hepática, e evolução para eclâmpsia e síndrome HELLP, que cursa com hemólise (H, do inglês *Hemolysis*), aumento das enzimas hepáticas (EL, do inglês *elevated liver enzymes*) e plaquetopenia (LP, do inglês *low platelets*). Alguns fatores de risco subjacentes incluem primigestação, histórico pessoal ou familiar de PE, obesidade, dislipidemias, doença renal, disfunção endotelial e doenças autoimunes que contribuem para gestações complicadas por pré-eclâmpsia, além de favorecerem pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crônica, que também culmina com proteinúria após a 20ª semana gestacional, devendo-se realizar o diagnóstico o mais breve possível. A pré-eclâmpsia também pode ocorrer entre primigestas saudáveis, sem fatores de riscos óbvios, e em ambos os casos se não controlada pode levar a alta morbimortalidade, com internações maternas sucessivas, cesariana e prematuridade da criança. ^(3,4)

Além da assistência pré-natal, com controle de PA e acompanhamento laboratorial, a gestante com pré-eclâmpsia, mesmo que sob a forma leve, com idade gestacional ≥ 36 semanas deve ser manejada para internação em centro obstétrico, controle dos episódios de hipertensão aguda, prevenção das convulsões com sulfato de magnésio (MgSO_4) se necessário, avaliação do grau de comprometimento materno-fetal, seguido de interrupção gestacional pela antecipação do trabalho de parto. Em situações onde há indicação de cesárea, ou em idades gestacionais inferiores, a prescrição de corticosteroides a gestante nas 48h prévias ao parto pode beneficiar o recém-nascido em termos de maturação pulmonar, diminuindo a necessidade de internação em UTI neonatal para ventilação mecânica. ⁽⁴⁾

A *American Heart Association* considera a PE como uma das principais complicações da gestação, apontando-a como um indicador precoce para o risco de doença cardiovascular (DCV). Episódio de pré-eclâmpsia associou-se com 4 vezes mais chance de insuficiência cardíaca futura e o dobro do risco de doença cardíaca coronariana, derrame e morte por DCV, em comparação a mulheres que não desenvolveram a síndrome na gestação, o que destaca a importância do rastreamento e monitoramento cardiovascular em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia. ^(5,6) A ocorrência de distúrbio hipertensivo na gravidez é de 5 a 10%, com a pré-eclâmpsia contribuindo com cerca de 2 a 4% do total desse transtorno. A PE ocorre em até 10% das gravidezes ao redor do mundo, aumentando significativamente de acordo com localização geográfica desprivilegiada e baixo nível socioeconômico da população, como em países da América latina, Ásia e África. ⁽⁷⁾ No Brasil, 7,5% das gestações são acometidas por hipertensão arterial, sendo 2,3% associadas à pré-eclâmpsia e 0,5% a pré-eclâmpsia sobreposta. ⁽⁸⁾ A incidência de PE é de 1,5%, valores provavelmente subestimados, visto que são variáveis de acordo com a região do país. ⁽⁷⁾ Em todo o país, a evolução da PE tende para um prognóstico não favorável, pois a prevalência de eclâmpsia é de 0,2% nas áreas desenvolvidas, com taxa de mortalidade de 0,8%; enquanto em regiões desfavorecidas a prevalência aumenta para 8,1%, com mortalidade materna elevando-se para 22%. ⁽⁹⁾

As elevadas taxas globais de morbimortalidade perinatal associada à pré-eclâmpsia variam de 10 a 15%, com aproximadamente 99% dessas mortes acontecendo em países de baixa e média renda. A prevalência de pré-eclâmpsia nos países em desenvolvimento varia de 1,8 a 16,7%. O risco de desenvolvimento de doença renal em mulheres com pré-eclâmpsia é 3 a 5 vezes maior do que em mulheres que não desenvolveram a síndrome. ^(10,11) A prevenção da pré-eclâmpsia pode ser realizada pelo uso de ácido acetilsalicílico (AAS), tanto em mulheres com alto risco de desenvolver PE, como naquelas com histórico de hipertensão gestacional ou crônica prévia, diabetes mellitus, doença renal crônica e doenças autoimunes. O AAS deve ser iniciado na dosagem de 75 a 100 mg/dia, em torno de 12 semanas de gestação e descontinuado na 36ª semana, para renovação funcional das plaquetas

previamente ao parto; além disso, a suplementação de cálcio pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia em 55%, podendo ser ainda mais efetivo em mulheres com dieta pobre em cálcio (<800 g/dia), ao contribuir para 74% do risco de redução de desenvolver PE. Deve-se orientar uma dieta rica em cálcio para todas as gestantes (>19 anos), recomendando-se a suplementação de 1,5 a 2 g de cálcio/dia para aquelas que não atingirem a recomendação diária de ingestão (1000 mg/dia).⁽¹²⁾

Em uma gestação normal o fator de crescimento placentário (PIGF) aumenta até o final dos últimos dois meses, diminuindo à medida que evolui até o parto. Em contrapartida, os níveis de sFLT-1 permanecem baixos até a metade da gestação, elevando-se de forma constante até o parto. Na pré-eclâmpsia essa alteração (\downarrow PIGF e \uparrow sflt-1) ocorre mais precocemente e com maior intensidade, sugerindo que o excesso de sFLT-1 circulante contribui para a patogênese da pré-eclâmpsia. A razão sFlt-1/PIGF pode ser um marcador auxiliar de diagnóstico e prognóstico em conjunto com sintomas clínicos e demais exames laboratoriais.^(13,14)

O diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia impacta positivamente na atenção à saúde da gestante, melhorando cuidado clínico e evitando hospitalizações desnecessárias, o que reduz custos significativamente.⁽¹⁵⁾ O projeto de Custos de Cuidado e Utilização da Saúde (HCUP, do inglês *Health Care Cost and Utilization Project*) descrito por Fingar et al.⁽¹⁶⁾ observou que o tempo médio de hospitalização foi 71% maior nos partos de gestantes com pré-eclâmpsia/eclâmpsia em comparação com todos os outros partos (4,4 vs. 2,6 dias), com custo médio hospitalar por estadia 70% maior em partos com pré-eclâmpsia/eclâmpsia em comparação com os demais partos (US \$ 7.500 vs. US \$ 4.400). Um estudo realizado no Brasil corrobora esta informação demonstrando que hospitalizações por pré-eclâmpsia podem ter custo semanais unitários equivalentes a R\$4 918,35 em hospital municipal e R\$5 991,17 em hospital privado, o que reafirma o diagnóstico precoce como etapa fundamental a tomada de decisão na prática clínica e otimização de recursos.⁽¹⁷⁾

10.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

Uma vez diagnosticada a pré-eclâmpsia, o objetivo é a redução da morbimortalidade materna e perinatal, através do acompanhamento especializado e constante, pois ainda que o quadro aparentemente seja benigno pode mudar subitamente. O manejo clínico deve atentar-se para as queixas relacionadas a sinais e sintomas, considerando parto a termo quando possível ou acompanhamento da pressão arterial (PA) e de exames bioquímicos para detecção precoce da síndrome HELLP, através de valores de hematócrito, hemoglobina, plaquetas; enzima lactato desidrogenase (DLH); bilirrubinas totais; haptoglobina, como marcador para detecção precoce de

hemólise; creatinina e aspartato amino transferase (AST). A intervenção com parto antecipado ou conduta expectante dependerá dos resultados da avaliação bioquímica, idade gestacional e riscos materno-fetais, considerando-se que a realização do parto é a única forma realmente efetiva de se evitar progressão da doença. ^(4,18)

O controle da PA e combate as crises hipertensivas devem ser realizados com agentes anti-hipertensivos específicos, em situações de PA $\geq 140/90$ mmHg persistentes ou ainda se a paciente se mostrar sintomática, de forma a manter os níveis de PA próximos da normalidade (120/80 mmHg). A escolha do anti-hipertensivo deve considerar a melhor forma de administração (oral ou venosa) e a experiência clínica do prescritor, sendo nifedipina (10 mg), metildopa (250 e 500 mg), hidralazina (25 e 50 mg) e metoprolol (25, 50 e 100 mg), algumas opções recomendadas para uso na gestação e disponíveis no Sistema de saúde suplementar (SSS), contraindicando-se o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) e inibidores diretos da renina, por estarem associados a restrição do desenvolvimento fetal. ⁽¹⁸⁾ Adicionalmente, como protocolo assistencial a OMS preconiza prevenção e tratamento de recorrência das crises convulsivas eclâmpicas com uso de sulfato de magnésio ($MgSO_4$) que pode reduzir em até 50% o risco de mortalidade por pré-eclâmpsia grave (PA $\geq 160/110$) ou eclampsia, sendo a terapia preventiva anticonvulsivante de primeira escolha. ⁽¹⁰⁾

O diagnóstico de pré-eclâmpsia pode se basear na fisiopatologia da síndrome, ao analisar proteínas angiogênicas provenientes da placenta – fator de crescimento placentário (PlGF, do inglês *Placental growth factor*) e tirosina quinase-1 (sFlt-1, do inglês *soluble fms-like tyrosine kinase-1*), uma vez que a literatura tem demonstrado o desequilíbrio angiogênico como característica principal da doença. ⁽²⁾ Endotélio saudável é resultado do equilíbrio entre fatores angiogênicos, como PlGF e VEGF, e antiangiogênicos, como sFlt-1. O desequilíbrio na proporção desses biomarcadores prediz a pré-eclâmpsia, pois a tirosina quinase-1 solúvel tipo fms (sFlt-1) em maiores quantidades pode diminuir a concentração sérica de PlGF, membro da família VEGF, promovendo a angiogênese da placenta, elevando permeabilidade vascular e atividade das células trofoblásticas. Essa inibição prejudica a permeabilidade e integridade da parede vascular, resultando em distúrbios de angiogênese, edema, proteinúria e hemoconcentração. ⁽¹⁹⁾

Em resumo, a avaliação bioquímica dos marcadores permite identificar precocemente o risco de desenvolver a doença ou monitorá-la, e a partir desse procedimento consegue-se reduzir as antecipações desnecessárias de parto, evitar-se internações desnecessárias ou diminuir o número de dias de internação, além de se intensificar o monitoramento da doença, para que ela não evolua para uma eclâmpsia. Atualmente não há disponível no rol de tecnologias da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) uma tecnologia para triagem e exclusão específica da pré-eclâmpsia. A tecnologia

em proposição visa diagnosticar a pré-eclâmpsia precocemente e interpretar se o risco de evolução da síndrome é baixo, moderado ou alto. A linha de cuidado atual (Figura 1) é baseada em sintomas clínicos e testes laboratoriais inespecíficos, havendo internações e antecipações de partos desnecessárias. A razão do teste sF1t-1:PIGF é uma ferramenta de prognóstico mais apropriada que o uso dos marcadores separadamente, sua inclusão conforme Figura 2, será útil para prever a PE, evitar efeitos adversos, estratificar e controlar riscos para a gestante e para a criança, durante e após a gestação, integrando-se vigilância a assistência.

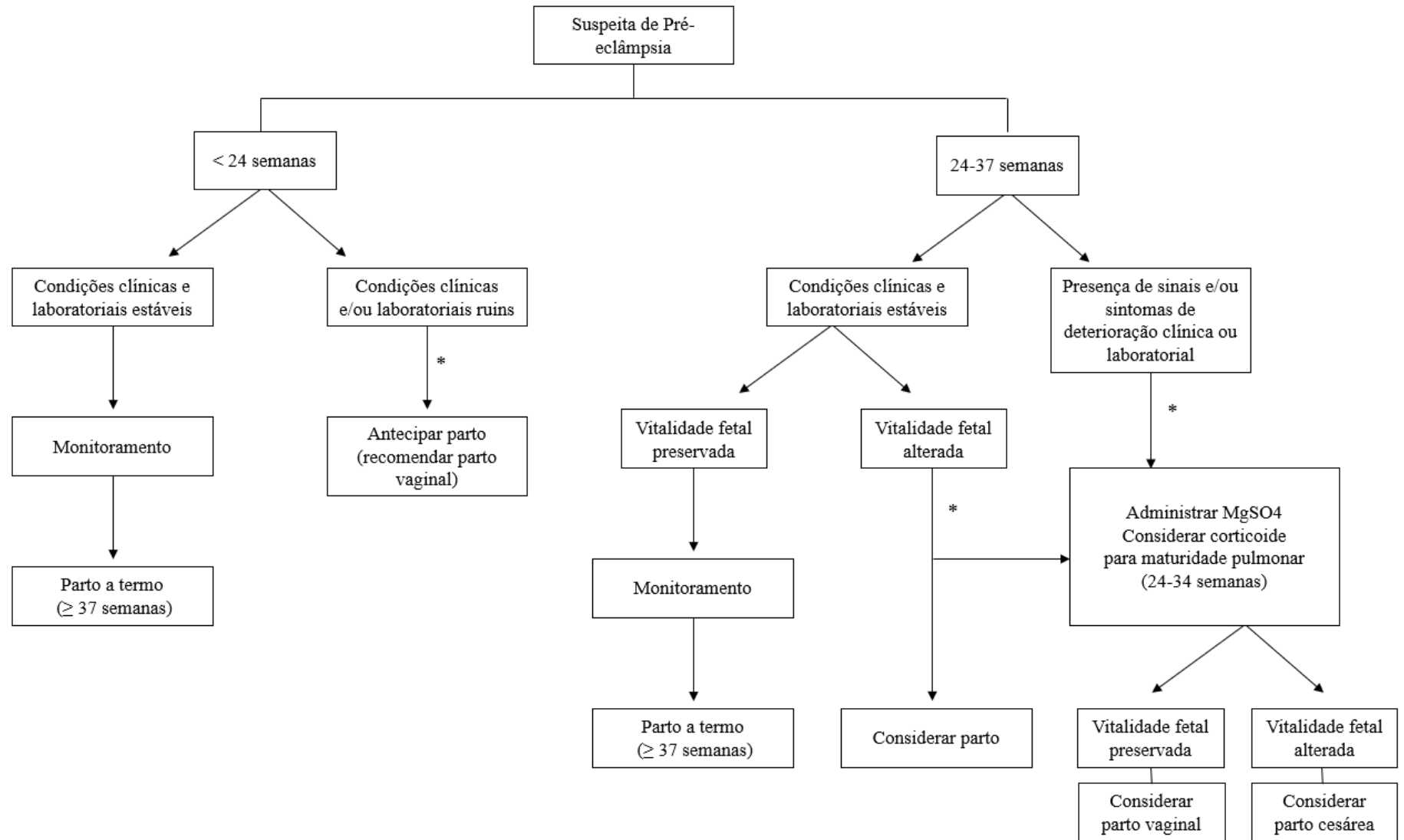


FIGURA 1: Fluxograma para condução de casos onde há suspeita de pré-eclâmpsia em cenário sem teste. *necessidade de hospitalização.

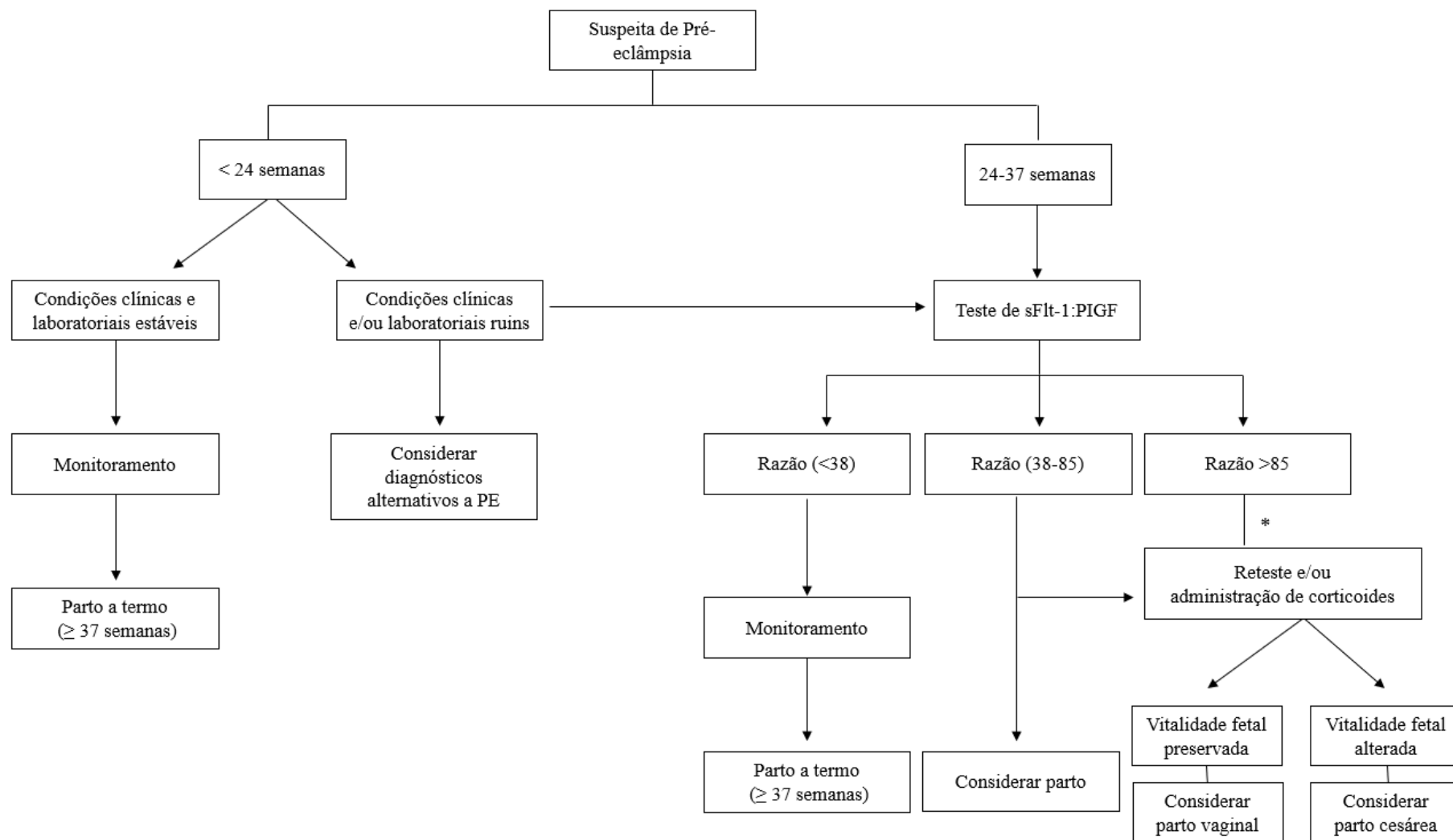


FIGURA 2: Fluxograma para condução de casos onde há suspeita de pré-eclâmpsia em cenário com teste. * necessidade de hospitalização.

4 PERGUNTA DE PESQUISA (QUESTÃO PICO)

A estratégia PICO, do acrônimo P= Population/população; I= Intervention/intervenção; C= Comparison/comparação e O= Outcome/desfecho, foi aplicada para a formulação da pergunta de pesquisa e para definição dos descritores utilizados na busca de evidências.

A partir da definição dos itens fundamentais da questão de pesquisa, construiu-se a seguinte pergunta: “Para mulheres grávidas com suspeita de pré-eclâmpsia entre as semanas gestacionais 24ª e 36ª+6 dias a razão do teste sFlt-1:PIGF comparado ao cenário sem o teste (histórica clínica, monitoramento de pressão arterial e determinação de proteinúria) pode melhorar sensibilidade e especificidade de predição da pré-eclâmpsia diminuindo complicações maternas e perinatais?”.

O Quadro 1 apresenta a descrição dos componentes da estratégia pico utilizadas para elaboração do PTC.

QUADRO 1: Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).

População	Mulheres grávidas com suspeita de pré-eclâmpsia entre as semanas gestacionais 24ª e 36ª + 6dias
Intervenção (tecnologia)	Implementação da razão do teste sFlt-1:PIGF
Comparações	<ul style="list-style-type: none"> • História clínica da paciente • Aferição e monitoramento de pressão arterial • Exame de urina para detectar proteinúria (albuminúria e cálcúria) • Exames de sangue, para avaliação do ácido úrico e homocisteína • Ultrassonografias Doppler das artérias uterinas
Desfechos	<u>Desfechos primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Acurácia prognóstica (sensibilidade/especificidade) • Hospitalização materna • Complicações maternas (eclâmpsia, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral, falência renal, edema pulmonar, infarto do miocárdio, sangramento

	devido a trombocitopenia) <ul style="list-style-type: none"> • Complicações perinatais (mortalidade neonatal, tempo até o parto, morbidade neonatal, peso ao nascer, tempo até início da pré-eclâmpsia, Pequeno para idade gestacional, baixo índice apgar, admissão em UTI neonatal).
Desenho dos estudos	revisões sistemáticas e metanálises; ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos não randomizados; estudos observacionais

5 POPULAÇÃO

As síndromes hipertensivas da gravidez são importantes causas de morte materna no Brasil, destacando-se entre elas a pré-eclâmpsia, incluída pela OMS (Organização Mundial de Saúde) dentro da categoria de condições potencialmente ameaçadoras à vida (*near miss*) durante a gestação, o parto ou após este. ⁽²⁰⁾ Em um estudo de avaliação do perfil das admissões em uma unidade de terapia intensiva obstétrica de uma maternidade brasileira, conduzido com 933 pacientes durante os anos de 2002 a 2005, constataram-se diversas formas clínicas manifestas das síndromes hipertensivas, observando-se que tais síndromes corresponderam a 87% dos diagnósticos de admissão hospitalar, das quais 65% referiam-se a casos de pré-eclâmpsia grave, 16% de casos de pré-eclâmpsia leve, 11% de eclâmpsia, 5% de pré-eclâmpsia superposta, 2% de hipertensão gestacional e 0,6% de hipertensão arterial sistêmica crônica; com 2,4% dessa população evoluindo para óbito. ⁽²¹⁾

A pré-eclâmpsia possui elevadas taxas de morbimortalidade materna e neonatal, relacionadas com a gravidade da doença e idade gestacional do diagnóstico. Uma revisão sistemática conduzida por Silva et al. ⁽²²⁾ demonstrou doença hipertensiva como a principal causa de *near miss* materno (45%) e de óbito materno (30%), com razão *near miss* materna variando de 2,4 a 188,4/1000 nascidos vivos, a depender dos critérios e cenário epidemiológico, e índice de mortalidade entre 3,3 a 32,2%. A probabilidade de experimentar *near miss* esteve mais associada a falhas nos cuidados de saúde gestacional, como ausência de pré-natal e peregrinação para o parto, bem como fatores sociodemográficos, como adolescência ou idade ≥ 35 anos, baixa escolaridade e cor da pele não branca.

A razão do teste sF1t-1/PIGF será indicada para gestantes com suspeita de PE, com idade gestacional entre as semanas gestacionais 24^º e 36^º + 6 dias, período em que a PE geralmente ocorre em gestantes previamente normotensas e que já é possível encontrar desbalanço entre fatores pró-angiogênicos, como VEGF e seu análogo PIGF, e fatores antiangiogênicos circulantes (sF1t-1), corroborando a disfunção placentária, e assim sendo possível prever a pré-eclâmpsia e seus fatores associados, facilitando a tomada de decisão em saúde.

6 TECNOLOGIA

Além das complicações maternas, a PE pode produzir desfechos perinatais adversos para o feto e o recém-nascido, que incluem restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e parto fetal. Indução precoce do parto ou à cesariana. A identificação da pré-eclâmpsia é bem estabelecida pela tríade de hipertensão, proteinúria e sinais e sintomas clínicos que impactam na saúde materna e neonatal. Entretanto, sabe-se que estes critérios são elos finais de uma cadeia parcialmente conhecida e relacionada a distúrbios placentários, inflamação e lesão tecidual. O diagnóstico, rastreamento e manejo da PE podem ser antecipados e facilitados pela incorporação de ferramentas laboratoriais de triagem ao protocolo tradicional, pois as alterações fisiopatológicas estão presentes desde os primeiros meses de gestação, enquanto a hipertensão e a proteinúria são visíveis a partir da segunda metade da gestação, presentes em cerca de 2% a 8% das gestações.⁽¹⁰⁾

Neste PTC objetivou-se avaliar a incorporação da razão do teste sF1t-1:PIGF como tecnologia diagnóstica.

7 TECNOLOGIAS COMPARADORAS

O diagnóstico de pré-eclâmpsia pode ser prejudicado por fatores de confundimento, principalmente na associação a outras patologias e síndromes, e deve ser realizado considerando-se condições materno-fetais. A confirmação do diagnóstico é mais provável em primigestas, em idade gestacional ≥ 20 semanas, desenvolvendo concomitantemente proteinúria e elevação de pressão arterial. Elevados níveis pressóricos ($\geq 140 \times 90$ mmHg), trombocitopenia, hipoalbuminemia, aumento

de creatinina, ácido úrico e transaminases são resultados maternos úteis para se avaliar progresso e gravidade da doença, além de auxiliar na distinção da PE em relação a hipertensão crônica. Adicionalmente, comprometimento da vitalidade fetal, restrição de crescimento intrauterino, alterações em Doppler de artéria umbilical fetal e oligodrômio são parâmetros fetais importantes que podem ser acompanhados por ultrassonografia, e que associados aos fatores maternos podem indicar necessidade de antecipação ou não do parto, conforme Figura 3.

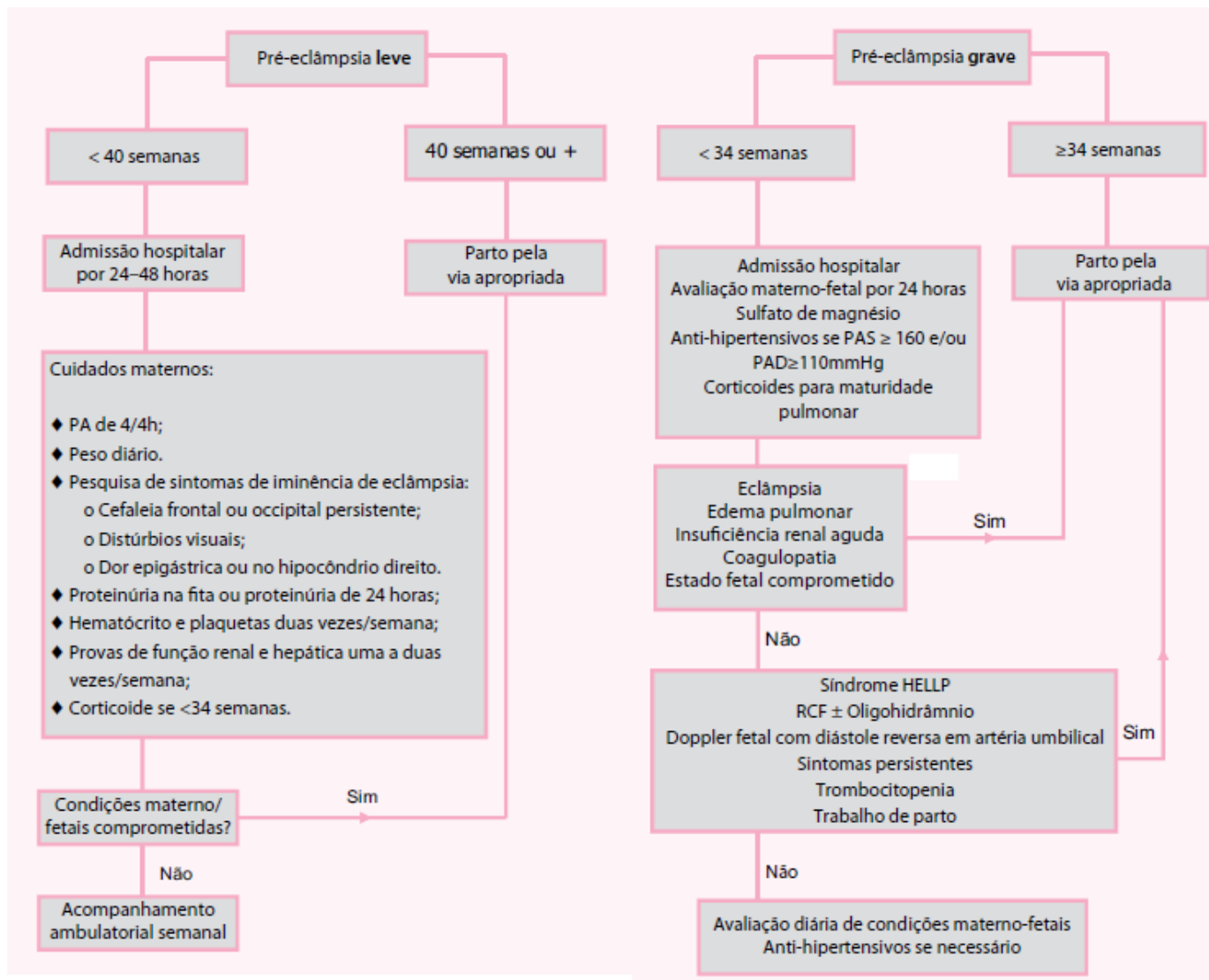


FIGURA 3: Fluxograma de decisões no diagnóstico e manejo da pré-eclâmpsia ⁽²³⁾.

8 DESFECHOS

Serão considerados desfechos relacionados à evolução materno-fetal na progressão do quadro de PE. Os desfechos avaliados serão acurácia prognóstica, hospitalização materna, complicações maternas (eclâmpsia, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral, falência renal, edema pulmonar, infarto do miocárdio, sangramento devido à trombocitopenia), complicações perinatais (mortalidade neonatal, tempo até o parto, morbidade neonatal, peso ao nascer, tempo até início da pré-eclâmpsia, Pequeno para idade gestacional, baixo índice Apgar, admissão em UTI neonatal). Serão incluídos ensaios clínicos randomizados ou não, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises.

9 METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

10.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

A estratégia de busca contemplou a pesquisa por relatórios técnicos produzidos por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS); *guidelines* e protocolos de prática clínica pertinentes ao objetivo do PTC; além de busca de evidências na literatura científica, publicados sob a forma de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises.

A busca bibliográfica de evidências foi realizada em 11 de janeiro de 2020 nas bases de dados The Cochrane Library, CRD – Centre for Review and Dissemination at the University of York, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Science Direct e Clinical trials. Para descrever e organizar a informação foram utilizados os descritores “Medical Subject Heading” (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DECs), desenvolvendo-se a busca a partir de combinações das palavras chaves, devidamente adaptadas para cada base.

As buscas por Avaliações de Tecnologia em Saúde (ATS) foram realizadas na data de 26 de dezembro de 2019, nos órgãos: Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM), Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido), International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

(INFARMED) e Clinical Evidence, além dos órgãos regulamentadores Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), U.S Food and Drug Administration (FDA) e Pharmaceuticals and medical Devices Agency (PMDA), com respectivos endereços no anexo 1. Para a busca foram utilizados os termos pré-eclâmpsia, sFlt-1:PIGF e *health costs*, sem restrições de idioma e período.

A estratégia de busca foi realizada com o uso de termos controlados e sinônimos referentes à população de interesse e a intervenção em estudo para uma análise ampla da literatura, e acrescentou-se o comparador e desfecho para que estudos mais específicos fossem localizados. As referências de fontes complementares foram obtidas pela busca na literatura cinzenta e de pesquisas em andamento, incluindo-se National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK Clinical Research Network Portfolio Database, Clinical Trials, The New York Academy of Medicine e Federação Brasileira das associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), conforme Tabela 1.

TABELA 1: Estratégias de busca bibliográfica de acordo com as bases de dados, descritores, artigos encontrados e incluídos.

Base de dados	Descritores	Nº total de artigos/ tipos de estudos	Artigos incluídos
Cochrane Library	"pre-eclampsia" AND "sFlt-1/PIGF ratio" ALL TEXT (word variations have been searched)	15	3
CRD	Pre-eclampsia AND soluble fms-like tyrosine kinase AND placental growth factor [Filtros: Any field in Dare, NHS, HTA]	3	0
NICE	Pre-eclampsia AND soluble fms like tyrosine kinase 1 AND Placental growth factor	1	0
PubMed	#1(("Pre-Eclampsia"[Mesh]) AND "Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1"[Mesh]) AND "Placenta Growth Factor"[Mesh] Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Humans.	31	3
	#2 (((((Pre eclampsia) AND soluble fms-like tyrosine	22	

	kinase) AND Placental Growth Factor) AND Blood pressure) OR Proteinuria) AND perinatal complications Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Humans.		
BVS	#1 Pre eclampsia AND soluble fms-like tyrosine kinase AND placental growth factor Filtros: Tipo de estudo-avaliação econômica em saúde, revisões sistemáticas, avaliação de tecnologia em saúde.	20	4
	#2 Pre eclampsia AND soluble fms-like tyrosine kinase AND placental growth factor AND Blood pressure OR Proteinuria AND perinatal complications	13	
Science Direct	#1 Pre eclampsia AND maternal complications AND sFlt-1/PIGF ratio AND hospitalization Filtro: Artigos de pesquisa, Artigos de Revisões	16	1
Clinical trials	Pre-eclampsia AND sFlt-1/PIGF ratio	12	0
Literatura cinzenta	Revista Femina Febrasgo	1	0
Total		134	11

10.2 ESTUDOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVA

Cochrane Library

1. A phase III, multicentric, Randomized, open-label, parallel-group clinical trial to detect false positives from first-trimester preeclampsia screening (StopPRE) at the second-trimester of pregnancy (2018) - Estudo em etapa de recrutamento;

2. Preeclampsia Ratio (sFlt-1/PlGF) (2017) – Estudo em etapa de recrutamento
3. Verlohren 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 (2014) – Estudo designado para estabelecer ponto de corte dos marcadores;
4. Widmer et al. Accuracy of angiogenic biomarkers at <20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: a WHO multicentre study (2015) – Período da gestação diferente do estudado pelo PTC
5. Detection of False Positives From First-trimester Preeclampsia Screening (StopPRE) at the Second-trimester of Pregnancy (2018) – Estudo em etapa de recrutamento;
6. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol.2014. Tipo de estudo (Protocolo de estudo);
7. Prediction of perinatal mortality for the mid-trimester intrauterine growth restricted fetus using ultrasound and angiogenic markers.2017. Tipo de estudo (resumo apresentado em congresso);
8. Prediction of perinatal mortality for the midtrimester FGR fetus using ultrasound and angiogenic markers. 2017. Tipo de estudo (resumo apresentado em congresso).

CRD

9. Hadker 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 (2010) – Revisão puramente econômica.
10. Frampton. 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 (2016) – Foco em avaliação econômica
11. 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 (2012) – Avalia os marcadores isoladamente, sem mencionar estudos da razão sFlt-1:PlGF.

NICE

12. National Institute for Health and Care Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio (2016) – Guia.

PUBMED

13. Navaratnam et al. 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 (2019) – Interferência de medicamento.
14. Winkler et al. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study (2018) –
15. Zhao et al. Dual-cutoff of sFlt-1/PlGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis (2017) – Estudo avalia pontos de corte diferentes entre pre-eclampsia precoce e tardia.
16. Ding et al. A study of the association between the sFlt-1/PlGF ratio and preeclampsia in Xinjiang Uygur Autonomous Region of China (2018) – Estudo avalia diferenças étnicas e marcadores de pré-eclampsia.
17. Myatt 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 (2013) – Não avalia razão entre os marcadores e a idade gestacional é inferior a de interesse do PTC.
18. Boucoiran et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple gestation pregnancies (2013) Avaliou os marcadores em associação com antioxidantes, semanas Gestacionais inferiores ao de interesse.
19. Myers et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study (2013) - Semanas gestacionais inferiores a de interesse.
20. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. 2018. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.014. - Semanas gestacionais inferiores a de interesse e população de estudo diferente da ideal (hipertensão, PE sobreposta).
21. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies.2015. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3671-8>. – Avalia estudos em idades gestacionais variadas, a subdivisão da metanálise em segundo trimestre e outros trimestres gestacionais não contempla o interesse do PTC.
22. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. 2014. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0074>. – População diferente da de interesse (comorbidades associadas, PE sobreposta, síndrome HELLP etc)
23. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. 2007. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000249609.04831.7c>. - Analisa os marcadores sFlt-1 e PlGF de forma isolada.

24. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.030>- População diferente da de interesse (≤ 18 anos, doenças autoimunes, PE prévia).

BVS

25. Lafuente-Ganuza et al. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP as biomarkers (2019) – Relaciona com outro marcador.

26. Ogunlola et al. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and placental growth factor during pregnancy in normotensive women in KwaZulu-Natal, South Africa (2019) – População de estudo diferente da ideal (mulheres com HIV).

27. Cheng et al. Inter-manufacturer comparison of automated immunoassays for the measurement of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor (2019) – Validação de testes comerciais

28. Black et al. Midpregnancy testing for soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF): An inter-assay comparison of three automated immunoassay platforms (2019) – comparação entre testes comerciais

29. Ng et al. Longitudinal circulating placental growth factor (PlGF) and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) concentrations during pregnancy in Asian women: a prospective cohort study (2018) – Foca na relação de pre-eclampsia com etnia.

30. Black et al. Midpregnancy prediction of pre-eclampsia using serum biomarkers sFlt-1 and PlGF (2019) – Comparação entre testes.

31. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. 2012. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195065>. – População diferente da ideal (gestações gemelares).

32. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. 2018. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>. – População diferente da ideal (gestações gemelares).

SCIENCE DIRECT

33. Jim; Karumanchi. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications (2017) – Explica fisiologia da pre-eclampsia.

34. Pauli; Repke. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications (2015) – Explica fisiologia da pré eclampsia.

35. Magee et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy (2014) – Guia.

36. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.002> - Revisão econômica

37. Economic evaluation of sFlt-1/PIGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.014>.

Clinical Trials

38. Randomized Open-label Control Trial to Evaluate if the Incorporation of sFlt1/PIGF Ratio in the Diagnosis and classification of PE improves maternal and perinatal outcomes in women with the suspicion of the disease (Europe) – Estudo em fase de recrutamento

39. Interest of sFlt1/PIGF Ratio at Obstetric Emergencies (AngioCHIC) – Estudo em fase de recrutamento

Literatura Cinzenta

40. Peraçoli JC; Borges VT; Ramos JG; Cavalli RC; Costa SH; Oliveira LG, et al. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2017. Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 8/comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação – Guia

10.3 ESTUDOS INCLUÍDOS

Cochrane Library

1. Endoglin, PIGF and sFLT-1 as markers for predicting pre-eclampsia. 2008. <https://doi.org/10.1080/00016340802253759>.

2. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.08.007>.

3. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. 2019. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739>.

PUBMED

4. 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. 2018. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182.
5. 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. 2016. <https://doi.org/10.3310/hta20870>.
6. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6270187>.

BVS

7. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05365-9>.
8. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760>
9. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156013>.
10. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. 2014. <https://doi.org/10.1002/uog.13224>.

Science direct

11. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.10.007>.

10.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Os estudos foram incluídos para revisão de evidências a partir de título e resumo se continham informações sobre suspeita de pré-eclampsia e avaliação dos marcadores séricos PlGF, sFlt-1. As referências selecionadas para leitura do texto na íntegra deveriam possuir informações sobre:

1. Mulheres grávidas (≥ 18 anos) com suspeita de pré-eclâmpsia entre as semanas gestacionais 24ª e 36ª + 6 dias ou segundo e terceiro trimestre gestacional, triadas a partir da histórica

clínica associada a avaliação da pressão arterial e determinação qualitativa ou quantitativa da proteinúria (padrão ouro);

2. Avaliação dos marcadores séricos PlGF, sFlt-1 e sua relação (sFlt-1/PlGF) em comparação ao padrão ouro de predição;

3. Resultados do desempenho do teste sFlt-1/PlGF quanto a sua acurácia diagnóstica e prognóstica (complicações maternas, perinatais e vitalidade fetal);

Para a busca de evidências foram selecionados ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos não randomizados, quando os primeiros não estiveram disponíveis; revisões sistemáticas e metanálises, sem restrição de intervalo de tempo de publicação ou idioma. A busca de evidências contemplou 7 diferentes ferramentas de busca, sendo recuperadas 134 referências pelas estratégias de busca propostas na tabela 1 de forma individualizada para cada ferramenta de pesquisa, sendo eliminados os estudos duplicados. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e triagem sobre os títulos e resumos foram selecionados 52 artigos para leitura completa.

Após leitura na íntegra, foram incluídos 23 estudos para elaboração deste PTC. Os artigos avaliaram a capacidade preditora da relação entre soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) e placentar growth factor (PlGF) em comparação ao cenário atual, onde o diagnóstico é realizado a partir da história clínica pregressa, monitoramento da pressão arterial e da proteinúria, em mulheres grávidas adultas, avaliando complicações perinatais, morbimortalidade e prognóstico da pré-eclâmpsia.

10.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Qualquer um dos itens a seguir foi considerado como um critério para exclusão do estudo:

1. Quanto ao tipo de estudo, foram excluídas revisões unicamente narrativas, estudos piloto de fase I ou II, avaliações exclusivamente econômicas, guias ou diretrizes de manejo a pré-eclâmpsia, capítulos de livros ou resumos de congressos.

2. Quanto à intervenção, foram excluídas intervenções onde os marcadores tenham sido avaliados isoladamente em detrimento a relação entre eles, ou em associação com outros marcadores.

3. Quanto ao sujeito do estudo, foram excluídas mulheres no primeiro trimestre de gestação (<20 semanas gestacionais), com pré-eclâmpsia prévia, sobreposta ou eclâmpsia.

4. Estudo que avaliou os marcadores em populações que possuíam outras comorbidades, como doenças autoimunes, HIV e diabetes.

10.6 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

Após realização da busca nas bases de dados e triagem inicial, os estudos foram extraídos para planilhas do Microsoft Office Excel® por um único revisor, para leitura na íntegra e análise dos dados, como parte de um processo de validação interna. A construção do PTC seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas – Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.⁽²⁴⁾ A qualidade da evidência dos estudos observacionais do tipo coorte e ensaios clínicos randomizados foram avaliadas por instrumentos adaptados das ferramentas ROBINS-I e RoB-2, respectivamente.^(25,26) As revisões sistemáticas e metanálises foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*), devido a capacidade da ferramenta avaliar integralmente estudos randomizado e não randomizados.⁽²⁷⁾

O instrumento ROBINS-I⁽²⁵⁾, adaptado para estudos observacionais, possui 17 pontos de avaliação, que são igualmente considerados para a avaliação final, o instrumento adaptado para ensaios clínicos randomizados (RoB-2)⁽²⁶⁾ possui 13 pontos de avaliação, enquanto o instrumento adaptado para revisões sistemáticas (AMSTAR) possui 16 pontos de avaliação⁽²⁷⁾. A tomada de decisão requer ponderação sobre a força da evidência geral dos estudos e em relação a cada domínio individualmente avaliado quanto a qualidade da evidência pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).⁽²⁴⁾

10 RESULTADOS

10.1 RESULTADOS DAS BUSCAS

A busca sistematizada identificou 132 estudos após remoção de duplicidades, dos quais 81 artigos foram considerados inicialmente como irrelevantes pela triagem do título e resumo, e 27 artigos foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta maneira, neste PTC foram incluídos 11 artigos para revisão, conforme a Figura 4.

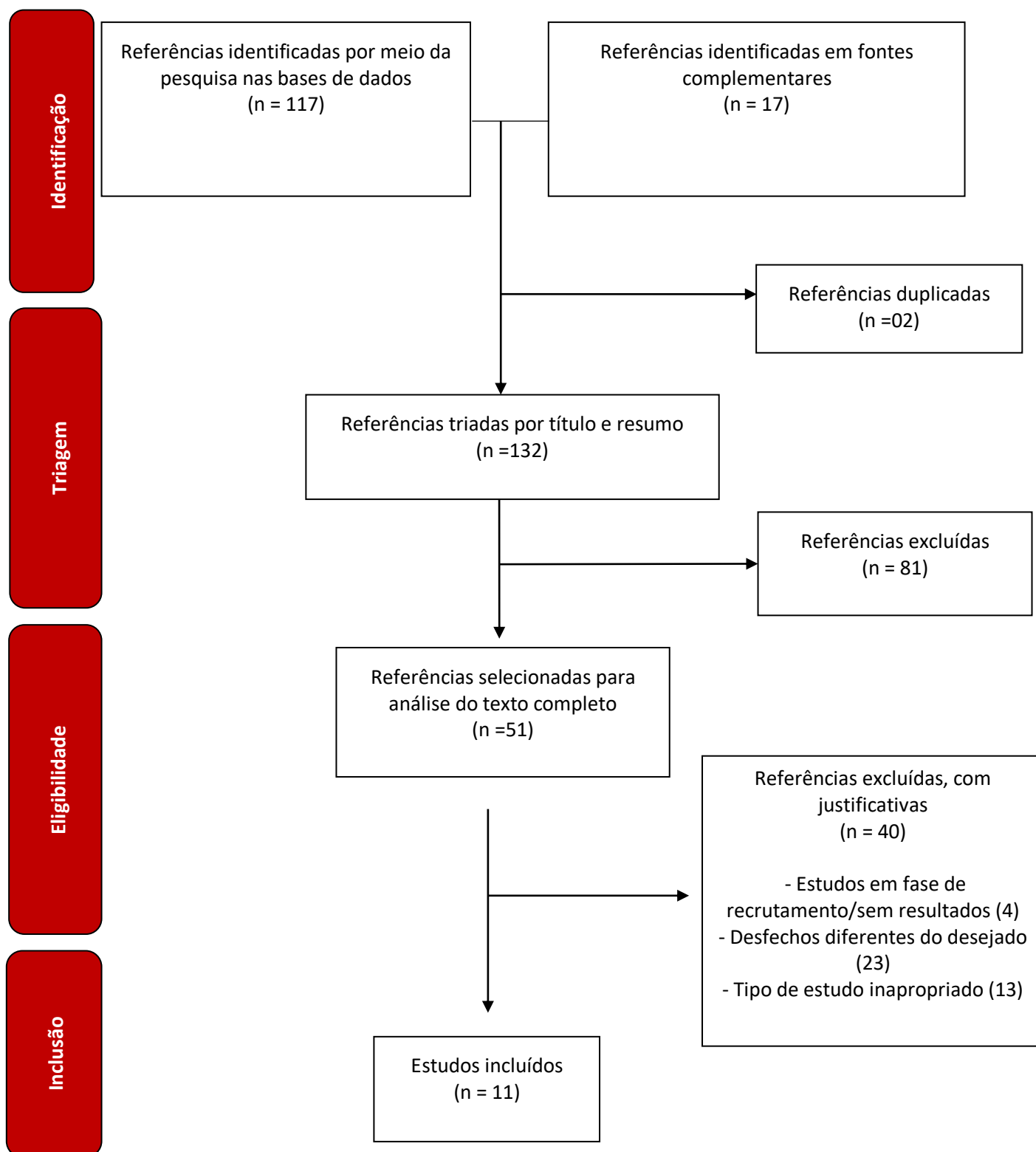


FIGURA 4: Fluxograma da seleção das evidências.

10.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

TABELA 2: Detalhamento dos estudos incluídos.

Referência	Desenho	Objetivo de estudo/População	Duração	Desfechos	Limitações descritas pelos autores	Resultados por desfecho	Conclusão
De Vivo et al. 2008 ²⁹ Endoglin, PlGF and sFLT-1 as markers for predicting pre-eclampsia	Estudo observacional (Caso-controle)	-Avaliar PlGF e sFlt-1 nas semanas gestacionais 24-28 para prever PE. Amostra inicial (n) – 1258 mulheres. Amostra final (n) – 105 mulheres	24 meses	Acurácia prognóstica	Divisão de idade gestacional de PE precoce e tardia diferente de outros estudos, o que impossibilita comparação.	<u>Acurácia prognóstica:</u> Sensibilidade: 88,5% Especificidade: 88,5% Acurácia: 88,5% Valor preditivo positivo (VPP): 88,5% Valor preditivo negativo (VPN): 88,5%	PlGF e sFlt-1 podem ser usados como marcadores para prever a pré-eclâmpsia, mas sFlt-1: PlGF parece ser mais preciso.
Sharp et al. 2019 ³⁰ A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction	Ensaio clínico randomizado Placebo controlado	Determinar a eficácia de biomarcadores angiogênicos na previsão de resultados adversos da gravidez, como restrição severa	21 meses	- Mortalidade neonatal (Sobrevida global) -Tempo até o parto -Morbidade	Não inclusão de algumas variáveis no modelo estatístico; As mulheres foram gerenciadas de maneira diferente entre as unidades.	<u>Mortalidade neonatal/sobrevida:</u> OD: 0,51 (0,286 - 0,904) p=0,021 <u>Tempo até o parto:</u> OD: -0,6 (-0,8 a -0,3)	Restrição do crescimento fetal e mortalidade neonatal (sobrevida global) podem ser previstas usando um

		do crescimento fetal Mulheres em idade gestacional de 22 a 29 semanas +6dias Amostra inicial (n) – 135 mulheres. Amostra final (n) – 105 mulheres		neonatal -Peso ao nascer		p<0,001 <u>Morbidade neonatal:</u> OD: 0,69 (0,543-0,875) p=0,002 <u>Peso ao nascer:</u> OD: -119,43 (-151,94 a 86,93) p<0,001	modelo que envolve a relação peso fetal estimado e razão sFlt-1: PlGF. Esse modelo requer validação em uma coorte maior, mas pode permitir uma tomada de decisão informada sobre o manejo da gravidez, especialmente em casos previsíveis
Cerdeira et al. 2019 ³¹ Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE	Ensaio clínico randomizado	Avaliar se a razão sFlt-1:PlGF, usada em combinação com as diretrizes clínicas, pode reduzir o número de mulheres admitidas devido à suspeita de PE. Avaliar o desempenho real e utilidade clínica	22 meses	-Acurácia prognóstica - Hospitalização materna -Tempo até iniciar PE -Peso ao nascer	Estudo realizado em um único centro, o que pode limitar a generalização dos achados.	<u>Acurácia prognóstica:</u> Braço não revelado Sensibilidade: 83,3% (95%CI, 58,6-96,4) Especificidade: 80,1% (95%CI, 73,2-85,9) VPP: 31,3% (95%CI, 18,7-46,3) VPN: 97,8% (95%CI, 93,7-99,5) Braço revelado	O uso da razão sFlt-1:PlGF melhora precisão clínica sem alterar a taxa de admissão.

		<p>do marcador.</p> <p>Mulheres em idade gestacional de 24 a 37 semanas.</p> <p>Amostra inicial (n) – 381 mulheres.</p> <p>Amostra final (n) – 370 mulheres.</p> <p>Avaliação <i>intention to treat</i></p>		<p>-PIG</p> <p>-APGAR</p> <p>-Admissão em UTI neonatal</p>		<p>Sensibilidade: 100% (95%CI,85,8-100)</p> <p>Especificidade: 77,8% (95%CI,70,6-83,9) VPP:40% (95%CI,27,6-53,5)</p> <p>VPN:100% (95%CI,97,1-100)</p> <p><u>Hospitalização materna:</u></p> <p># Admissões dentro de 24h a partir do atendimento/teste</p> <p>60 mulheres no grupo intervenção e 48 mulheres no grupo comparador.</p> <p>RR: 1,24 (0,89-1,70)</p> <p># Admissões dentro 7 dias após teste – RR:1,06 (0,81-1,39)</p> <p># Admissões até o parto - RR:0,93 (0,82-1,06).</p> <p><u>Tempo até iniciar PE:</u></p> <p># PE dentro de 7</p>	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

						<p>dias ($p=0,038$)</p> <p>Braço revelado admitiu 100% (24/24) das mulheres com PE.</p> <p>VPP: 40%</p> <p>Sensibilidade: 100%</p> <p>Especificidade: 77,8%</p> <p>Braço não revelado admitiu 83% (15/18) das mulheres com PE.</p> <p>VPP: 31,3%</p> <p>Sensibilidade: 83,3%</p> <p>Especificidade: 80,1 %</p> <p><u>Peso ao nascer:</u> Nos braços revelado ($p=0,000$) e não revelado ($p=0,008$), os bebês de mulheres que foram hospitalizadas eram menores do que os de mulheres não</p>	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

						<p>hospitalizadas.</p> <p><u>PIG</u>: Houve maior porcentagem de bebês PIG no grupo revelado ($p=0,012$), do que no grupo não revelado ($p=0,19$).</p> <p><u>APGAR</u>: Não houve diferença entre bebês do grupo não revelado ($p=0,938$), embora tenha havido entre os de mães do grupo revelado ($p=0,000$).</p> <p><u>Admissão em UTI neonatal</u>: Não houve diferença no grupo não revelado ($p=0,745$). No grupo revelado, houve diferença entre bebês de mulheres hospitalizadas ou não ($p=0,041$).</p>	
<p>Agrawal et al. 2018³²</p> <p>Meta-Analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise</p>	<p>Explorar a precisão preditiva da razão sFlt-1: PlGF na pré-eclâmpsia</p>	<p>Estudos publicados de 2007 a 2017</p>	<p>- Acurácia prognóstica</p> <p>-Tempo até iniciar PE</p>	<p>Alta heterogeneidade dos estudos</p> <p>Não possibilidade de distinção entre</p>	<p><u>Acurácia prognóstica</u>: Na população geral, Sensibilidade: 0,80 (IC 95%, 0,68-0,88) e Especificidade: 0,92</p>	<p>A razão sFlt-1:PlGF é uma valiosa ferramenta de triagem para pré-eclâmpsia,</p>

and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhirE		<p>Amostra inicial (n) – 3736 artigos</p> <p>Amostra final (n) – 15 artigos</p> <p>Somando:</p> <p>-534 casos com PE</p> <p>-19587 controles</p>			<p>doença de início precoce e tardio</p> <p>Viés de publicação</p>	<p>(IC 95%, 0,87-0,96). VPP:10,5 (6,2-18,0) VPN: 0,22 (0,13-0,35)</p> <p>Em população de alto risco, sensibilidade: 85% especificidade: 87%</p> <p>Em população de baixo risco, sensibilidade: 77% especificidade:94%</p> <p><u>Tempo até iniciar PE</u> A maioria dos estudos não relatou o tempo em que o teste pode incluir ou excluir a doença com segurança.</p>	podendo ajudar na tomada de decisões, estratificação do tratamento e melhor alocação de recursos.
<p>Frampton et al. 2016³³</p> <p>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</p>	Revisão sistemática e análise econômica	Avaliar a precisão do diagnóstico e a relação custo-benefício dos testes baseados em PlGF (incluindo razão sFlt-1: PlGF) para pacientes encaminhadas para atendimento secundário com suspeita de PE	<p>5 meses</p> <p>Busca realizada de março a julho 2015</p>	- Acurácia prognóstica	<p>Não foram identificadas comparações frente a frente dos testes.</p> <p>Não investigação da precisão dos testes baseados em PlGF quando usados como substitutos dos testes de proteinúria.</p>	<p><u>Acurácia prognóstica:</u></p> <p>Descartar PE dentro de 4 semanas (ponto de corte 38): Sensibilidade: 66%-75% Especificidade:83% VPP:38,6%</p> <p>Descartar PE dentro de 3 semanas</p>	Os resultados sugerem que haveria benefícios clínicos e econômicos com adição do teste de triagem PlGF ou razão sFlt-1: PlGF, quando associados à avaliação

		<p>nas semanas 20 a 37 da gravidez.</p> <p>Amostra inicial (n) – 1972 artigos;</p> <p>Amostra final (n) – 4 artigos, dos quais 2 eram sobre razão sFlt-1: PlGF</p> <p>1-Estudo PROGNOSIS (39)</p> <p>2-Álvarez-Fernández et al. (2014) (40)</p>			<p>Estudos de precisão do teste foram considerados de alto risco de viés de revisão clínica.</p>	<p>(pontos de corte 23 vs 85): Sensibilidade: 92% vs 56% Especificidade: 81% vs 97% VPN: 93,8%</p> <p>Descartar PE dentro de 1 semana (ponto de corte 38): Sensibilidade: 80-88% Especificidade: 78-80% VPN: 99,3%</p>	clínica padrão, para mulheres com suspeita de PE entre 20 e 37 semanas de gestação.
<p>Lou et al. 2019¹⁹</p> <p>Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women.</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo</p> <p>(coorte retrospectiva)</p>	<p>Comparar a razão entre PE e outras complicações na gravidez e controles normais;</p> <p>Determinar um possível valor de corte que auxilie no diagnóstico de EP;</p> <p>Esclarecer o valor dessa proporção na previsão da duração da</p>	46 meses	<p>- Acurácia prognóstica</p> <p>- Tempo até o parto</p>	<p>Número limitado de pacientes com hipertensão gestacional para comparar com PE</p>	<p><u>Acurácia prognóstica:</u></p> <p>Ponto de corte 21,5 e descarte de PE antes de 34 semanas – PE geral VPN: 97,9% PE precoce VPN: 100% PE tardio VPN: 91,7%</p> <p>Ponto de corte 97,2 e diagnóstico de PE após 34 semanas – PE geral VPP: 97,5% PE precoce VPP:</p>	<p>A razão sFlt-1:PlGF materna é um biomarcador eficiente no diagnóstico antes de 34 semanas de gestação.</p> <p>Essa razão pode ser usada para prever o momento do parto das gestações associadas a</p>

		gravidez na população chinesa				100% PE tardio VPP: 75%	PE.
		Amostra (n) – 118 mulheres;				<u>Tempo até o parto:</u> Razão sFlt-1:PIGF (mediana±faixa interquartil) nos subgrupos (p=0,004)-parto dentro de 7 dias (309,4 ± 59,6) (n=47) -parto depois de 7 dias (120,9 ± 18,0) (n=17)	
Graupner et al. 2019 ³⁴ Role of sFlt-1/PIGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia	Estudo observacional Único centro (Coorte Retrospectiva)	Avaliar o papel da razão sFlt-1:PIGF, relação cérebro placentária (CPR), índice médio de pulsatilidade das artérias uterinas (mUtA-PI) na predição de resultado perinatal adverso em gestação com PE de início tardio Amostra inicial (n) – 995 mulheres Amostra final (n) – 67 mulheres	8 anos	-Acurácia prognóstica - Complicações maternas -Morbidade neonatal -Admissão em UTI neonatal -Apgar -PIG -Peso ao nascer	Casos de PE coletados retrospectivamente ; Os preditores de resultado perinatal adverso não foram registrados para todos os casos, o que diminuiu a amostra; Estudo não detecta pequenas variações entre os preditores de resultado perinatal adverso. A não mensuração	<u>Acurácia prognóstica:</u> A razão sFlt-1:PIGF >110, caracterizando PE de início tardio foi observada em 40,3% da população (27/67). <u>Complicações maternas:</u> não relatado <u>Morbidade neonatal:</u> sFlt-1/PIGF ≤110 (n=40) 7(17,5%) sFlt-1/PIGF ≥110 – (n=27) 5(18,5%)	A adição da razão sFlt-1:PIGF à vigilância fetal de rotina antes do parto em pacientes com PE pode ser útil para identificar casos de PIG.

					<p>de mUtA-PI e a RCP em todas as mulheres no momento do diagnóstico de PE e avaliação da razão sFlt-1:PIGF, pode ter prejudicado a correlação do Doppler fetal.</p>	<p>OD:1,002 (0,995-1,009)</p> <p><u>Admissão em UTI neonatal:</u></p> <p>8 mulheres de 67 tiveram sFlt-1/PIGF >201.</p> <p>Nesse grupo houve maior chance de internação em UTI neonatal comparado a razão sFlt-1/PIGF<201 (37,5% vs. 8,5%, p = 0,048).</p> <p><u>APGAR:</u> Não foi encontrada correlação com a razão sFlt-1/PIGF.</p> <p><u>PIG:</u> Associação significativa da razão sFlt-1:PIGF com PIG (AUC = 0,856, p = 0,001, IC95% 0,75-0,97). OD: 1,012 (1,003 – 1,021).</p> <p><u>Peso ao nascer:</u> Observou-se menor peso ao nascer nos casos com maior</p>	
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

						razão sFlt-1/PlGF (2370 g, IQR 2100–2990 vs. 2950 g, IQR 2653–3206; p=0,02).	
<p>Bian et al. 2019³⁵</p> <p>Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia.</p>	<p>Estudo observacional</p> <p>Multicêntrico duplo cego</p> <p>(Coorte prospectiva)</p>	<p>Investigar razão sFlt-1:PlGF na previsão de resultados adversos em mulheres asiáticas grávidas com suspeita de pré-eclâmpsia</p> <p>Amostra inicial (n) – 764 mulheres</p> <p>Amostra final (n) – 700 mulheres</p>	24 meses	<p>-Acurácia prognóstica</p> <p>-Morbidade neonatal</p> <p>-</p> <p>Complicações maternas</p>	<p>Dados foram validados com imunoensaio Elecsys®. Os pontos de corte ideais podem ser diferentes com uso de outros kits.</p> <p>Por ser um estudo observacional, o ponto de corte identificado deve ser corroborado por ensaios clínicos que comprovem sua capacidade de redução de hospitalizações, desfechos maternos e fetais adversos em relação a prática atual.</p>	<p><u>Acurácia prognóstica:</u> Razão sFlt-1:PlGF ≤38 para descartar PE dentro de 1 semana: VPN: 98,6% (IC 95%, 97,2%-99,4%) VPP:17,9% Sensibilidade:76,5% Especificidade:82,1 % AUC:84,3%</p> <p>A razão sFlt-1:PlGF >38, para descartar PE dentro de 4 semanas: VPP:30,3% (IC 95%, 23,0%-38,5%), Sensibilidade:62,0%; Especificidade:83,9 % AUC:81,2%</p> <p><u>Morbidade neonatal:</u> Razão sFlt-1:PlGF ≤38 para descartar resultados adversos em 1 semana VPN:98,9% (IC 95%, 97,6% -99,6%) AUC:91.0% (95% CI,</p>	<p>O ponto de corte da relação sFlt-1:PlGF de 38 demonstrou valor clínico para a previsão a curto prazo de PE em mulheres asiáticas ajudando a prevenir hospitalizações e intervenções desnecessárias.</p>

						<p>87.1%–94.5%)</p> <p>Razão >38 para descartar resultados adversos em 4 semanas VPP:53,5% (IC 95%, 45,0% -61,8%) AUC:83,1% (95% CI, 79.1%–86.9%)</p> <p><u>Complicações maternas:</u> Não foi possível determinar de forma isolada, mas a relação entre PE (ponto de corte 38) e morbidade neonatal/materna demonstrou VPN:97,8% (IC 95%, 96,2% -98,9%) dentro de 1 semana e um VPP:65,0% (95% IC, 56,6% a 72,8%) dentro de 4 semanas.</p>	
<p>Klein et al. 2016³⁶</p> <p>Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia.</p>	<p>Estudo observacional Multicêntrico, não intervencional , aberto</p> <p>(Coorte</p>	<p>Avaliar a influência da razão de sFlt-1: PIGF na tomada de decisão dos médicos em mulheres grávidas com</p>	<p>Início em julho de 2012</p>	<p>-Acurácia prognóstica</p> <p>- Hospitalizaçã o</p> <p>-Morbidade</p>	<p>-Grande número de mulheres excluídas da análise per protocolo;</p> <p>- Limitação nas generalizações dos resultados, pois os</p>	<p><u>Acurácia prognóstica:</u> A pré-eclâmpsia ocorreu com maior frequência em pacientes com uma relação sFlt-1/PIGF de 85 (40,5%), em</p>	<p>O teste influenciou a tomada de decisão clínica para a hospitalização apropriada em uma proporção</p>

	prospectiva)	<p>sinais e sintomas de PE na prática clínica de rotina.</p> <p>Amostra inicial (n) – 209 mulheres</p> <p>Amostra final (n) – 192 mulheres (análise completa) ou 118 (per protocol)</p>		neonatal	<p>locais envolvidos no estudo tinham familiaridade com a razão de sFlt-1: PlGF e seu uso, além de conhecimentos substanciais no manejo da PE.</p>	<p>comparação com 33 a <85 (28,1%) e <33 (9,8%).</p> <p><u>Hospitalização:</u> Em 16,9% mulheres (20/118), a decisão de internação foi alterada após o conhecimento da relação. Em 13 mulheres (11,0%), a decisão inicial de hospitalizar foi alterada para não hospitalização. Em sete mulheres (5,9%), a decisão revisada foi de hospitalização (p <0,0001).</p> <p><u>Morbidade neonatal:</u> O risco de RCIU no feto e síndrome do desconforto respiratório no recém-nascido foi menor se o resultado do sFlt-1: PlGF estivesse <33, em comparação com ≥85.</p>	considerável de mulheres com suspeita de PE.
Gomez-Arriaga et al.	Estudo	Avaliar o	5 anos	-Acurácia	Pequeno tamanho	<u>Acurácia</u>	A relação

2014 ³⁷ Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia	observacional (Coorte prospectiva)	desempenho do índice médio de pulsatilidade da artéria uterina (UtA-PI) e a razão de sFlt-1: PIGF para a avaliação prognóstica de fatores maternos, resultados perinatais e o intervalo de tempo até o parto em casos de PE de início precoce ($\leq 34 + 0$ semanas) com tentativa de tratamento expectante. Amostra inicial (n) – 130 mulheres Amostra final (n) – 51 mulheres		prognóstica -Tempo até o parto -Morbidade neonatal - Complicações maternas -APGAR	amostal; Resultados de UtA-PI e/ou sFlt-1 / PIGF não foram obtidos em 43/94 (46%) da coorte de casos elegíveis, o que pode introduzir uma fonte de viés; Resultados de UtA-PI e/ou sFlt-1 / PIGF contaram com medida única, não tendo vários pontos de análise ao longo do estudo, devido à natureza observacional do trabalho.	<u>prognóstica:</u> sensibilidade fixada em 95% Sensibilidade: 14% VPP:51% VPN:75% Especificidade fixada em 95% Especificidade:54% VPP:43% VPN:95% <u>Tempo até o parto:</u> ($p < 0,001$) Primeiras 48 h - Razão sFlt-1:PIGF > 655 : 92% (12/13) dos casos. Razão sFlt-1:PIGF ≤ 655 : 39% (15/38) dos casos 48h e 7 dias – Razão sFlt-1:PIGF > 655 : 8% (1/13) Razão sFlt-1:PIGF ≤ 655 : 19% (7/38) Após 7 dias - Razão sFlt-1:PIGF > 655 : 0% (0/13) Razão sFlt-1:PIGF ≤ 655 : 42% (16/38)	média de UtA-PI e razão de sFlt-1: PIGF em combinação com a idade gestacional é útil para a avaliação prognóstica de complicações perinatais no momento do diagnóstico de PE de início precoce, mas essa combinação tem valor limitado para a predição de complicações maternas. A razão de sFlt-1: PIGF > 655 está intimamente relacionada à necessidade de parto dentro de 48 horas.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						<u>Morbidade neonatal:</u> OD: 1,001 (1,000-1,003) Sensibilidade: 64% Especificidade: 95% AUC: 0,89 (95% CI, 0,79-0,99) <u>Complicações maternas:</u> (idade gestacional, $p < 0,01$) AUC: 0,72 (95% CI, 0,58–0,86) <u>APGAR:</u> Apgar foi positivamente correlacionado com idade gestacional ($p < 0,001$).	
Tardif et al. 2017 ³⁸ Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population	Estudo observacional prospectivo Único centro (Caso-controle)	Investigar o uso de sFlt-1, PlGF e sua proporção na previsão de pré-eclâmpsia. Amostra (n) – 67 mulheres	6 meses	-Acurácia prognóstica - Tempo até iniciar PE -Tempo até parto	Baixa sensibilidade População heterogênea	<u>Acurácia prognóstica:</u> Sensibilidade: 25% (95% CI: -5–55) Especificidade: 93% (95% CI: 87–100) VPP: 33% VPN: 90% OD: 4,6 (0,6-29,5). <u>Tempo até iniciar PE:</u> 17 a 10 dias (2-55 dias), com razão maior entre mulheres que desenvolveram PE	Em uma população heterogênea de alto risco, os marcadores angiogênicos auxiliaram na previsão do início da PE com alta especificidade.

						<p>dentro de 5 semanas (104 ± 30 versus 10 ± 2, $p < 0,001$).</p> <p><u>Tempo até o parto:</u> A proporção de nascimentos pré-termo entre as 87 crianças foi significativamente maior no grupo PE.</p>	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

10.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada individualmente e por desfecho, sendo sumarizados na tabela 3. Os resultados oriundos das avaliações de qualidade dos estudos foram distribuídos por desfechos.

10.3.1 *Acurácia prognóstica*

O estudo de De Vivo et al. (2008) encontrou no grupo pré-eclâmtico um aumento significativo para endoglina ($p<0,001$), sFlt-1 ($p<0,001$) e razão sFlt-1: PlGF ($p<0,001$). Semelhantemente ao grupo pré-eclâmtico, um aumento significativo foi encontrado no grupo controle para endoglina ($p<0,001$), sFlt-1 ($p=0,002$) e razão sFlt-1: PlGF ($p=0,04$), enquanto não houve diferenças para PlGF ($p=0,1$). A razão sFlt-1: PlGF demonstrou o melhor perfil diagnóstico ($AUC=0,92$) e ponto de corte para diferenciar PE de não PE (38,47 pg/ml), com acurácia diagnóstica de 88,5%.

Cerdeira et al. (2019) demonstrou que não houve diferença significativa na incidência de pré-eclâmpsia entre os braços do estudo razão sFlt-1:PlGF, revelada e não revelada ($p=0,291$). Significativamente, mais mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 7 dias foram admitidas no braço do estudo de revelação do que no braço do estudo não revelado ($p=0,038$). No braço revelado, 100% ($n=24/24$) das mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 7 dias foram admitidas (VPP, 40,0% [IC95%, 27,6-53,5]; sensibilidade, 100% [IC95%, 85,8- 100]; especificidade, 77,8% [IC 95%, 70,6-83,9]). Isso contrasta com o grupo de estudo não revelado, no qual 83% ($n = 15/18$) foram admitidos (VPP, 31,3% [IC 5%, 18,7-46,3], sensibilidade; 83,3% [IC 95%, 58,6-96,4], especificidade 80,1% [IC 95%, 73,2-85,9]). Três pacientes que receberam alta no braço não revelado desenvolveram pré-eclâmpsia em 7 dias. O uso do teste permite a identificação correta de mulheres com pré-eclâmpsia no braço revelador, onde o uso da razão em combinação com o manejo clínico padrão identificou 100% dos pacientes, enquanto o tratamento clínico padrão (braço não revelado) realizado pela mesma equipe clínica, identificou 83%. A razão sFlt-1:PlGF permite identificar de forma acurada as mulheres que desenvolverão PE.

A revisão e metanálise conduzida por Agrawal et al. (2018) demonstrou que a razão apresentou uma sensibilidade combinada de 80% (intervalo de confiança de 95%, 0,68-0,88), especificidade de 92% (intervalo de confiança de 95%, 0,87-0,96), razão de probabilidade positiva de 10,5 (intervalo de confiança de 95%, 6,2 - 18,0) e uma razão de verossimilhança negativa de 0,22 (intervalo de confiança de 95%, 0,13 a 0,35) na previsão de pré-eclâmpsia em pacientes de alto e

baixo risco. A maioria dos estudos não fez distinção entre doença de início precoce e tardio, o que impossibilitou a análise. A razão sFlt-1:PIGF revelou-se uma valiosa ferramenta de triagem para pré-eclâmpsia e pode ajudar na tomada de decisões, estratificação do tratamento e melhor alocação de recursos.

Frampton et al. (2016) demonstrou os resultados de precisão diagnóstica e prognóstica para a razão sFlt-1:PIGF disponíveis em dois estudos que avaliaram três pontos de corte de teste: 23, 38 e 85. Os estudos não são diretamente comparáveis porque diferiram no ponto de corte empregados e os períodos durante os quais a regra de entrada ou saída de PE foi aplicada. O estudo de Álvarez-Fernández et al. analisou os pontos de corte da razão sFlt-1:PIGF de 23 e 85 para prever PE. Seu objetivo era determinar se o ponto de corte original de 85, desenvolvido a partir de um estudo de controle de caso de mulheres com gravidez normal e com PE, poderia ser melhorado para mulheres com suspeita de PE que apresentassem até 34 semanas de gestação (n=62). No entanto, não foi relatado se a análise foi estatisticamente alimentada para atingir um nível especificado de precisão. O novo ponto de corte 23 teve sensibilidade consideravelmente maior do que o ponto de corte existente de 85 (92% vs. 56%), embora ambos apresentem incerteza moderada, e a especificidade foi menor no ponto de corte 23 (81% vs. 97%). O VPN de 93,8% sugere que o ponto de corte de 23 é apropriado para descartar PE, embora exista uma incerteza moderada em torno desse valor preditivo (IC 95% 77,8% a 98,9%). As estimativas da AUC das análises ROC sugerem que para o estudo PROGNOSIS, a razão sFlt-1:PIGF tendeu a ter maior precisão do que apenas as informações clínicas para excluir PE (AUC 0,82-0,90 em comparação com 0,75-0,79), embora deva-se observar que os ICs para as estimativas da AUC se sobrepõem, a adição de informações clínicas ao resultado do teste não pareceu aumentar a capacidade preditiva de maneira consistente (intervalo de AUC de 0,85-0,91).

Lou et al. (2019) demonstrou que a razão sFlt-1/PIGF de 21,5 apresentou o melhor desempenho para descartar PE antes de 34 semanas de gestação, com o VPN de 97,9%, 100% e 91,7% para PE geral, PE de início precoce e PE de início tardio, respectivamente. Entretanto, o ponto de corte de 97,2 teve o melhor desempenho para confirmar o diagnóstico de PE antes de 34 semanas, com o VPP de 97,5%, 100% e 75,0% para PE geral, PE de início precoce e PE de início tardio, respectivamente. Este resultado confirmou o potencial uso clínico da relação sFlt-1/PIGF para o diagnóstico de PE, especialmente antes das 34 semanas de gestação.

Graupner et al. (2019) observou na coorte de casos de PE de início tardio apenas 27 de 67 mulheres apresentando uma razão sFlt-1/PIGF >110. O uso de 110 como ponto de corte para PE de início tardio revelou alta especificidade (95,5%) com sensibilidade moderada (58,2%) em outros estudos que avaliam esse grupo específico de pré-eclâmpicas. Esses dados são importantes para a interpretação da razão sFlt-1/PIGF em mulheres com suspeita de PE independentemente se de início

precoce ou tardio, ressaltando a importância da união entre diagnóstico clínico e laboratorial no descarte ou diagnóstico de PE.

A relação entre PE e valores altos da razão sFlt-1:PlGF é evidenciada por Klein et al. (2016), que observou a pré-eclâmpsia ocorrendo mais frequentemente em mulheres com uma relação sFlt-1/PlGF de 85 (40,5%), em comparação com 33- <85 (28,1%) e <33 (9,8%). Em adição, é importante salientar que na população de segurança desse estudo (200 mulheres), os únicos casos de eclâmpsia (n=2), síndrome HELLP (n=3), edema pulmonar (n=1), insuficiência renal aguda (n=3) e hemorragia (n=1) ocorreram em pacientes com uma relação sFlt-1/PlGF igual ou superior a 85.

Gomez-Arriaga et al. (2014) demonstra a importância da correlação entre razão sFlt-1:PlGF e idade gestacional para maior acurácia na predição de PE (VPP=83%; VPN=88%), na decisão por manejo expectante ou não.

Bian et al. (2019) demonstrou que a mediana da razão sFlt-1:PlGF na consulta inicial foi maior nos pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 1 semana (193,8) em comparação aos pacientes que não desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 1 semana (7,5). O mesmo padrão também foi observado nos pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 4 semanas (71,4) em comparação com aqueles que não desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 4 semanas (6,9) e nos pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia a qualquer momento (45,5) em comparação com aqueles que não desenvolveram (6,6). O VPN para descartar a pré-eclâmpsia dentro de 1 semana usando uma relação sFlt-1:PlGF de ≤ 38 foi de 98,6% (IC 95%, 97,2% -99,4%). A razão de verossimilhança negativa foi de 0,29 (IC 95%, 0,16–0,53). A AUC da razão sFlt-1:PlGF para descartar a pré-eclâmpsia dentro de uma semana foi de 84,3% (IC 95%, 75,6% -91,4%). O PPV para decidir na pré-eclâmpsia dentro de 4 semanas usando uma razão sFlt-1:PlGF > 38 foi de 30,3% (IC 95%, 23,0% - 38,5%). A razão de verossimilhança positiva foi de 3,86 (IC 95%, 2,99–4,98). A AUC para determinar a pré-eclâmpsia dentro de 4 semanas foi de 81,2% (IC 95%, 74,8% -86,6%). Em suma, o alto NPV do teste permitiu a exclusão de PE dentro de 1 semana diante da suspeita, auxiliando a evitar intervenções, hospitalizações desnecessárias e custos associados.

No estudo de Tardif et al. (2017) a proporção geral de pacientes com razão sFlt-1:PlGF foi significativamente maior no grupo PE (69±13) do que no grupo controle (32±25) (p<0,05). A razão superior a 85 apresentou sensibilidade de 25% (IC95%: 5-55), uma especificidade de 93% (IC95%: 87-100), um VPP de 33% e um VPN de 90%. Uma proporção > 85 aumentou o risco em 4,5 para desenvolver PE (OR = 4,6, IC 95%: 0,6-29,5). No entanto, esse achado não foi significativo na população do estudo, mas foi simplesmente uma tendência, provavelmente devido à falta de poder amostral. Entre as oito mulheres diagnosticadas com PE, a razão média de sFlt-1:PlGF foi de 104±30

para aquelas com início dentro de 5 semanas após o ensaio e de 10 ± 2 para aquelas com intervalos mais longos ($p < 0,001$). Das cinco mulheres que desenvolveram PE após o ensaio, o tempo médio para o início da PE foi de 17 a 10 dias (mediana de 8 dias \pm 2-55 dias).

10.3.2 Hospitalização materna

Cerdeira et al. (2019) demonstrou que o número de admissões não foi significativamente diferente entre os grupos ($n=48$ não revelados versus $n=60$ revelados; $p=0,192$). O braço do estudo revelador admitiu 100% dos casos que desenvolveram pré-eclâmpsia dentro de 7 dias, enquanto o não revelado admitiu 83% ($p=0,038$). Quando as hospitalizações são avaliadas no período até o parto, observa-se 52,6% (20/38) hospitalizadas e 65,9% (31/47) não hospitalizadas ($p=0,242$). O uso do teste produziu uma sensibilidade de 100% (IC 95%, 85,8–100) e um valor preditivo negativo de 100% (IC95%, 97,1-100) comparado com uma sensibilidade de 83,3 (IC95%, 58,6-96,4) e valor preditivo negativo de 97,8 (IC95%, 93,7-99,5) apenas com a prática clínica. Quando incorporada na decisão clínica, o uso da razão sFlt-1:PIGF (≤ 38 baixo risco de desenvolver PE em 7 dias; > 38 alto risco) melhorou significativamente a precisão clínica, sem alterar a taxa de admissão.

Klein et al. (2016) em 16,9% das mulheres (20/118), a decisão de hospitalização foi alterada após o conhecimento da razão sFlt-1:PIGF. Em 13 mulheres (11,0%), a decisão inicial de hospitalizar foi alterada para nenhuma hospitalização; em sete mulheres (5,9%) a decisão revisada foi de hospitalização. Todas as decisões revisadas foram consideradas apropriadas pela equipe em saúde responsável ($p < 0,0001$).

10.3.3 Complicações maternas

Gomez-Arriaga et al. (2014) encontraram desfechos maternos adversos em 51% (26/51) das mulheres do grupo de estudo, porém a razão sFlt-1/PIGF medida no momento do diagnóstico de PE não melhorou a capacidade preditiva de complicações maternas, e o aumento da razão não se associou com complicações específicas ($p > 0,05$). Em contraposição, Klein et al. (2016) demonstrou haver correlação direta entre a razão sFlt-1/PIGF (≥ 85) e complicações maternas, uma vez que os poucos casos de eclâmpsia ($n=2$), síndrome HELLP ($n=3$), edema pulmonar ($n=1$), insuficiência renal aguda ($n=3$) e hemorragia ($n=1$) ocorreram em mulheres com razão sFlt-1/PIGF ≥ 85 .

Graupner et al. (2019), exceto por uma paciente que desenvolveu insuficiência renal pós-parto, não encontrou nenhum resultado materno adverso. Semelhantemente, Bian et al. (2019) relatou apenas um caso onde houve complicação materna e aumento da razão sFlt-1/PlGF (349,8). O número pequeno de casos reportados nos estudos, não permitiu análise elaborada relacionando a razão sFlt-1/PlGF a predição de complicações maternas. Não foram relatados óbitos maternos por nenhum dos artigos revisados.

10.3.4 *Complicações perinatais*

10.3.4.1 *Mortalidade neonatal*

Sharp et al. (2019) demonstrou que a mortalidade neonatal é inversamente proporcional a peso e diretamente proporcional a razão sFlt-1: PlGF. Assim, quanto maior o peso fetal [OR: 4,28 (2,299, 7,975); $p < 0.001$] e menor a razão sFlt-1: PlGF [OR: 0,53 (0,284, 0,994); $p = 0,048$], maior a probabilidade de sobrevivência neonatal. Gomez-Arriaga et al. (2014) encontrou 2 mortes neonatais na população de gestantes estudadas, e ao associar com razão sFlt-1: PlGF (344 ± 269 -420; $p > 0,05$), Índice de pulsatilidade Doppler da artéria uterina (UtA-Pi) (2,07 (1,78-2,36); $p > 0,05$) e idade gestacional (23,1 (20,4-25,9); $p < 0,05$), apenas esta última demonstrou significância. A amostra pequena trouxe imprecisão ao desfecho, culminando em redução de 1 ponto (qualidade moderada).

10.3.4.2 *Tempo até o parto*

Gomez-Arriaga et al. (2014) demonstrou que a razão sFlt-1:PlGF é preditora do tempo que falta para o parto. O estudo estimou que em 92% (12/13) das mulheres com razão sFlt-1:PlGF > 655 e 39% (15/38) dos casos com proporção ≤ 655 tiveram parto nas primeiras 48 h. Para as mesmas razões de sFlt-1:PlGF, 8% (1/13) e 19% (7/38) das mulheres tiveram parto entre 48h e 7 dias, enquanto nenhuma (0/13) e 42% (16/38), tiveram parto após 7 dias, respectivamente.

Considerando o estudo de Sharp et al (2019), observou-se que a presença de pré-eclâmpsia adiantou o parto em 1 semana [média: -0,97 (-1,8, -0,2); $p = 0,020$], e quanto mais elevada a razão maior a probabilidade de parto precoce [média: 0,61 (0,5, 0,7); $p < 0,001$]. Na randomização, quanto maior a idade gestacional, mais tardio foi o parto [média: -0,6 (-0,8, -0,3); $p < 0,001$]. A diferença nas formas de estratificar as razões sFlt-1:PlGF proporcionaram redução de 1 ponto na qualificação de evidencia indireta do estudo (qualidade moderada).

O estudo de Lou et al. (2019) demonstrou que a razão sFlt-1:PlGF em pacientes com PE cuja duração restante da gravidez estava dentro de 7 dias foi significativamente maior do que naquelas com mais de 7 dias, especialmente em PE severa ou de início precoce. Todos os pacientes cujas razões foram superiores a 301,0, o parto aconteceu em 7 dias, independentemente da gravidade da doença, enquanto apenas 66,0% (33/50) dos pacientes com razão inferior a 301,0 o parto aconteceu em até 7 dias ($p=0,018$).

10.3.4.3 Morbidade neonatal

Variações na razão sFlt-1:PlGF não previu morbidade neonatal [média: 1,42 (0,978, 2,075) 0,065] com 46/70 nascidos vivos (66%) experienciando morbidade neonatal, entretanto o aumento do peso fetal diminuiu probabilidade de morbidade neonatal [média: 0,69 (0,543, 0,875) $p=0,002$] (Sharp et al. 2019). Gomez-Arriaga et al. (2014) encontrou significativa associação entre morbidade neonatal e idade gestacional ($p<0,05$).

10.3.4.4 Peso ao nascer

O ensaio clínico de Sharp et al. (2019) encontrou peso ao nascer aproximado de 1050,38g (544,26, 1556,51); $p<0,001$. O estudo associou a primiparidade a maior peso ao nascer [média: 66,36 (15,67, 117,05); $p=0,012$], enquanto elevada razão sFlt-1:PlGF propiciou menor peso ao nascer [média: -119,43 (-151,94, 86,93); $p<0,001$], AUC=94,48% (90,5%-97,9%). Cerdeira et al. (2019) compara o peso ao nascer pela revelação ou não da razão sFlt-1:PlGF, que culminaria no possível desenvolvimento de PE. Este trabalho encontrou no braço não revelado do estudo peso médio de 3070g (2408-3455g) para neonatos de mulheres hospitalizadas, peso 240g ($p=0,007$) inferior do que o de crianças de mulheres não hospitalizadas, que pesaram aproximadamente 3305g (2820-3753g). No braço revelado, a diferença foi significativamente acentuada, com uma diferença de 620 g entre o peso de neonatos de mulheres hospitalizadas 2818 g (IQR, 2363-3203 g) e não hospitalizadas 3433g (IQR, 3045-3780g; $p=0,000$). Graupner et al. (2019) observou baixo peso ao nascer dentre recém-nascidos com anormal razão sFlt-1:PlGF (2370 g, 2100–2990 vs. 2950 g, 2653–3206; $p=0,002$).

10.3.4.5 *Tempo até início da pré-eclâmpsia*

No estudo de Tardif et al. (2017) dentre as 67 pacientes avaliadas, 8 (12%) desenvolveram pré-eclâmpsia. Dentre as mulheres diagnosticadas com PE, a proporção média de sFlt-1:PIGF foi de 104 ± 30 para aquelas com início dentro de 5 semanas após o ensaio; e de 10 ± 2 para aquelas com intervalos mais longos ($p < 0,001$). Das cinco mulheres que desenvolveram PE após as concentrações de sFlt-1 e PIGF definidas como patológicas, o tempo médio para o início da PE foi de 17 a 10 dias, com mediana de 8 dias (e intervalo de 2 a 55 dias).

10.3.4.6 *Pequeno para a idade gestacional (PIG)*

Cerdeira et al (2019) descreve a porcentagem de bebês PIG no grupo de estudo não revelado igual a 22,9% (11/48) nas mulheres hospitalizadas e de 14,7% (20/136) nas mulheres não hospitalizada ($p = 0,19$). Por outro lado, houve uma diferença significativa no braço do estudo de revelação, com a taxa de PIG sendo 26,7% (16/60) nas mulheres admitidas e 11,9% (15/126) nas mulheres não admitidas ($p = 0,012$). Graupner et al. (2019) encontrou em pacientes com início tardio de PE, a adição da razão sFlt-1:PIGF à vigilância fetal de rotina pode ser útil para identificar casos de PIG e repercussões pós-natal, pois a análise ROC revelou para a razão sFlt-1:PIGF um valor preditivo significativo para PIG pós-natal ($AUC = 0,856$, $p = 0,001$, IC 95% 0,75-0,97).

10.3.4.7 *Baixo índice APGAR*

O ensaio clínico randomizado realizado por Cerdeira et al. (2019) não encontrou diferenças significativas para o índice apgar entre crianças de mulheres hospitalizadas e não hospitalizadas ($p = 0,938$) no braço não revelado do estudo. Contudo, houve significante diferença entre neonatos de mulheres hospitalizadas e não hospitalizadas no grupo revelado ($p = 0,000$). Gomez-Arriaga et al. (2014) relacionou o índice com idade gestacional, índice médio de pulsatilidade da artéria uterina e razão sFlt-1: PIGF ($p > 0,05$), encontrando significância estatística apenas na relação entre índice apgar e semanas gestacionais ($p < 0,01$) (qualidade alta).

10.3.4.8 *Admissão em UTI neonatal*

Cerdeira et al. (2019) demonstrou que a necessidade de internação em UTI neonatal esteve positivamente correlacionada com PIG. No grupo de estudo da razão sFlt-1:PIGF não revelada, houve

uma taxa semelhante de internação entre neonatos de mulheres hospitalizadas (16,7%) e não hospitalizadas (14,7%; $p=0,745$). Este resultado contrastou com o braço do estudo revelado, onde houve uma diferença significativa entre os bebês de mulheres hospitalizadas ou não. Neonatos de mulheres hospitalizadas tiveram uma taxa mais alta de admissão em UTI do que os de mulheres não hospitalizadas (26,7% versus 14,3%, respectivamente, $p=0,041$).

Graupner et al. (2019) demonstrou que os casos com razão sFlt-1:PlGF severamente elevada (>201) apresentaram maior chance de internação em UTI neonatal do que os de razão < 201 (37,5% vs. 8,5%, $p=0,048$).

10.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO

A qualidade geral da evidência pelo sistema GRADE é apresentada na tabela 3, e descreve as principais características dos 11 estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: autor e ano, desenho dos estudos; população avaliada, número da amostra e duração do seguimento; intervenção e comparador(es) utilizados; desfechos avaliados; resultados da intervenção e comparador; qualidade da evidência (GRADE) ou qualidade metodológica (AMSTAR) e importância.

TABELA 3: Perfil de evidências segundo ferramenta grade. (54)

Avaliação da qualidade							Resumo dos achados				Qualidade (GRADE)	Importância
							Número de participantes		Efeito			
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção	Controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto eventos a cada 1000 pessoas (IC 95%)		
Acurácia prognóstica (seguimento médio 42 meses)												
10	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências Graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	1526/23317 (6,5%)	21791/23317 (93,5%)	RR 1,20 (0,89-1,70)	187 mais por 1000 (de 103 menos para 654 mais)	AAAA ALTO	CRÍTICA
De vivo et al. 2008	EO											
	RS											
Cerdeira et al. 2019	RSM											
Agrawal et al. 2018												
Frampton et al. 2016												
Lou et al. 2019												
Graupner												

et al. 2019												
Bian et al. 2019												
Klein et al. 2016												
Gomez- Arriaga et al. 2014												
Tardif et al. 2017												
Hospitalização materna (seguimento médio 22 meses)												
2	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	378/762 (49,6%)	384/762 (50,4%)	RR 1,06 (0,81 – 1,39)	30 mais por 1.000 (de 96 menos para 197 mais)	AAAA ALTO	CRÍTICA
Cerdeira et al. 2019	EO											
Klein et al. 2016												
Complicações maternas (seguimento médio 60 meses)												
4	EO	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Grave ¹	Sem imprecisão grave	Nenhuma	411/1210 (34,0%)	799/1210 (66,0%)	Não estimado	-	AAAO MODERADO	CRÍTICA
Bian et al. 2019												
Gomez- Arriaga et al. 2014												
Graupner et al.												

2019												
Klein et al. 2016												
Mortalidade neonatal (seguimento médio 41 meses)												
2	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidencia indireta importante	Grave ²	Nenhuma	121/186 (65,1%)	65/186 (34,9%)	OD 0,53 (0,284-0,994)	128 menos por 1.000 (de 217 menos para 1 menos)	AAAO MODERADO	CRÍTICA
Sharp et al. 2019	EO											
Gomez-Arriaga et al. 2014												
Tempo até o parto (seguimento médio 42 meses)												
3	EO	Sem limitações graves	Grave ³	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	183/324 (56,5%)	141/324 (43,5%)	OD - 0,6 (-0,8 a - 0,3)	1.000 menos por 1.000 (de 1.000 menos para 736 menos)	AAAO MODERADO	IMPORTANTE
Gomez-Arriaga et al. 2014	ECR											
Sharp et al. 2019												
Lou et al. 2019												
Morbidade neonatal (seguimento médio 41 meses)												
2	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	121/186 (65,1%)	65/186 (34,9%)	OD 0,690 (0,543-0,875)	79 menos por 1.000 (de 124 menos para 30)	AAAA ALTO	IMPORTANTE
Sharp et al. 2019	EO											
Gomez-Arriaga et al. 2014												

										menos)		
Peso ao nascer (seguimento médio 22 meses)												
3	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	323/572 (56,5%)	249/572 (43,5%)	OD - 119,43 (-151,94-86,93)	576 mais por 1.000 (de 550 mais para 573 mais)	AAAA ALTO	IMPORTANTE
Sharp et al. 2019	EO											
Cerdeira et al. 2019												
Graupner et al. 2019												
Tempo até início da PE (seguimento médio 06 meses)												
1	EO	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	08/67 (11,9%)	59/67 (88,1%)	Não estimado	-	AAAO MODERADO ⁴	IMPORTANTE
Tardif et al. 2017												
PIG (seguimento médio 59 meses)												
2	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	253/437 (57,9%)	184/437 (42,1%)	OD 1.012 (1.003 – 1.021)	3 mais por 1000 (de 1 mais para 5 mais)	AAAA ALTO	POUCO IMPORTANTE
Cerdeira et al. 2019	EO											
Graupner et al. 2019												
Baixo índice APGAR (seguimento médio 41 meses)												
2	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Grave ⁵	Sem imprecisão grave	Nenhuma	237/421 (56,3%)	184/421 (43,7%)	Não estimado	-	AAAO MODERADO	POUCO IMPORTANTE
Cerdeira et al. 2019	EO											
Gomez-												

Arriaga et al. 2019												
Admissão em UTI neonatal (seguimento médio 59 meses)												
2	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistências graves	Sem evidência indireta importante	Sem imprecisão grave	Nenhuma	253/437 (57,9%)	184/437 (42,1%)	Não estimado	-	AAAA ALTO	IMPORTANTE
Cerdeira et al. 2019	EO											
Grauper et al. 2019												

CI: intervalo de confiança; RR: Risco relativo; OD: odds ratio

1-Extrapolar inferência de complicações maternas baseado na estratificação da razão.

2- Amostra pequena e poucos eventos.

3- Diferença nas estratificações das razões do teste.

4- Estudo observacional

5- Evidência bastante atrelada a peso.

11 SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

No Brasil o diagnóstico de pré-eclâmpsia é feito durante a atenção pré-natal, por meio da aferição de PA ($\geq 140/90$ mmHg) e constatação de proteinúria após idade gestacional de 20 semanas, considerando gestantes previamente normotensas ou agravamento de condição pré-existente, e parâmetros ecográficos quando pertinente. Em PE grave, soma-se ao quadro clínico laboratorial alguns sinais e sintomas sugestivos de eminência de eclampsia, como edema, cefaleia occipital ou frontal persistente, visão borrada, fotofobia, dor abdominal em epigástrio ou quadrante superior direito e estado mental alterado (41). O exame bioquímico da relação (sFlt-1/PlGF) é disponível no mercado brasileiro e registrado na ANVISA, conforme consta na plataforma de consulta de produtos fiscalizados pelo órgão, disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/q/?nomeProduto=sFlt-1> e <https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/q/?nomeProduto=PlGF>, acessado em 31/12/2019. No Brasil, algumas das empresas detentoras dos registros são:

1) Empresa Thermo Fisher Scientific/ Phadia Diagnósticos Ltda, Brasil, que fabrica e distribui os testes para PlGF (registro: 80254180188) e sFlt-1 (registro: 80254180186);

2) Empresa PerkinElmer Finlândia/ PerkinElmer do Brasil Ltda, que fabrica e distribui apenas o teste para PlGF (registro: 10298910109);

3) Empresa Roche diagnostics GMBH, Alemanha, que produz e distribui no Brasil ambos os testes sob o nome de Elecsys PlGF (registro: 10287410815) e Elecsys sFlt-1 (registro: 10287410811).

Embora no site da ANVISA os registros dos kits mais antigos datem de 2009, a relação entre os marcadores e seu uso na pré-eclâmpsia trata-se de um procedimento recente, e, portanto não faz parte do protocolo de atendimento pré-natal, não sendo coberto por planos de saúde ou disponibilizado pelo SUS – Sistema Único de Saúde, ficando a cargo do profissional obstetra a prescrição, e da paciente a realização particular do exame. Contudo, em 2018 houve inclusão da determinação dos níveis séricos *in vitro* da relação sFlt-1/PlGF na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, pela resolução normativa CNHM nº035/2018 sob o código 4.03.22.57-2, reiterando seu reconhecimento pela Associação Médica Brasileira (AMB), como adjuvante no campo diagnóstico e terapêutico.⁽⁴²⁾

Os testes diagnósticos para sFlt-1 e PlGF são fabricados por diferentes indústrias farmacêuticas ao redor do mundo e possuem marcação CE, que autoriza a comercialização na Europa, América Latina, África, Ásia e Oriente médio, em países que aceitam esta certificação. O teste está

pendente de aprovação nos Estados Unidos e Japão, que reformulou sua classificação de diagnóstico de desordens hipertensivas da gestação recentemente, não mencionando uso de biomarcadores. ⁽⁴³⁾

No Reino Unido, o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) reconheceu a capacidade da razão dos marcadores sFlt-1 e PlGF em descartar a pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com suspeita da doença, recomendando sua integração ao *National Health Service* (NHS) como teste de triagem em mulheres com suspeita de PE entre 20 e 34 semanas de gestação + 6 dias e como recurso de apoio a decisão clínica e seguimento. ^(44,45)

As diretrizes Alemãs têm destacado a relação entre sFlt-1/PlGF como marcador auxiliar no diagnóstico da pré-eclâmpsia, quando associados a outros achados clínicos. ⁽⁴⁶⁾ Semelhantemente, o Conselho Consultivo italiano apontou a razão sFlt-1/PlGF como preditora de PE, constituindo ferramenta útil na avaliação da necessidade de hospitalização em gestantes com manifestação da síndrome, acolhidas em centros de atendimento terciário, bem como no monitoramento e previsão de eventos adversos materno-fetais. ⁽⁴⁷⁾

Na Noruega, o *Norwegian Centre for Health Technology Assessment* (SMM) tem se dedicado a avaliar segurança, eficácia, precisão do diagnóstico e relação custo-benefício dos testes sanguíneos para mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia após 20 semanas de gestação, com o objetivo de incorporar em seu sistema de saúde. ⁽⁴⁸⁾ Em contraposição, o guia publicado pelo *Belgian Health Care Knowledge Center* não identificou a necessidade de triagem com uso da relação entre fator de crescimento placentário (PlGF) e tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms (sFlt-1) em mulheres assintomáticas ou com baixo risco para desenvolvimento de PE em adição ao usual histórico e exame físico, pontuando que a triagem primária para risco de pré-eclâmpsia em mulheres de baixo risco restrinja-se ao contexto da pesquisa. Não foram encontradas outras avaliações de tecnologias em saúde. ⁽⁴⁹⁾

17 ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O proponente apresentou uma análise de CUSTO MINIMIZAÇÃO, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar.

O objetivo principal da análise econômica foi avaliar o impacto da inclusão da razão do teste sFlt-1:PIGF no sistema de saúde suplementar brasileiro. A avaliação econômica estimou os custos associados ao diagnóstico e tratamento da pré-eclâmpsia em gestantes entre 24 semanas e 36 semanas + 6 dias de gestação em um cenário denominado “teste” em que o teste sFlt-1/PIGF é utilizado adicionalmente aos procedimentos de diagnóstico atuais, ou em um cenário de “não-teste” em que as decisões clínicas se baseiam apenas nos procedimentos de diagnóstico atuais. Foram considerados dados clínicos retirados do estudo PROGNOSIS e custos diretos associados as consultas, exames, monitoramento ambulatorial ou hospitalização e tratamento. Assumiu-se como custo do teste o valor de R\$ 728,92 (código 4.03.22.57-2) conforme disposto na lista da classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos médicos, atualizada para o biênio 2018/2019.

Em um cenário sem teste, estima-se que 36% das pacientes sejam hospitalizadas, contra 64% seguidas em atendimento ambulatorial. No cenário com teste, as pacientes são classificadas de acordo com o resultado do teste em baixo (≤ 38), moderado (38-85) e alto risco (≥ 85). Em um contexto de prática clínica (cenário real), apenas as mulheres com risco moderado e alto seriam re-testadas, o que seria aproximadamente 6,5% da população de gestantes, entretanto a avaliação econômica extrapola os resultados para 100% das pacientes (cenário alternativo), o que permite definir o limite superior do orçamento necessário. Estima-se que aproximadamente 80% das gestantes com suspeita de PE testadas apresentarão valor do teste ≤ 38 , e não desenvolverão pré-eclâmpsia. ⁽⁵⁰⁾

Embora o acréscimo de teste e re-teste eleve o custo do manejo pré-PE em 5% no cenário real e 7% no cenário alternativo, este custo é recuperado nas etapas seguintes, pois há menor índice de falso-positivo no manejo das pacientes sem PE. No diagnóstico e tratamento da PE, os gastos por paciente são de R\$15 382,13 com teste, e R\$19 956,77 sem teste no cenário real; enquanto perfazem R\$18 319,33 com teste e R\$20 704,09 sem teste no cenário alternativo, demonstrando respectivas economias de R\$4 574,64 e R\$2 384,76 com incorporação do teste dentro de cada cenário. A economia se deve principalmente as expressivas reduções de hospitalização, que são de 36% sem uso do teste e 16% com uso do teste, reduzindo 55% das internações no cenário real. No cenário alternativo, a prevalência de internação é de 36% sem teste e 21% com teste, demonstrando que o uso do teste reduz 41% nas hospitalizações.

Os parâmetros de maior influência no modelo e nos resultados clínicos foram avaliados na análise de sensibilidade multivariada, considerando-se coeficiente de variação de $\pm 15\%$ para todas as variáveis, com exceção do custo de internação obstétrica que variou entre R\$1 500,00 e R\$ 5 000,00. A incorporação do teste trouxe economia para o cenário real e o alternativo para todas as variáveis analisadas, sendo economicamente favorável mesmo quando o gasto da variável aumentava, por exemplo, no cenário real é possível observar que quando o gasto com internação obstétrica atinge seu

limite máximo (R\$ 5 000,000) a economia ainda é superior a R\$6 000,00; resultado extremamente importante visto que as hospitalizações seguidas da proporção de pacientes com resultado ≤ 38 são responsáveis pela maior parte dos gastos no manejo da PE.

Como principais limitações da avaliação econômica do proponente destacam-se não discussão de conflito de interesse dos autores; a não definição clara da pergunta norteadora; o uso de estudo único, não descrevendo as características ou justificando a suficiência de seu uso exclusivo para comprovação de efetividade; bem como não demonstra conversão da moeda ou equipara poder de compra ao real (R\$), uma vez que o estudo base do modelo econômico proposto é internacional e apresenta os custos em euros (€).

13 ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise da avaliação de impacto orçamentário da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar como fonte pagadora, considerou a introdução da razão do teste sflt-1:PIGF como nova tecnologia em saúde para exclusão da PE em uma população de mulheres gestantes, na faixa etária de 10 a 50 anos e idade gestacional entre 24 e 36 semanas+6dias. A análise conduzida no relatório de avaliação econômica 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 um horizonte de 5 anos, em um cenário de adoção gradual do teste no SSS. A avaliação econômica referiu-se a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

O estudo de impacto orçamentário apresentado pelo solicitante demonstrou uma população usuária da saúde suplementar, e na faixa etária de interesse, constituindo aproximadamente 15,3 milhões de mulheres, com incidência de gravidez igual a 1.824/100.000 mulheres, com prevalência de 10% de pré-eclâmpsia, perfazendo 28.383 mulheres elegíveis em 2020. Considerando uma taxa de 0,68% de crescimento populacional, a população elegível demonstrada foi de 28.575 mulheres em 2021; 28.768 mulheres em 2022; 28.962 mulheres em 2023; e 29.158 mulheres em 2024. Entretanto, a população elegível a ter PE demonstrada pelo demandante está subestimada uma vez que a incidência de gravidez deveria ter sido aplicada a população geral residente prevista para cada ano, com taxa bruta de natalidade média de 13,5%, segundo projeções do IBGE. ⁽⁵¹⁾ Em adição, a prevalência de 10% deve ser substituída pela incidência de PE que varia de 0,6-1,5% no Brasil ⁽⁴⁾, uma

vez que a prevalência não permite estimar casos suspeitos de pré-eclâmpsia, mas sim os confirmados segundo os critérios de definição da doença. ⁽¹⁾ O estudo de Bergamo et al. ⁽⁵²⁾ estimou essa prevalência em 8,9%, que foi arredondada de forma injustificada para 10% pelo demandante.

QUADRO 2: Valores atuais e projeções da população para os anos de 2020 a 2024.

Populações/Variáveis	2020	2021	2022	2023	2024
PRt	212 077 375	213 440 458	214 747 509	215 998 724	217 193 093
PMr	107 530 666	108 256 605	108 954 822	109 625 162	110 267 087
M (10-49)	64 988 105	65 061 134	65 098 986	65 096 330	65 044 356
MSSS	15 386 799	15 407 387	15 423 040	15 430 228	15 430 210
TBN	13,99	13,79	13,56	13,34	13,12
Suspeita PE	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

PRt: população residente total; PMr: população de mulheres residentes; M (10-49): população de mulheres com idade entre 10 a 49 anos (período fértil); MSSS: Total de mulheres entre 10 e 49 anos usuárias da saúde suplementar; TBN: taxa bruta de natalidade; Suspeita PE: taxa de incidência de pré-eclâmpsia.

A população estimada de gestantes com suspeita de PE que potencialmente se beneficiaria do teste são as usuárias do SSS e idade entre 10 a 49 anos, uma vez que mulheres com idade ≥ 50 anos estão em período de transição para menopausa. A taxa bruta de natalidade média e a incidência de PE serão de 31297 mulheres em 2020; 31339 mulheres em 2021; 31370 mulheres em 2022; 31385 mulheres em 2023 e 31385 mulheres em 2024.

No estudo apresentado pelo demandante, o *market share*, considerou os cenários projetado, com adição gradual dos testes; e cenário alternativo ou referência, em que não há implementação do teste. O impacto orçamentário do cenário base traria uma economia potencial de aproximadamente 6,5 milhões no primeiro ano, com um acúmulo de 138 milhões economizados em 5 anos, conforme Figura 5.

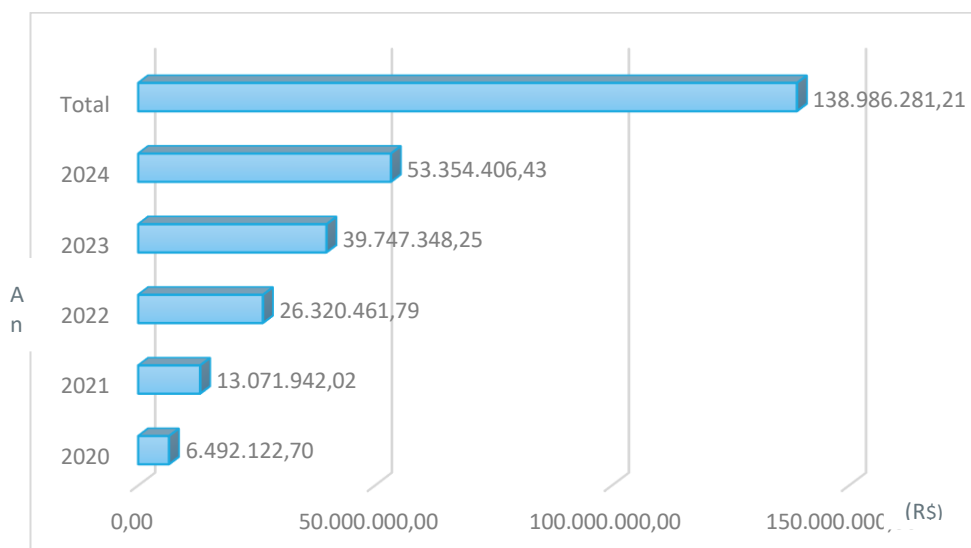


FIGURA 5: Impacto orçamentário no cenário base.

O cenário alternativo, considerando 100% da população re-testada, embora não reflita a prática real, sugere que mesmo elevando-se os gastos com o teste ao máximo seria possível observar economia no orçamento, de aproximadamente 3,5 no primeiro ano e total acumulado de cerca de 72,5 milhões em 5 anos (Figura 6).

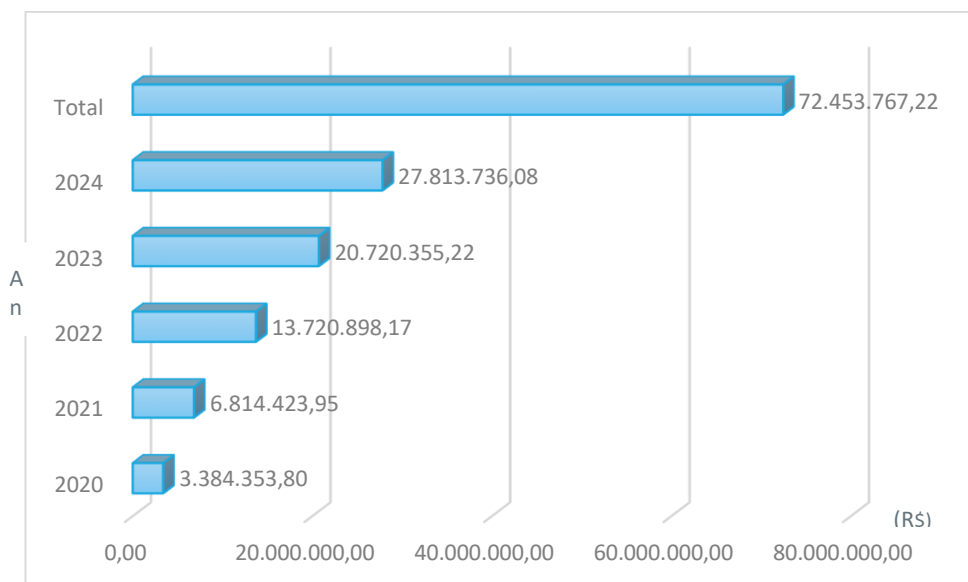


FIGURA 6: Impacto orçamentário no cenário alternativo.

Embora a adição do teste possa trazer benefícios, as estimativas de custos não estão suficientemente detalhadas e apresentadas, sendo que o item “Manejo das pacientes sem PE” apresenta uma grande diferença de custo entre as estratégias com teste (R\$ 6 967,38) e sem teste (R\$ 12 299,16), de modo que a diferença de -R\$5 331,78 explicaria o resultado “*cost-saving*” demonstrado no modelo de custo minimização e na análise de impacto orçamentário. Os custos atribuídos ao item “Manejo das pacientes sem PE” deverão ser revistos, detalhados e justificados pelo demandante, considerando que o valor de custo apresentado não pôde ser utilizado de forma confiável para as estimativas do impacto orçamentário, além disso, a referência pivotal do estudo de impacto no orçamento não é representativa das pacientes da saúde suplementar e limitada do ponto de vista de amostragem da população, devendo ser substituída. ⁽⁵²⁾

O impacto orçamentário de incorporação do teste, segundo o estudo de Figueira et al. ⁽¹⁷⁾, apresenta custos mais consistentes entre os cenários de implantação, demonstrando que a adição do teste a rotina de dois hospitais brasileiros avaliados da perspectiva pública e privada, reduz intervenções desnecessárias, como número de hospitalizações em mulheres como baixo risco de

desenvolver PE, melhorando decisão clínica, reduzindo falsos positivos e negativos, concentrando a alocação de renda na identificação e manejo de casos de alto risco. Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso, por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS utilizando dados de orçamento da referência Figueira et al. ⁽¹⁷⁾ para incorporação gradual do teste em hospital privado, que representa a realidade factível, obtendo-se uma redução inicial de -R\$ 635,84 por paciente quando o teste e re-teste são utilizados. O comparativo dos resultados orçamentários projetados de 2020 a 2024 é apresentado pela Figura 7.

Impacto Orçamentário Total		
Período	Referência	Pós incorporação
2020	474.200.487,88	473.205.504,76
2021	474.834.982,40	472.842.353,52
2022	475.317.386,84	471.328.080,31
2023	475.538.911,35	469.552.162,69
2024	475.538.356,62	467.556.034,38
Total	2.375.430.125,10	2.354.484.135,66

FIGURA 7: Impacto orçamentário total.

A Figura 8 demonstra o impacto da incorporação do valor incremental no período 2020-2024.

Impacto Incremental Total		
Período	Pós incorporação x Referência	
2020	-	994.983,12
2021	-	1.992.628,87
2022	-	3.989.306,54
2023	-	5.986.748,66
2024	-	7.982.322,24
Total	-	20.945.989,44

FIGURA 8: Impacto orçamentário incremental total.

Quando os cenários de avaliação gradual são observados frente a não utilização do teste, excluindo-se a PE por sinais e sintomas clínicos, observa-se economia progressiva, como demonstrada pela Figura 9.

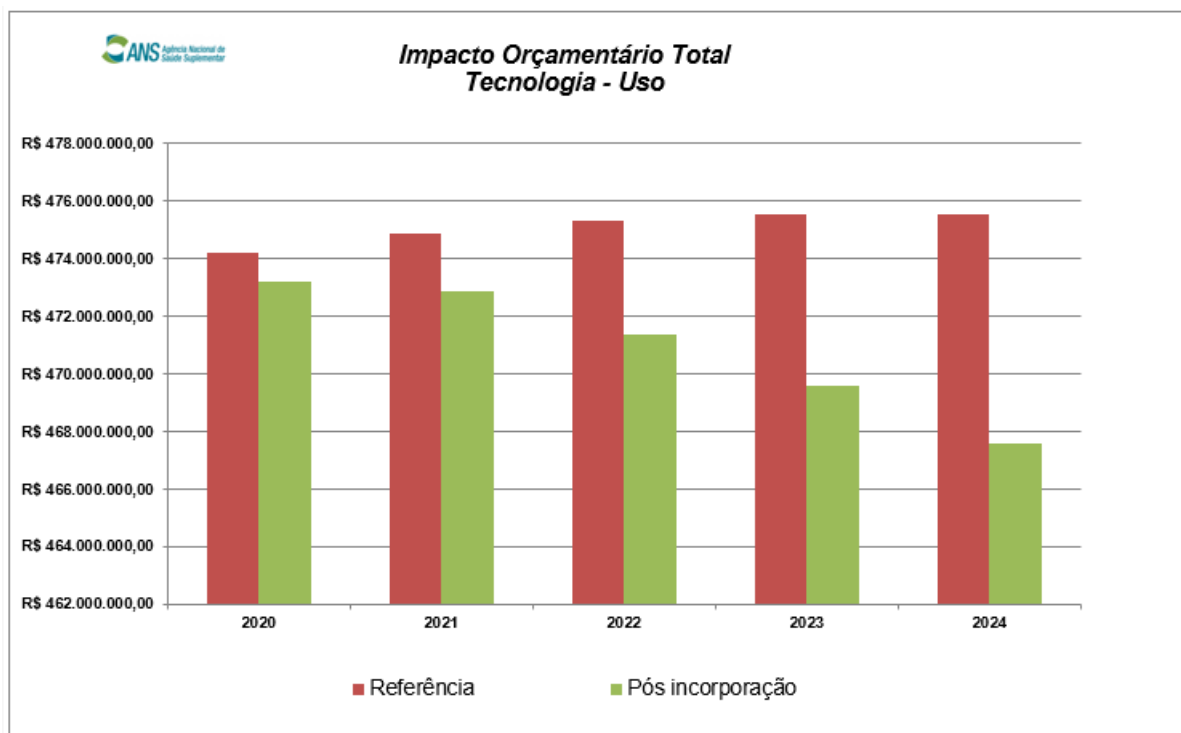


FIGURA 9: Comparação orçamentária entre cenários sem teste (referência) e pós incorporação (adoção gradual).

17 ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO

Dentre os principais aspectos a serem considerados na implementação da razão do teste está a capacitação de profissionais para realização laboratorial dos testes sFlt-1 e PlGF e cálculo de sua razão, sendo para tanto fundamental a existência de infraestrutura laboratorial adequada e compatível, com compra dos kits e equipamentos adequados a sua leitura. Adicionalmente, é importante que haja inclusão do teste no rol de procedimentos obrigatórios para usuários da saúde suplementar, sendo imprescindível disseminar a importância da razão sFlt-1:PlGF, suas possibilidades de interpretação e de correlação com parâmetros clínicos usualmente utilizados no diagnóstico de PE, dentre os profissionais médicos que atuam em âmbito hospitalar ou em consultório. A incorporação do teste pode ocorrer de forma gradativa, de forma que seu uso possa ocorrer na assistência de beneficiários de planos ambulatoriais, hospitalares ou referência, em situações de suspeita da doença e explícita indicação médica, uma vez que a acurácia da razão apresenta-se superior a abordagem padrão, auxiliando inclusive na estratificação de risco da paciente. ⁽⁵³⁾

17 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÃO

A partir das evidências consultadas pode-se concluir que, para mulheres grávidas com A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do teste sFlt-1/PIGF para tratamento da pré-eclâmpsia é baseada em ensaios clínicos, revisões sistemáticas/metanálises e estudos observacionais. A evidência é de alta qualidade e grau de recomendação forte a favor da tecnologia. Entretanto, dada as limitações dos estudos de avaliação econômica apresentados pelo demandante, persistem dúvidas a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário associados à incorporação.

Com base no acima exposto, considerando aspectos da tecnologia avaliados nesse parecer, a incorporação da tecnologia no rol da ANS é:

☐ Recomendada

☒ Recomendada com ressalvas

☐ Não recomendada

17 REFERENCIAS

1. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019;133(76):168–86.
2. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019;15(5):275–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
3. ACOG. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy. Obs Gynecol.* 2013;122(5):1122–31.
4. Lopes Ramos JG, Sass N, Hofmeister Martins Costa S. Série, orientações e recomendações FEBRASGO: Pré-eclâmpsia. 2017;8:56. Available from: https://www.febasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAYMPSIA.pdf
5. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243–62.
6. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):1–9.
7. 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* [Internet]. 2013;170(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
8. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens. Pregnancy.* 2001; 20(3):269-81.
9. 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.
10. World Health Organization. Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011. 38 p.
11. Ukah U, Côté A, Hoodbhoy Z, von Dadelszen P. Risk factors and predictors of pre-

eclampsia. FIGO Textbook PREGNANCY Hypertens pattern. 2016;

12. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(S1):1–33.

13. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649–58.

14. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83.

15. 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.

16. Finger KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014: Statistical Brief #222. *Healthc Cost Util Proj Stat Briefs* [Internet]. 2017;1–26. Available from: www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb222-Preeclampsia-Eclampsia-Delivery-Trends.pdf%0AAcknowledgments

17. 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* [Internet]. 2018;13(December 2017):30–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.014>

18. Peraçoli J, Borges V, Ramos J, Cavalli R, Costa S, Oliveira L. Protocolo Febrasgo - Obstetrícia, nº8/Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação. Vol. 47, São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). 2019.

19. Lou WZ, Jiang F, Hu J, Chen XX, Song YN, Zhou XY, et al. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PlGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women. *Dis Markers.* 2019;2019:6270187.

20. World Health Organization. A avaliação da qualidade do cuidado nas complicações graves da gestação. A abordagem do near miss da OMS para a saúde materna. 2011.34p.

21. Amorim MR, Katz L, Ávila MB, Araújo DE, Valença M, Albuquerque CM, et al. Perfil das admissões em uma unidade de terapia intensiva obstétrica de uma maternidade brasileira. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infat.* 2006;6(1),55-62.
22. Silva JP, Fonseca CS, Dias MAB, Izzo AS, Teixeira GP, Belfort PP. Conceitos, prevalência e características da morbidade materna grave, near miss, no Brasil: revisão sistemática. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infat.* 2018; 18(1),7-35.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5ª ed. 2012. 302p.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos*. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80p.
25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4–10
26. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
28. Health Canada. Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims, 2009. Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/legislation/health-claims_guidance-orientation_allegations-sante-eng.pdf>. Acessado em 27 de fevereiro de 2020.
29. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D’Anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):837–42.
30. Sharp A, Jackson R, Cornforth C, Harrold J, Turner MA, Kenny L, et al. A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;241:109–18.
31. Cerdeira AS, O’Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al.

Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019;74(4):983–90.

32. 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.

33. 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.

34. Graupner O, Karge A, Flechsenhar S, Seiler A, Haller B, Ortiz JU, et al. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05365-9>

35. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TKT, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women with Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019;74(1):164–72.

36. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS One [Internet]*. 2016;11(5):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156013>

37. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: Prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):525–32.

38. 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 [Internet]*. 2018;47(1):17–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.10.007>

39. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016; 374:13-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>

40. Álvarez-Fernandez I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. Clin Chem Lab Med. 2014;52:1159-68. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2013-0901>

41. Carmo W, Carvalho T, Costa R, Ferreira, GG, Kussler I, Maduro R, et al. Eclâmpsia : abordagem ao diagnóstico e à conduta. Rev Médica Minas Gerais. 2008;18(3 supl 4):25–8.

42. Associação Médica Brasileira. Resolução Normativa CNHM nº 035/2018 [Internet]. 2018. Available from: https://sbnc.org.br/wp-content/uploads/2015/05/RESOLUO_NORMATIVA_CNHM_N_0352018.pdf

43. Mayama M, Morikawa M, Umazume T, Nakagawa K, Hosokawa A, Yamaguchi M, et al. Increase in the number of patients diagnosed using the new classification of the hypertensive disorders of pregnancy in japan. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45(6): 1118–1126. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30924214>

44. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. 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). NICE Diagnostic Guid [Internet]. 2016;(May):1–46. Available from: www.nice.org.uk/guidance/dg23

45. NICE guideline. Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. Am J Obs Gynecol [Internet]. 2019;77(1):S1-s22. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/recommendations#terms-used-in-this-guideline%0Ahttps://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy%0Ahttps://www.nice.org.uk/guidance/ng133/>

46. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, T.Walther, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders . Guideline of DGGG (S1-Level ,. 2015;(015):900–14.

47. Di Martino D, Cetin I, Frusca T, Ferrazzi E, Fuse’ F, Gervasi MT, et al. Italian Advisory Board: sFlt-1/PlGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2016;206:70–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.036>

48. Myrhaug H. Health Technology Assessment (HTA) from the Norwegian Institute of Public Health. Project plan : Safety , clinical effectiveness , diagnostic accuracy and cost effectiveness

of blood-based tests for women with suspected. 2019;1–19.

49. Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N, Ansari MT, Carville S, Dworzynski K, et al. What are the recommended clinical assesment and screening tests during pregnancy? Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 248S. D/2015/10.273/59.Avaliable from:
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248_assessments_and_test_during_pregnancy_Report_0_1.pdf.

50. 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 preeclampsia guideline (PRECOG II). BMJ. 2009; 339(7721):626-8. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3129>.

51. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Disponível em:<
<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso em 25 mar. 2020.

52. Bergamo AC, Sousa FLP, Zeiger BB, Vidal DHB. Pré-eclampsia: perfil epidemiológico em um hospital de referência. Revista Unilus Ensino e Pesquisa. 2014;11(25):77.

53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção basica. Atencao ao pre natal de baixo risco. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 1ª ed., 2013. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, nº 32).

54. GRADE pro GDT: Grade pro Guideline Development Tool Software. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime. Inc.) Disponível em:<gradepr.org>. Acesso em 05 maio 2020.

17 ANEXOS

ANEXO 1: Agências de avaliação tecnológica e órgãos regulamentadores pesquisados

Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) -
<http://www.kunnskapssenteret.no/>

Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) - <http://kce.fgov.be>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - <http://www.cadth.ca>

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) -
<http://www.inahta.org/>

National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido) -
<https://www.nice.org.uk/>

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) -
<https://www.ispor.org/>

The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS) –
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>

Scottish Medicines Consortium (SMC) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed/Portugal) –
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed>

Clinical Evidence - <https://www.bmj.com/specialties/clinical-evidence>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – <http://portal.anvisa.gov.br/>

U.S Food and Drug Administration (FDA) – <https://www.fda.gov/>

Pharmaceuticals and medical Devices Agency (PMDA) – <https://www.pmda.go.jp/english/>

The New York Academy of Medicine –
http://www.nyam.org/library/pages/current_grey_literature_report

