

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

Relatório de avaliação econômica: Análise de custo-
minimização

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	3
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. ANÁLISE ECONÔMICA.....	7
1.1. Objetivo.....	7
1.2. População-alvo.....	7
1.3. Horizonte da análise	7
1.4. Perspectiva.....	7
1.5. Comparadores.....	7
1.6. Taxa de desconto	8
1.7. Desfechos considerados	8
1.8. Modelo econômico	8
1.9. Dados de eficácia	10
1.9.1. Cenário sem teste	10
1.9.2. Cenário com teste	11
1.10. Dados de Custo	12
1.10.1. Custo do teste	12
1.10.2. Consultas inicial após o início dos sintomas de PE.....	13
1.10.3. Custo de internação obstétrica	13
1.10.4. Custo de tratamento	13
1.10.5. Tratamento com corticoesteróides para maturação pulmonar.....	15
1.10.6. Custo do tratamento de complicações relacionadas à PE	15
1.11. Resultados.....	17
1.11.1. Análise de sensibilidade univariada	18
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Probabilidades de transição – Cenário sem teste.....	10
Tabela 2. Probabilidades de transição – Cenário com teste.....	11
Tabela 3. Custo da primeira consulta.	13
Tabela 4. Custo de tratamento de baixa intensidade.....	14
Tabela 5. Custo de tratamento de alta intensidade.	14
Tabela 6. Corticoesteróides para maturação pulmonar.....	15
Tabela 7. Tempo de internação.....	16
Tabela 8. Custo da admissão de emergência.	16
Tabela 9. Resultados da comparação de custos (resultado por paciente).....	17
Tabela 10. Resultados da comparação de custos (resultado por paciente) – Cenário alternativo	18
Tabela 11. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.....	18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árvore de decisão – Cenário sem teste. Adaptado de Vatish M, <i>et al</i> (3).....	9
Figura 2. Árvore de decisão – Cenário com teste. Adaptado de Vatish M, <i>et al</i> (3).....	10
Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade univariada - Cenário real.....	19
Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade univariada - Cenário alternativo.	19

1. ANÁLISE ECONÔMICA

1.1. Objetivo

Realizar uma análise comparativa de custos entre o cenário com teste de sFlt-1:PIGF e sem o teste na exclusão da PE em gestantes com suspeita de PE entre as semanas gestacionais de 24 a 36 +6 dias, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS).

1.2. População-alvo

Gestantes com gestação única, entre 24 e 36 semanas mais 6 dias, adultas (idade maior ou igual a 18 anos) com suspeita de PE, determinada por pressão arterial elevada, proteinúria ou sintomas ou achados clínicos relacionados à condição (dor epigástrica, edema excessivo, dor de cabeça, distúrbios visuais, ganho de peso repentino ou resultados anormais na ultrassonografia uterina), conforme as características das pacientes incluídas no estudo PROGNOSIS (1).

1.3. Horizonte da análise

Adotou-se um horizonte de tempo desde a primeira visita da paciente com suspeita de PE até o parto.

1.4. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde.

1.5. Comparadores

A intervenção adotada na análise econômica foi o teste diagnóstico com sFlt-1:PIGF, tendo como comparador o cenário atual sem a existência de um teste para identificação da PE, conforme prática do SSS.

1.6. Taxa de desconto

Por tratar-se de um horizonte de tempo inferior ao período de um ano, a taxa de desconto a custos e desfechos não se aplica (2).

1.7. Desfechos considerados

Por tratar-se de uma análise de comparação de custos, foram considerados apenas desfechos econômicos.

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento da paciente, incluindo custos com hospitalização, monitoramento, tratamento com medicamentos, consultas e exames. Custos médicos indiretos não foram incluídos na análise por não se adequar a perspectiva selecionada.

1.8. Modelo econômico

A análise econômica baseia-se no modelo publicado por Vatish *et al.*, 2016, (3) adaptado para o cenário do SSS brasileiro, tendo como objetivo estimar os custos associados ao manejo das gestantes com suspeita de PE, a partir da identificação dos primeiros sintomas até o parto. As probabilidades de transição utilizadas no modelo econômico foram determinadas através do uso de dados em nível de paciente extraídos do estudo PROGNOSIS (1).

O modelo simula a progressão da gestante através do fluxo de tratamento que é determinado pelo risco de desenvolver PE e a consequente decisão de hospitalizá-la ou tratá-la no ambiente ambulatorial.

No caso do cenário de referência, onde não há o teste disponível, as pacientes com suspeita de PE podem ou não ser submetidas ao manejo de baixa ou alta intensidade. Após o tratamento, as pacientes apresentam uma probabilidade de desenvolver ou não a PE (Figura 1).

Já no cenário onde há a disponibilidade do teste sFlt-1:PlGF, as pacientes com sinais de PE são testadas, sendo segmentadas de acordo com a razão do teste sFlt-1:PlGF, o que determina sua probabilidade de hospitalização: menor que 38, 38-85 e maior que 85 (Figura 2).

O tratamento de baixa intensidade foi definido como aquele que não requer internação. Neste caso, as pacientes visitam o hospital para acompanhamento ambulatorial duas vezes por semana, onde são realizados os seguintes exames: medida da pressão arterial, hemograma, exame de urina para detecção de proteinúria, teste de função renal, eletrólitos, transaminases e bilirrubina. Já o tratamento de alta intensidade requer a internação da paciente, com exames de urina e hemogramas diários, medida da pressão sanguínea quatro vezes ao dia e avaliação da função renal, eletrólitos, transaminases e bilirrubina duas vezes por semana. Em ambos os casos, as pacientes recebem metildopa por via oral duas vezes ao dia (500 mg ao dia).

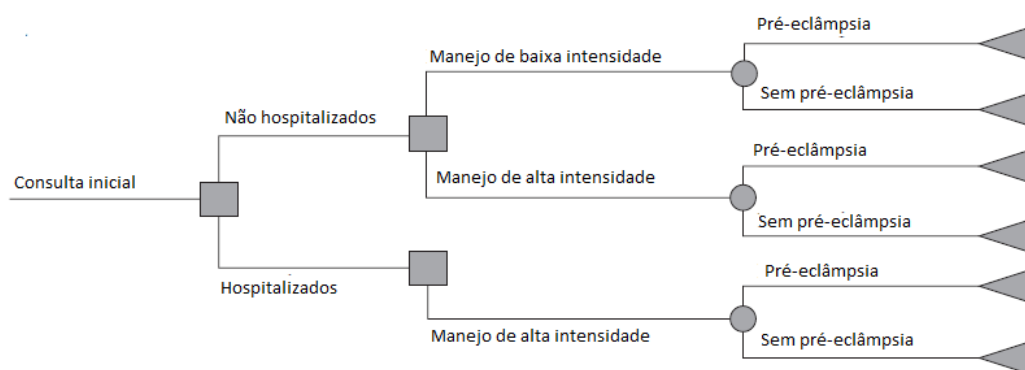


Figura 1. Árvore de decisão – Cenário sem teste. Adaptado de Vatish M, *et al* (3).

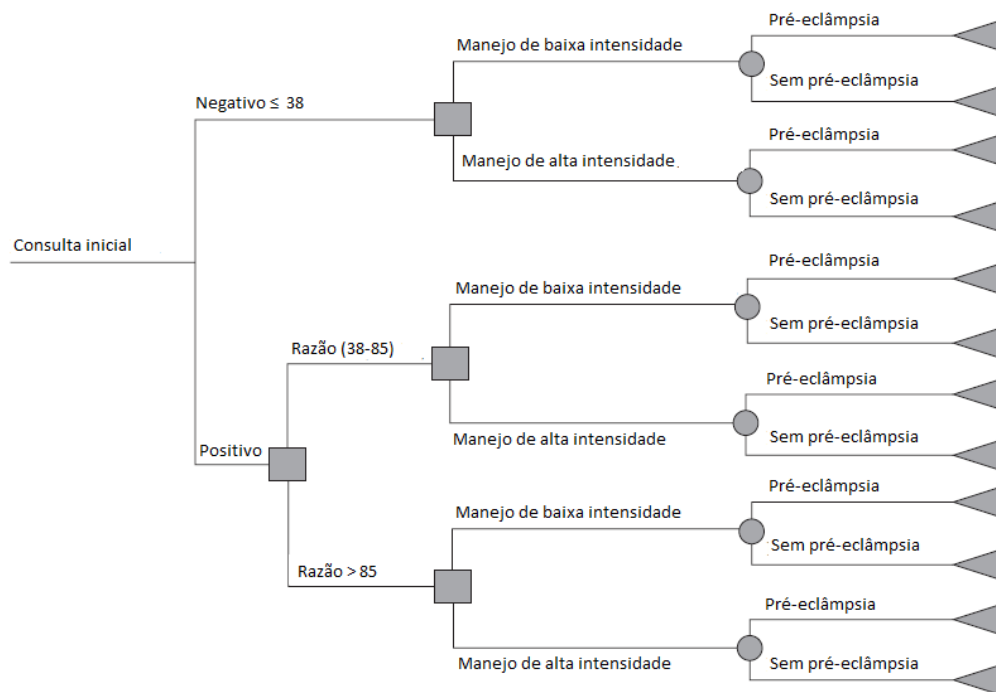


Figura 2. Árvore de decisão – Cenário com teste. Adaptado de Vatish M, *et al* (3).

1.9. Dados de eficácia

1.9.1. Cenário sem teste

As probabilidades de transição estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Probabilidades de transição – Cenário sem teste.

Parâmetros	Valor	Referência
Pacientes hospitalizadas	36%	(3)
Com PE	16%	(1)
Sem PE	84%	Complementar
Pacientes tratadas em ambulatório	64%	Complementar
Com PE	28%	(1)
Sem PE	72%	Complementar

1.9.2. Cenário com teste

As probabilidades de transição estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Probabilidades de transição – Cenário com teste.

Parâmetros	Valor	Referência
Teste negativo	76%	(1)
Hospitalizadas	2%	(1)
Com PE	16%	(1)
Sem PE	84%	Complementar
Tratadas ambulatorialmente	98%	Complementar
Com PE	4%	(1)
Sem PE	96%	Complementar
Novo teste	6,5%	(4)
Negativo	90%	(1)
Hospitalizada	2%	(1)
PE	15%	(1)
Sem PE	85%	Complementar
Ambulatorial	98%	Complementar
PE	6%	(1)
Sem PE	94%	Complementar
Positivo	10%	Complementar
Hospitalizada	100%	(1)
PE	35%	(1)
Sem PE	65%	Complementar
Sem reteste	93,5%	Complementar
Com PE	4%	(1)

	Sem PE	96%	Complementar
Teste positivo		24%	Complementar
	Com PE	43%	(1)
	Sem PE	57%	Complementar

O modelo econômico considerou a opção de reteste após 2 semanas do teste inicial. Esse período foi escolhido no modelo, apesar do valor de exclusão de 4 semanas do teste (VPN de 94,3%) (4).

Os critérios de elegibilidade das pacientes elegíveis ao reteste foram: razão do teste <38; dor epigástrica, edema grave e dor de cabeça; hipertensão ou proteinúria confirmada; um dos critérios da síndrome de HELLP; restrição do crescimento intrauterino; ou perfusão uterina anormal.

Cenário alternativo (re-teste de 100%)

Apesar dos dados dos estudos de vida real demonstrarem valores de reteste de 6,5%, foi realizado uma análise alternativa simulando que 100% dos pacientes elegíveis ao reteste fossem submetidos a um novo teste após 2 semanas.

1.10. Dados de Custo

1.10.1. Custo do teste

O custo do teste baseou-se no valor de reembolso extraído da lista da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2016 (CBHPM) com valores atualizados para o biênio 2018/2019 (5).

Assumiu-se um valor de R\$ 728,92; conforme o procedimento de código 4.03.22.57-2 – “Determinação da razão dos níveis séricos in vitro da tirosina-quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1): fator de crescimento placentário (PIGF) por eletroquimioluminescência”.

1.10.2. Consultas inicial após o início dos sintomas de PE

O custo da consulta inicial, dado o início dos sintomas de PE, teve o valor total de R\$ 482,21; conforme detalhado na Tabela 3.

Todos os custos unitários foram extraídos da lista CBHPM de 2016 (5).

Tabela 3. Custo da primeira consulta.

Recursos	Custo unitário	Referência (5)
Consulta com especialista	R\$ 104,64	1.01.01.01-2
Razão de proteína : creatinina	R\$ 46,85	4.03.11.30-9
Pressão sanguínea	R\$ 0,00	-
Doppler fetal	R\$ 330,72	4.09.01.24-6
Custo total	R\$ 482,21	Calculado

1.10.3. Custo de internação obstétrica

O custo de internação obstétrica foi obtido a partir da pesquisa UNIDAS, de 2017, no custo médio de internação obstétrica por dia de 3.734,05 (6).

1.10.4. Custo de tratamento

O custo de tratamento foi definido de acordo com a intensidade do tratamento (baixa ou alta, conforme definido na seção 1.8). O padrão de uso de recursos foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado de acordo com os custos unitários obtidos a partir da lista CBHPM de 2016 (5).

A Tabela 4 e Tabela 5 apresentam os valores para o tratamento de baixa e alta intensidade, respectivamente.

Tabela 4. Custo de tratamento de baixa intensidade.

Recursos	Frequência por semana	Custo unitário	Referência (5)
Consulta com especialista	2	R\$ 104,64	1.01.01.01-2
Tratamento com metildopa (250 mg 2x ao dia)	14	R\$ 1,53	Lista CMED 10/2018 (Aldomet) (7)
Pressão sanguínea	2	R\$ 0,00	-
Proteinúria	2	R\$ 46,85	4.03.11.30-9
Magnésio, dosagem	2	R\$ 8,12	4.03.02.23-7
Hemograma completo	2	R\$ 18,01	4.03.04.36-1
Função renal (TGP, TGO, DHL, bilirrubina, urina, creatinina)	2	R\$ 130,46	4.03.12.15-1 4.03.11.21-0 4.03.01.63-0
Custo semanal		R\$ 600,89	

Tabela 5. Custo de tratamento de alta intensidade.

Recursos	Frequência por semana	Custo unitário	Referência (5)
Consulta com especialista	1	R\$ 104,64	1.01.01.01-2
Tratamento com metildopa (250 mg 2x ao dia)	14	R\$ 1,53	Lista CMED 10/2018 (Aldomet) (7)
Pressão sanguínea	28	R\$ 0,00	-
Proteinúria	7	R\$ 46,85	4.03.11.30-9
Magnésio, dosagem	2	R\$ 8,12	4.03.02.23-7

Hemograma completo	7	R\$ 18,01	4.03.04.36-1
Função renal (TGP, TGO, DHL, bilirrubina, urina, creatinina)	2	R\$ 130,46	4.03.12.15-1 4.03.11.21-0 4.03.01.63-0
Cardiotocografia	3	R\$ 75,30	2.02.02.01-6
<i>Doppler</i>	3	R\$ 330,72	4.09.01.24-6
Ácido úrico	1	R\$ 8,12	4.03.01.15-0
Custo semanal (inclui internação)		R\$ 28.106,41	

1.10.5. Tratamento com corticoesteróides para maturação pulmonar

O modelo assume que as pacientes submetidas ao tratamento de alta intensidade recebem duas dose de 12 mg de betametasona para a redução do risco de complicações, conforme a Tabela 6.

Tabela 6. Corticoesteróides para maturação pulmonar.

Recursos	Frequência	Custo unitário	Referência (8)
Betametasona 12 mg	2 doses de 12 mg	R\$ 24,17	CMED 10/2018 (Celestone)
Custo total		R\$ 48,34	Calculado

1.10.6. Custo do tratamento de complicações relacionadas à PE

O modelo assume que um porcentual das mulheres desenvolverá PE ou complicações relacionadas a ela, sendo necessária a internação de emergência. Além disso, alguns neonatos podem apresentar a necessidade de internação em UTI neonatal. O modelo adotou a premissa de que mulheres em tratamento de alta intensidade não irão requerer internação de emergência, uma vez que já se encontram no ambiente hospitalar.

As taxas de pacientes que requerem internação foram estimadas a partir do estudo PROGNOSIS, (1) enquanto o tempo de internação foi extraído do DATASUS (Tabela 7) (9). Os dados do DATASUS foram utilizados como um *proxy* para o SSS, uma vez que dados exatos do setor não estão disponíveis publicamente.

O custo da admissão de emergência considerou o custo da visita de emergência e exames complementares (Tabela 8).

Tabela 7. Tempo de internação.

Tipo de internação	Dias	Procedimento	Referência (9)
Admissão de emergência	3	Tratamento de edema, proteinúria e transtornos hipertensivos na gravidez e parto puerpério	03.03.10.003-6

Tabela 8. Custo da admissão de emergência.

Recursos	Custo unitário	Referência (5)
Diária de emergência	R\$ 460,60	Planserv (10)
Magnésio, dosagem	R\$ 8,12	4.03.02.23-7
Hemograma completo	R\$ 18,01	4.03.04.36-1
Função renal (TGP, TGO, DHL, bilirrubina, urina, creatinina)	R\$ 130,46	4.03.12.15-1 4.03.11.21-0 4.03.01.63-0
Cardiotocografia	R\$ 70,37	2.02.02.01-6
Doppler	R\$ 330,72	4.09.01.24-6
Razão proteína:creatinina	R\$ 46,85	4.03.11.30-9
Custo diário	R\$ 1.070,06	

1.11. Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos através da diferença de custos de tratamento entre pacientes testados e não testados. Os custos detalhados, por paciente, estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados da comparação de custos (resultado por paciente).

	Com teste	Sem teste	Incremental
Consulta inicial	R\$ 482,21	R\$ 482,21	R\$ 0,00
Teste	R\$ 728,92	R\$ 0,00	R\$ 728,92
Reteste	R\$ 34,17	R\$ 0,00	R\$ 34,17
Manejo da pré-PE	R\$ 2.217,82	R\$ 1.940,71	R\$ 277,10
Manejo da PE	R\$ 4.917,16	R\$ 5.195,73	-R\$ 278,57
Manejo das pacientes sem PE	R\$ 6.967,38	R\$ 12.299,16	-R\$ 5.331,78
Corticoesteróides	R\$ 7,79	R\$ 17,40	-R\$ 9,61
Custo da admissão da emergência	R\$ 26,68	R\$ 21,56	R\$ 5,13
Custo total	R\$ 15.382,13	R\$ 19.956,77	-R\$ 4.574,64

PE: pré-eclâmpsia.

Os resultados da comparação de custo indicam que a incorporação do teste sFlt-1:PIGF trará redução de custo de aproximadamente R\$ 4,6 mil por paciente. Esta economia é determinada, predominantemente, pelo manejo das pacientes que não desenvolvem PE, uma vez que um maior número de pacientes é direcionado ao manejo de baixa intensidade quando comparado ao cenário onde o teste não é realizado. Além disso, o custo do teste representa somente 5,0% do custo total do manejo da paciente com suspeita de PE. É importante ressaltar que tais resultados estão alinhados com aqueles encontrados na análise publicada por Figueira *et al.*, 2018 (11).

Cenário alternativo (re-teste de 100%)

Tabela 10. Resultados da comparação de custos (resultado por paciente) – Cenário alternativo

	Com teste	Sem teste	Incremental
Consulta inicial	R\$ 482,21	R\$ 482,21	R\$ 0,00
Teste	R\$ 728,92	R\$ 0,00	R\$ 728,92
Reteste	R\$ 525,70	R\$ 0,00	R\$ 525,70
Manejo da pré-PE	R\$ 2.778,71	R\$ 2.312,65	R\$ 466,07
Manejo da PE	R\$ 6.172,65	R\$ 6.191,48	-R\$ 18,83
Manejo das pacientes sem PE	R\$ 7.590,51	R\$ 11.674,67	-R\$ 4.084,16
Corticoesteróides	R\$ 10,18	R\$ 17,40	-R\$ 7,22
Custo da admissão da emergência	R\$ 30,44	R\$ 25,69	R\$ 4,75
Custo total	R\$ 18.319,33	R\$ 20.704,09	-R\$ 2.384,76

Os resultados do cenário alternativo apresentaram uma redução de custo de aproximadamente R\$ 2,4 mil por paciente. E o custo do teste representa 6,8% do custo total do manejo da paciente.

1.11.1. Análise de sensibilidade univariada

Parâmetros de custo foram avaliados em análise de sensibilidade univariada com o objetivo de se determinar aqueles de maior influência no resultado final da análise.

Todos os parâmetros foram variados em $\pm 15\%$ em relação aos seus valores no cenário base, com exceção do custo de internação obstétrica que foi variado entre R\$1.500 – R\$5.000. conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Razão ≤ 38 (%)	65%	88%
Custo de tratamento – alta intensidade	R\$ 23.890,45	R\$ 32.322,38
Custo de internação obstétrica	R\$ 1.500,00	R\$ 5.000,00
Custo do teste	R\$ 619,58	R\$ 838,26
Custo de tratamento – baixa	R\$ 532,84	R\$ 720,90

intensidade		
Custo da consulta	R\$ 88,94	R\$ 120,34
Custo de complicações – baixa intensidade	R\$ 909,55	R\$ 1.230,57

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão apresentados no diagrama de tornado da Figura 3 e Figura 4.

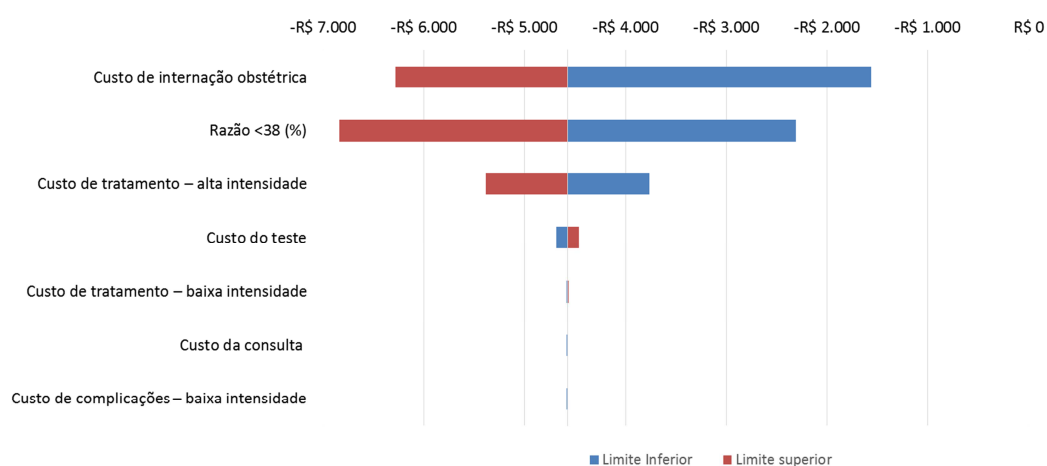


Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade univariada - Cenário real.

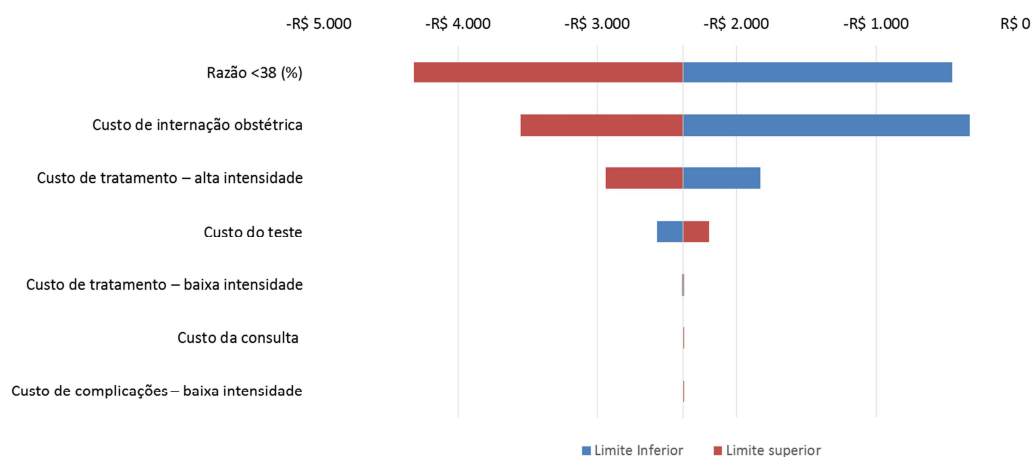


Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade univariada - Cenário alternativo.

Os parâmetros de maior influência nos resultados da análise foram o custo de internação obstétrica e a proporção de pacientes com resultado ≤ 38 , porém a variação dos parâmetros manteve economia nos resultados da análise. Mesmo variando os parâmetros no cenário alternativo, o teste sFlt-1/PIGF tem potencial de trazer economia.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

As evidências científicas encontradas demonstraram uma alta acurácia do teste sFlt-1:PIGF no auxílio da exclusão da PE em até 4 semanas (VPN de 94,3%) (4). O uso desses fatores angiogênicos no manejo das pacientes com suspeita de PE possibilita melhorar o cuidado clínico e evitar hospitalizações desnecessárias, o que pode representar uma economia de recursos (15).

O teste da razão sFlt-1:PIGF foi aprovado pelo *Conformité Européenne In-Vitro Diagnostics* (CE-IVD) e recomendado para o auxílio na exclusão da PE pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e pelo *Society of Cardiology* (ESC) (16–18).

Dados da literatura têm demonstrado que em torno de 80% das pacientes com suspeita de PE, não desenvolvem PE na gestação (19). O manejo adequado dessas gestantes com o teste sFlt-1:PIGF tem o potencial de reduzir mais de 55% o número de hospitalizações (11).

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

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

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

.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(5):273–4.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
3. Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):765–71.
4. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. The sFlt-1/PlGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
5. Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2016. 2016.
6. União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). Pesquisa Nacional UNIDAS 2017. São Paulo: UNIDAS; 2017. 1-68 p.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos [Internet] [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
9. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Tabnet. 2018.
10. Governo do Estado da Bahia (Brasil). Secretaria de Administração. Tabela Sintética de Serviços Médico - Hospitalares. Salvador: SAEB; CGPS; 2016. 56 p.
11. Figueira SF, Wolf C, D’Innocenzo M, de Carvalho JPV, Barbosa MG, Zlotnik E, et al. Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(December 2017):30–6.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet. 2018.
13. Bergamo AC, Sousa F, Zeiger B, Vidal D, Garcia J. Pré-eclâmpsia: Perfil epidemiológico

- em um hospital de referência. *Rev UNILUS Ensino e Pesqui.* 2014;11(25):75–85.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeções da População.* 2018.
 15. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PIGF 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. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). 2016. p. 1–46.
 17. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):373–82.
 18. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
 19. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J, et al. Guidelines: Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: Summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ.* 2009;339(7721):626–8.

