



GHIDURI

Ghidurile ISUOG de practică medicală: Rolul ecografiei în screening-ul și monitorizarea preeclampsiei

Tradus de: Dr. Iliescu Dominic, Dr. Delia Tănase

Editor/Reviewer: Dr. Calomfirescu Marius Vicea

Comitetul pentru Standarde Clinice

Societatea Internațională de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology - ISUOG) este o organizație științifică care încurajează buna practică medicală clinică și un proces de învățământ și cercetare de înaltă calitate, în domeniul diagnosticului imagistic, în cadrul îngrijirilor de sănătate acordate femeii. Comitetul ISUOG pentru Standarde Clinice (CSC) are ca scop elaborarea de recomandări educaționale sub formă de Ghiduri de Bună Practică și Declarații de Consens ce oferă medicilor posibilitatea abordării diagnosticului imagistic pe baza consensului experților. Aceste ghiduri sunt concepute astfel încât să reflecte ceea ce ISUOG consideră cea mai bună practică la momentul publicării. Deși ISUOG face toate eforturile pentru a se asigura că ghidurile conțin date exacte în momentul publicării, atât societatea cât și angajații sau membrii acesteia își declină orice responsabilitate pentru consecințele datelor, opiniilor sau afirmațiilor inexacte sau eronate emise de către CSC. Documentele emise de CSC al ISUOG nu sunt destinate să stabilească un standard legal de îngrijire deoarece interpretarea dovezilor care stau la baza ghidurilor pot fi influențate de circumstanțe individuale, de protocoalele locale și de resursele disponibile. Ghidurile aprobate pot fi distribuite gratuit cu permisiunea ISUOG(info@isuog.org).

INTRODUCERE

Hipertensiunea afectează până la 10% din sarcini¹, incidența globală a preeclampsiei (PE) fiind de aproximativ 3%¹. Diferențele semnificative dintre țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare pot fi atribuite diferențelor reale sau diferențelor care rezultă din activitățile de colectare a informațiilor. La nivel mondial, PE și complicațiile acesteia contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea maternă și perinatală^{1,3}. Având în vedere că o îngrijire precoce și eficientă îmbunătățește prognosticul PE, dezvoltarea strategiilor eficiente de predicție și prevenție a constituit un obiectiv major al îngrijirii prenatale și de cercetare.

PE este o boală multisistemică cu origine multifactorială: ea implică placentă defectuoasă, stres oxidativ, autoimunitate, activarea trombocitelor și a trombinei, inflamație intravasculară, disfuncție endotelială, dezechilibru al angiogenezei și afectarea adaptării cardiace materne^{4,5}. Invazia placentară defectuoasă este intens asociată celor mai multe cazuri de PE cu debut precoce și severe⁴. În schimb, placentă defectuoasă pare să fie mai puțin importantă în evoluția PE care se manifestă mai târziu în timpul sarcinii, de exemplu după 34 săptămâni. Comparativ cu sarcinile afectate de boala cu debut precoce, la sarcinile complicate cu PE în apropierea termenului de naștere, anomaliile histologice placentare au o frecvență semnificativ mai mică⁶, în schimb, factorii de risc materni (de ex. sindrom metabolic sau hipertensiune cronică) dețin o importanță mai mare⁴. Diferențele dintre PE cu debut precoce și cea cu debut tardiv sunt de asemenea observate cu privire la factorii de risc⁷, reactivitatea vasculară maternă⁸, performanța screening-ului și eficacitatea prevenției¹⁰.

Aprofundarea înțelegerii fiziopatologiei PE se reflectă în strategiile actuale de screening care se bazează pe istoric / anamneză, demografie, biomarkeri (inclusiv tensiunea arterială) și investigarea Doppler a arterei uterine¹¹.

În prezent există mai mult de 10 000 de articole indexate PubMed legate de screening-ul PE, ilustrând interesul larg pentru acest subiect. Mai puțin de o cincime dintre acestea investighează screening-ul timpuriu, această preocupare fiind dezvoltată în ultimul deceniu. Scopul acestor Ghiduri este de a revizui cele mai recente dovezi și, acolo unde este posibil, de a furniza recomandări bazate pe evidențe științifice cu privire la rolul ecografiei în screening-ul și urmărirea PE. Ghidurile se concentrează pe aspectele tehnice / clinice ale screening-ului, fără a se extinde la aspecte economice ale sistemelor de sănătate, precum recomandările și rentabilitatea (raportul cost/eficiență) examinării.

În plus, aceste ghiduri au fost elaborate pornind de la ipoteza că resursele necesare pentru punerea în practică a screening-ului și urmării preeclampsiei (echipamente, examinatori, expertiză), sunt disponibile. Etapele și procedurile descrise în aceste Ghiduri nu sunt concepute drept standard legal pentru practica clinică.

TERMINOLOGIE: SCREENING VS PREDICȚIE

Deși termenii "screening" și "predicție" sunt frecvent folosiți cu același sens, screening-ul este, de fapt, un proces mai amplu, care începe cu invitarea unei populații care să participe la investigație și care se sfârșește cu administrarea unui tratament persoanelor identificate

cu risc crescut¹². Predicția, sau calculul de risc pentru boală, este un element integrat al screening-ului, dar nu este echivalent cu screening-ul, deoarece acesta din urmă implică și o intervenție care se aplică persoanelor cu risc crescut, propunându-și să modifice istoricul natural al bolii căutate, pentru ca, în cele din urmă, să îmbunătățească prognosticul¹³. Screening-ul în îngrijirea prenatală a fost folosit în mod obișnuit pentru a oferi părinților opțiunea de a termina în timp util sarcini cu feți afectați de boli incurabile; aceasta este o extensie a scopului screening-ului conform Organizației Mondiale a Sănătății, și anume prevenția bolii. Conform cu obiectivele acestui Ghid, în contextul PE, "screening" este termenul preferat atunci când indentificarea cazurilor cu risc poate conduce la prevenirea acestei patologii, iar "predicție" este termenul folosit atunci când nu există dovezi că identificarea cazurilor cu risc va îmbunătăți în cele din urmă prognosticul lor.

INFORMAȚII RELEVANTE DISPONIBILE EXAMINATORULUI

Recomandare

- Examinatorii implicați în screening-ul pentru PE ar trebui să aibă cunoștințe actualizate privind factorii de risc majori pentru PE (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Având în vedere că screening-ul ecografic al PE nu ar trebui separat de conceptul general de îngrijire prenatală, este recomandabil ca examinatorii care efectuează screening pentru PE să aibă informații actualizate despre factorii de risc dovediți și să investigheze prezența acestora în timpul screening-ului. O evaluare globală a riscului ar trebui să cuprindă patru arii largi, incluzând profilul personal de risc (vârsta, etnia, paritatea, fumatul, istoricul medical și obstetrical și metoda de concepție), profilul de risc metabolic (incluzând indicii de masa corporală (IMC) și istoricul de diabet zaharat), profilul de risc cardiovascular (incluzând afecțiunile cardiovasculare preexistente și măsurarea presiunii arteriale medii) și profilul de risc placentar (incluzând Doppler-ul arterei uterine și biomarkeri din serul matern)¹¹.

SCREENING-UL PENTRU PREECLAMPSIE CU AJUTORUL ECOGRAFIEI

Utilizarea ecografiei ca instrument de screening / predicție a PE se bazează pe ipoteza că placentă defectuoasă conduce la transformarea incompletă a arterelor spiralate. Leziunile histopatologice placentare viloase și vasculare sunt de patru până la șapte ori mai frecvente în sarcinile afectate de PE decât în cele neafectate¹⁴, și sunt asociate cu o rezistență crescută la fluxul sanguin al arterei uterine¹⁵. Măsurarea impedanței (sau rezistenței) la curgere în arterele uterine prin tehnica Doppler face astfel cuantificabilă transformarea incompletă a arterelor spiralate.

Ce indice Doppler să folosim?

Recomandare

- Indicele de pulsilitate (IP) ar trebui folosit pentru evaluarea rezistenței arterei uterine în contextul screening-ului PE (CLASA DE RECOMANDARE: B).

Așa cum este descris în Ghidul de Practică ISUOG cu privire la utilizarea tehnicii Doppler în obstetrică¹⁶, raportul sistolă / diastolă (S / D), indicele de rezistență (IR) și IP sunt cei trei indicatori binecunoscuți pentru evaluarea undelor fluxurilor arteriale. IP este indicele cel mai des folosit; avantajul său față de IR în evaluarea Doppler a arterei uterine este acela că IP include în calculul său valoarea medie a tuturor vitezelor maxime din timpul ciclului cardiac, spre deosebire de IR care calculează doar două puncte în timpul unui ciclu cardiac. Mai mult, IP este mai stabil și nu se tinde la infinit atunci când valorile diastolice sunt absente sau inversate¹⁶.

Notch-ul (incizura protodiastolică) fluxului arterial uterin a fost de asemenea utilizat în screening-ul PE¹⁷, prezența notch-ului bilateral fiind asociată cu disfuncție endotelială maternă (dilatatie mediata de flux mai redusă a arterei brahiale)¹⁸. Deși teoretic notch-ul bilateral este un marker de screening plauzibil, prezența acestuia nu este rară în primul trimestru de sarcină, apărând în 43% din sarcini¹⁹, ceea ce îi reduce specificitatea. De asemenea, notch-ul arterei uterine în al doilea trimestru de sarcină are sensibilitate similară cu cea a unui IP crescut, dar pentru o rată de screening pozitiv mai mare¹⁷, iar definirea notch-ului poate fi influențată și de un grad de subiectivitate, elemente ce limitează și mai mult valoarea acestui aspect ca marker de screening.

O meta-analiză din 2008 a indicat faptul că IP crescut, singur sau combinat cu notch-ul, este indicele Doppler cel mai predictiv pentru PE²⁰. Un număr considerabil de studii publicate de atunci indică superioritatea IP mediu al arterei uterine ca indice Doppler preferat pentru screening-ul PE, astfel încât acesta rămâne indicele utilizat în screening-ul și prevenția PE în primul trimestru²¹⁻²³.

Trimestrul I

Recomandare

- Examinarea Doppler a arterelor uterine în intervalul dintre 11 săptămâni + 0 zile până la 13 săptămâni+ 6 zile, poate fi efectuată transabdominal sau transvaginal, în funcție de preferințele și dotările locale (REGULĂ DE BUNĂ PRACTICĂ).

Îndrumare tehnică

- Screening-ul de prim trimestru prin IP al arterei uterine > percentila 90 detectează 48% dintre femeile care vor dezvolta PE precoce și 26% dintre cele care vor dezvolta orice tip PE, cu o rată screening pozitiv de 10% (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2 ++)

Tehnica de examinare Doppler a arterelor uterine în primul trimestru. Examinarea Doppler a arterelor uterine a fost studiată cel mai frecvent la o varstă de gestație cuprinsă între 11 + 0 și 13 +6 săptămâni. Acesta este un moment comun pentru examinarea ecografică de prim trimestru în multe țări, așadar practic din punct de vedere logistic. Investigarea anterior acestei vârste nu a fost studiată extensiv, deoarece invazia trofoblastului nu este încă suficient de avansată pentru a fi evaluată.

Pentru evaluarea ecografica transabdominală a rezistenței arterei uterine în primul trimestru de sarcină, este necesară obținerea inițială a unei secțiuni mediosagitale a uterului

și cervixului. Folosind Doppler-ul color, transductorul este ușor înclinat către laterale, astfel încât arterele sunt identificate cu viteze crescute de-a lungul bordurilor colului și ale uterului (Figura 1). Fereastra de achiziție Doppler pulsat trebuie să fie îngustă (setată la aproximativ 2 mm) și poziționată pe ramura ascendentă sau descendentă a arterei uterine la punctul cel mai apropiat de orificiul cervical intern, cu un unghi de insonație $< 30^{\circ}$ ²⁴. Pentru a verifica dacă vasul examinat este artera uterină, viteza sistolică de vârf ar trebui să fie > 60 cm/s. IP este măsurat atunci când cel puțin trei unde sunt identice^{25,26}. Metoda detaliată de examinare poate fi găsită într-un document de îndrumare practică publicat în acest jurnal²⁷. Folosind această abordare, IP al arterei uterine poate fi măsurat în mai mult de 95% din cazuri²⁵.

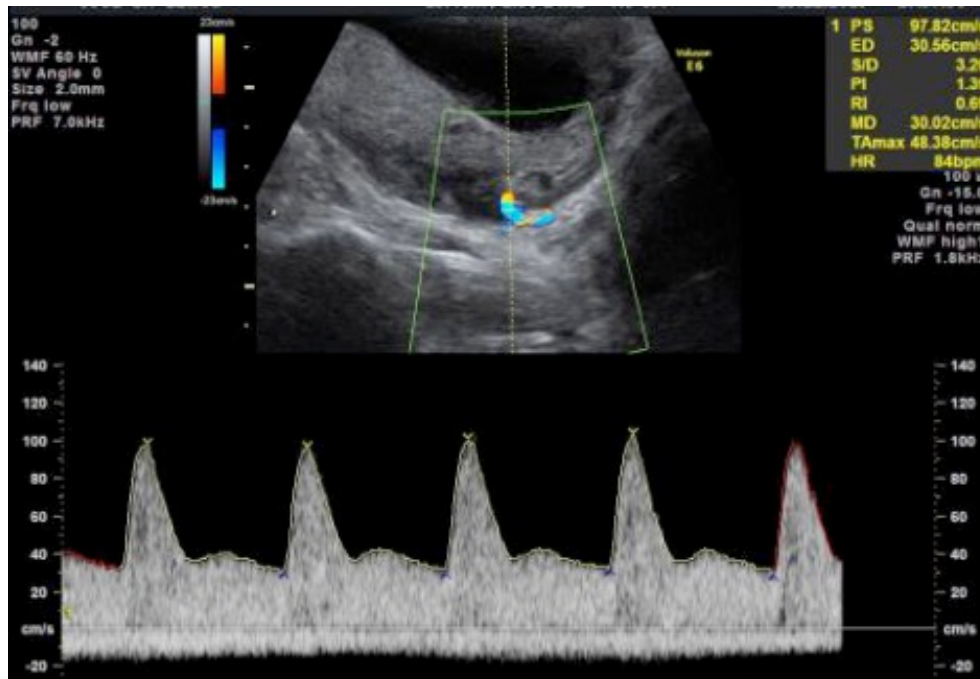


Figura 1 Examinarea ecografică transabdominală Doppler a arterei uterine în primul trimestru. Curbura arterei uterine este localizată într-o secțiune paracervicală și cel puțin trei unde identice sunt înregistrate, folosind un unghi de insonație cât mai apropiat de 0° .

Evaluarea transvaginală a rezistenței arterei uterine urmează aceleași principii. Femeia este în poziția de litotomie, cu vezica urinară goală și, cu ajutorul unei sonde transvaginale, se obține o imagine sagitală a cervixului. Sonda este deplasată apoi lateral până se vizualizează plexul vascular paracervical, iar artera uterină este identificată la nivelul orificiului cervical intern. Măsurătorile sunt efectuate sub un unghi de insonație $< 30^{\circ}$ ²⁸.

Recomandare

- Metodologia standardizată, așa cum este descrisă în acest Ghid, ar trebui respectată în evaluarea ecografică Doppler a indicilor arterelor uterine (REGULĂ DE BUNĂ PRACTICĂ).

Respectarea unei metode standard este esențială pentru a obține măsurători reproductibile. Studiile care evaluează reproductibilitatea acestei tehnici demonstrează coeficienți de corelație interclase / concordanță interobservator de 0.80–0.85^{29,30}. Cu toate acestea, limitele de concordanță au fost de până la $\pm 35\%$ pentru tehnica transvaginală și de $\pm 40\%$ pentru abordul transabdominal³⁰.

Bazându-ne pe aceste aspecte, reproductibilitatea metodei poate fi interpretată ca fiind redusă până la moderată³¹. Pe lângă diferențele dintre examinatori, indicii Doppler se pot modifica pe parcursul unei examinări, datorită unor factori precum contracțiile uterine sau modificări ale frecvenței cardiace. Deși efectul acestor factori nu poate fi prevenit, folosirea sistematică a unui protocol de examinare standardizat este imperativă pentru a minimiza variabilitatea dependentă de examinator, deoarece măsurătorile sistematice eronate pot afecta rata pozitivă a screening-ului³².

Îndrumare tehnică

- Percentila 95 pentru IP mediu al arterelor uterine, obținut prin abord transabdominal între 11 săptămâni + 0 zile și 13 săptămâni +6 zile, este de 2,35 (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+).
- Rezistența arterei uterine este mai mare dacă este măsurată prin abord transvaginal comparativ cu abordul transabdominal; percentila 95 pentru IP mediu al arterelor uterine obținut folosind abordul transvaginal este de aproximativ 3,10 pentru o lungime cranio-caudală (LCC) până la 65 mm, iar ulterior scade treptat pe măsura creșterii LCC (NIVEL DE EVIDENȚĂ 2+).
- IP al arterei uterine poate fi de asemenea influențat de factori materni, inclusiv originea etnică, IMC și prezența PE în antecedente (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2 ++).

Recomandare

- Având în vedere că factorii materni pot afecta IP al arterei uterine, includerea sa într-un model de screening multifactorial ar trebui, ori de câte ori este posibil, să fie de preferat în comparație cu utilizarea sa ca metodă de screening independentă cu limite absolute de normalitate (CLASĂ DE RECOMANDARE: B).

Percentila 95 pentru IP mediu al arterelor uterine obținut prin abord transabdominal este de aproximativ 2,35 în intervalul de gestație cuprins între 11 săptămâni + 0 zile până la 13 săptămâni + 6 zile²⁵, rămânând nemodificat²⁵ sau având doar o tendință mică de scădere³⁰ în această perioadă. În două studii comparative^{30,33}, abordul transvaginal a înregistrat valori semnificativ mai mari comparativ cu cele obținute transabdominal, cu un IP mediu de 1,98 comparativ cu 1,83³³ și 1,60 comparativ cu 1,52³⁰.

O explicație pentru această diferență este dată de faptul că ecografia transvaginală permite apropierea la o distanță mai mică a transductorului de vas și folosirea unor unghiuri de insonație mai mici³⁰. Percentila 95 pentru IP mediu al arterelor uterine măsurat transvaginal a fost raportat ca fiind aproximativ 3.10 pentru o LCC de până la 65mm, ulterior scăzând progresiv până la 2,36 la o LCC de 84 mm³³.

IP al arterei uterine poate fi modificat și la femeile care nu dezvoltă PE, prin prezența unor factori materni, inclusiv originea etnică (originea africană este asociată cu creșterea IP), IMC (scăderea IP cu creșterea IMC) și PE anterioară (asociată cu creșterea IP)²⁶. Relația dintre scăderea IP și creșterea IMC nu este clară; a fost postulat drept o potențială cauză efectul vasodilatator al nivelurilor crescute de estrogeni asupra circulației uterine a acestor femei^{26,34}. O limită cut-off numerică clară pentru IP al arterei uterine nu poate să reflecte cu exactitate rezistența arterială uterină și s-a sugerat ca IP al arterei uterine în primul trimestru de sarcină să fie exprimat ca multipli de mediană (MoM), mai degrabă decât în valoare absolută³⁵.

Recomandare

- IP mediu al arterelor uterine ar trebui să fie indicele Doppler de elecție în screening-ul de primul trimestru (GRAD DE RECOMANDARE: B).

Într-unul dintre primele studii care a utilizat metodologia standard curentă de evaluare Doppler a arterelor uterine în primul trimestru, IP mediu > percentila 95 a avut o sensibilitate de 27% pentru PE și o sensibilitate de 60% pentru formele de PE care au impus nașterea înainte de 32 de săptămâni de gestație²⁵.

Studiile ulterioare au utilizat cel mai scăzut IP (adică IP al arterei uterine cu rezistență minimă) deoarece estimările prin curba ROC (receiver-operating characteristics curve) arată o arie de sub curbă marginal superioară atunci când cea mai mică valoare, în loc de cea medie, a fost luată în considerare pentru IP în modelul de regresie (0.91 vs 0.90 pentru PE cu debut precoce)³⁶. Cu toate acestea, intervalele de confidență pentru aria de sub curbă s-au suprapus, iar importanța celui mai redus IP nu a fost confirmată de un alt studiu mai amplu (aria sub curbă 0,79 pentru IP mediu și 0,76 pentru cel mai redus PI, în estimarea prognosticului PE precoce, cu intervale de confidență suprapuse)³⁷. Ambele tehnici sunt acceptabile, dar IP mediu este cel mai frecvent utilizat în examinarea Doppler a arterelor uterine în primul și al doilea trimestru de sarcină, iar valorile de referință folosite în softurile comerciale se referă la acest parametru.

Notch-ul bilateral a fost asociat cu un risc de 22 de ori mai mare de a dezvolta PE și cu un risc de 9 ori mai mare pentru nou-născuți mici pentru vârsta de gestație (small for gestational age, SGA)³⁸; în orice caz, acest aspect poate fi observat la aproximativ 50% din gravide la o vârstă gestațională între 11 săptămâni + 0 zile și 13 săptămâni + 6 zile^{19,25,39}. Prin urmare, acest marker are o specificitate redusă pentru PE.

O meta-analiză recentă a raportat că examinarea Doppler a arterelor uterine în primul trimestru de sarcină poate să predicționeze 47,8% din cazurile de PE precoce (rata fals pozitivă de 7,9%), 39,2% din cazurile de restricție de creștere intrauterină precoce-RCIU (rată fals pozitivă de 6,7%) și 26,4% din cazurile de PE la orice vârstă (rata fals pozitivă de 6,6%), atunci când se utilizează drept cut-off percentila 90 a IP sau IR⁴⁰. Cu toate acestea, screening-ul combinat (incluzând factorii materni, măsurarea presiunii arteriale medii, Doppler-ul arterelor uterine și măsurarea factorului de creștere placentar (PIGF), oferă o predicție superioară (după cum va fi detaliat mai târziu) și, dacă este disponibil, ar trebui să fie utilizat în favoarea screening-ului bazat doar pe evaluările Doppler.

Trimestrul al II-lea

Recomandare

- Examinarea Doppler a arterelor uterine la ecografia din al doilea trimestru de sarcină poate fi efectuată fie transabdominal, fie transvaginal, în funcție de preferințele și dotările locale (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Tehnica examinării Doppler a arterelor uterine în trimestrul al II-lea de sarcină. Rezistența la flux a arterei uterine poate fi evaluată fie transabdominal, fie transvaginal. Transabdominal, tehnica este similară cu cea din primul trimestru, principala diferență constând în indentificarea arterelor uterine mai degrabă la încrucișarea aparentă cu arterele iliace externe, decât paracevical. După identificarea arterelor uterine, se utilizează Doppler pulsant pentru a obține undele. Atunci când se obțin cel puțin trei unde consecutive similare, se măsoară IP și se constată prezența sau absența incizurii protodiastolice (notch)⁴¹.

Atunci când se folosește tehnica transvaginală, pacienta este rugată să golească vezica urinară în prealabil și este plasată în poziție de litotomie dorsală. Sonda ecografică este introdusă la nivelul fornixului vaginal anterior, iar cervixul este identificat în incidență medio-sagitală. Sonda este apoi mutată în fornixul lateral iar arterele uterine sunt identificate la nivelul orificiului cervical intern pe ambele părți folosind Doppler-ul color. Modul Doppler pulsant este folosit pentru a obține trei unde consecutive similare. IP și IR pot fi apoi măsurate și se înregistrează prezența sau absența incizurii protodiastolice¹⁷. Examinarea undelor arterei uterine folosind tehnica Doppler este fezabilă în 99% din cazuri⁴².

Similar primului trimestru, atât la abordul transabdominal cât și la cel transvaginal, unghiul de insonație trebuie să fie $< 30^\circ$ și viteza vârfului sistolic > 60 cm/s, pentru a ne asigura că artera examinată este uterină și nu artera arcuată²⁴.

Îndrumare tehnică

- Ca și în primul trimestru, IP al arterei uterine în al doilea trimestru este mai mare atunci când este măsurat transvaginal (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2 ++).
- La 23 săptămâni de gestație, percentila 95 pentru IP mediu al arterelor uterine este de 1,44 când se folosește abordul transabdominal și 1,58 pentru abordul transvaginal (NIVELUL DE EVIDENȚĂ: 2+).
- Percentila 95 pentru IP mediu al arterelor uterine scade cu aproximativ 15% între 20 și 24 săptămâni și cu $< 10\%$ între 22 și 24 de săptămâni (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2 ++).

Recomandare

- IP mediu al arterei uterine ar trebui să fie utilizat în predicția PE. În cazul unei placentate situate unilateral, un IP crescut unilateral nu pare să crească riscul pentru PE dacă media IP se află în limite normale (NIVEL DE RECOMANDARE: B).

Ca și în primul trimestru de sarcină, IP este mai mare atunci când examinarea ecografică a arterelor uterine se efectuează transvaginal, comparativ cu abordul transabdominal. La examinarea unui lot de 96 femei cu vârstă de gestație cuprinsă între 20 și 26 săptămâni, s-a constatat că IP mediu al arterei uterine este de 1,07 folosind tehnica transvaginală și de 0,96 folosind tehnica transabdominală. Mediana unghiului de insonație a fost mai mică folosind tehnica transvaginală (10.0° vs 17.5°); totuși, IP fiind un raport, motivul cel mai probabil pentru diferențele dintre valorile măsurate transabdominal și transvaginal este reprezentat de locația anatomică diferită a examinării. Ambele tehnici au reproductibilitate similară (coeficient de concordanță interobservator 0,86 vs 0,81; limite de concordanță $\pm 35\%$)³⁰.

Percentila 95 pentru IP mediu al arterei uterine obținut prin abord transabdominal la o vârstă gestațională de 23 săptămâni a fost raportat ca fiind 1,44⁴¹, iar cel obținut prin abord transvaginal egal cu 1.58⁴³. Percentila 95 pentru IP mediu al arterei uterine scade cu aproximativ 15% între 20 și 24 de săptămâni și cu <10% între 22 și 24 săptămâni⁴⁴.

În cazul placentei localizate unilateral, se constată frecvent o creștere a rezistenței la flux a nivelul arterei uterine contralaterale. Un IP crescut unilateral nu pare să fie asociat cu un risc mai mare pentru PE, dacă media IP este în limite normale⁴⁵.

Performanța predicției apariției PE în trimestrul al II-lea. Capacitatea predictivă a Dopplerului arterei uterine este mai bună în cazul PE cu debut precoce; un studiu care a înglobat peste 32 000 de femei a indicat că, pentru o rată fals pozitivă de 10%, IP al arterei uterine poate prezice singur 85% din cazurile cu debut precoce de PE, comparativ cu o rată de 48% din cazurile cu debut tardiv, atunci când este folosit în combinație cu factori materni⁴⁶. În plus, riscul pentru PE precoce pare să crească odată cu creșterea rezistenței la nivelul arterelor uterine; un IP mediu de 1,6 a fost asociat cu o rată relativă pozitivă (positive likelihood ratio, LR +) de 3,07, un IP mediu de 1,8 - cu o LR+ de 8,00 și un IP mediu de 2,2 - cu o LR+ de 27,08 (măsurători efectuate transvaginal)⁴⁶. În general, velocimetria Doppler a arterei uterine tinde să prezică mai bine cazurile mai severe și mai complicate. De exemplu, pentru un IP mediu de > 1,65 (ecografie transvaginală) s-a constatat o predicție de 41% din toate cazurile de PE, iar când au fost analizate subgrupe de paciente, rata de predicție a fost de 69% pentru PE asociată cu RCIU și 24% pentru PE cu feți cu creștere normală¹⁷. Această constatare poate fi explicată prin faptul că impedanța înaltă în arterele uterine reflectă defectele de placentă, fapt ce afectează concomitent și creșterea fetală.

Incizurile protodiastolice bilaterale asociază de asemenea un risc crescut pentru PE^{17,41,42,46,47}. Cu toate acestea, pentru aceeași rată fals pozitivă, IP al arterei uterine este asociat cu sensibilitate mai mare decât este notching-ul⁴², făcând adăugarea sa la screening-ul PE inutilă, deși nu toate studiile susțin acest lucru⁴⁷.

În ceea ce privește sănătatea maternă, un studiu efectuat pe 491 de femei supuse ecocardiografiei transtoracice la momentul screening-ului pentru PE în al doilea trimestru de sarcină, a arătat că femeile cu un IP mediu al arterei uterine > percentila 90 (care a fost de 1,25 în acest studiu) au avut o prevalență mai mare a defectelor cardiace cu disfuncție cardiacă semnificativă, nediagnosticate anterior (4,4%), comparativ cu femeile al căror IP mediu al arterei uterine este normal (0,3%). Această prevalență a fost mai ridicată la femeile imigrante⁴⁸.

Trimestrul al III-lea

Îndrumare tehnică

- Deși velocimetriile la nivelul arterei uterine pot fi evaluate și utilizând abordul transvaginal, metoda cea mai folosită pentru a examina artera uterină în trimestrul al III-lea este examinarea ecografică transabdominală (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4).
- Percentila 95 pentru IP mediu al arterei uterine este 1,17, utilizând ecografia transabdominală la o vârstă de gestație de 30-34 săptămâni (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+).

Recomandări

- În prezent nu există studii randomizate care să ateste impactul screening-ului pentru PE în trimestrul III asupra prognosticului mamei, fătului și nou-născutului; în consecință, includerea sa în practica curentă nu se recomandă în prezent (REGULĂ DE BUNĂ PRACTICĂ).
- IP mediu al arterelor uterine ar trebui să fie utilizat în predicția PE, dacă aceasta este oferită în al treilea trimestru (GRAD DE RECOMANDARE: B).

Ecografia transabdominală reprezintă metoda standard pentru examinarea Doppler a arterelor uterine în trimestrul al treilea, ca și în cel de-al doilea trimestru^{24,41}.

Într-un studiu amplu, multicentric, din Marea Britanie, care a cuprins gravide cu vârste gestaționale între 30 săptămâni + 0 zile și 34 săptămâni + 6 zile, percentila 90 și 95 pentru IP mediu al arterei uterine a fost de 1,03, respectiv de 1,17⁴⁹. IP mediu al arterei uterine > percentila 95 (cu o rată fals pozitivă de 5%) singur, ar putea prezice 54% din PE înainte de 37 de săptămâni și 14% din PE ≥ 37 săptămâni. Ratele corespunzătoare pentru IP > percentila 90 (implicând o rată fals pozitivă de 10%) sunt 68% și respectiv, 14%, subliniind performanța slabă a studiilor Doppler în predicția PE la termen⁴⁹.

Același grup a evaluat eficacitatea screening-ului pentru PE la o vârstă de gestație cuprinsă între 35-37 de săptămâni și a constatat că doar examinarea Doppler pe artera uterină este un predictor slab în depistarea PE; chiar și atunci când a fost combinat cu factori materni, rata de detecție a fost de 26% pentru o rată fals pozitivă de 5% și 37% pentru o rată fals pozitivă de 10%⁵⁰.

Sporadic, s-a raportat flux diastolic inversat al arterei uterine în trimestrul al 3-lea care, în cazuri cu insuficiență placentară, a fost însoțit de prognostic nefavorabil, aceste sarcini progresând spre eclampsie sau moarte fetală intrauterină^{51,52}.

Trend-ul indicilor Doppler

Îndrumare tehnică

- Persistența rezistenței crescute la nivelul arterelor uterine atât în primul cât și în al doilea trimestru, poate identifica femeile cu cel mai crescut risc de a dezvolta PE (NIVELUL DE EVIDENȚĂ: 2 ++).

Recomandare

- Având în vedere că strategiile preventive (de exemplu, aspirina în doze mici) în vederea diminuării riscului de PE sunt eficiente dacă sunt începute în primul trimestru, utilizarea lor ar trebui să fie indicată cât mai curând posibil la femeile identificate cu risc crescut, fără a se aștepta evaluarea evoluției Doppler în al doilea trimestru (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Pe lângă măsurătorile transversale, la diferite momente ale sarcinii, au fost studiate și variațiile longitudinale ale indicilor Doppler și rolul acestora în predicția PE. Un studiu care a evaluat secvențial prin modul Doppler artera uterină la 11-14 săptămâni și 19-22 săptămâni (n = 870), a raportat că în 73% dintre cazurile cu IP crescut în primul trimestru, acesta s-a normalizat până în al doilea trimestru. Pacientele al căror IP a fost crescut atât în primul cât și în cel de-al doilea trimestru de sarcină au prezentat risc maxim (37,5%) pentru patologii asociate sarcinii, precum RCIU sau boală hipertensivă. Prin contrast, femeile cu IP normal în primul trimestru au șanse de a avea valori normale și în cel de-al 2-lea trimestru în procent de 95%, acesta din urmă reprezentând grupul cu cele mai puține complicații apărute în sarcină (5,3%)⁵³.

Un alt indice care a fost testat este reprezentat de diferența dintre măsurătorile IP ai arterei uterine din trimestrul al doilea și trimestrul întâi, exprimați în MoM (multipli de mediană) corespunzători vârstei gestaționale. Un IP în creștere între primul și cel de-al doilea trimestru de sarcină reflectă transformarea defectuoasă a arterelor spiralate, și pare să fie predictorul cel mai precis pentru PE precoce (aria de sub curbă 0,85) și pretermen (aria de sub curbă 0,79)⁵⁴. Un alt studiu efectuat pe un lot de 104 femei cu IP uterin crescut la o vârstă de gestație de 20-22 săptămâni a raportat o persistență a rezultatelor anormale la 26-28 săptămâni în 59,6% din cazuri; persistența creșterii IP reprezintă un risc crescut pentru PE (16% vs 1%), a feților mici pentru vârsta gestațională (32% vs 1%) precum și internarea la unitatea de terapie intensivă neonatală (26% față de 4%), comparativ cu femeile al căror IP s-a normalizat⁵⁵.

Un dezavantaj al evaluării secvențiale Doppler este acela că intervalul în care se poate iniția conduita preventivă (adică vârsta gestațională <16 săptămâni) este ratată în cazul în care se așteaptă o examinare ulterioară.

Volumul placentar

Recomandare

- Deși rolul indicilor de volum și vascularizație placentară a fost evaluat în relație cu predicția PE, ei nu pot fi recomandați pentru screening, având în vedere că reproductibilitatea lor este limitată, necesită un echipament special și implică timp semnificativ crescut (REGULĂ DE BUNĂ PRACTICĂ).

La scurt timp după introducerea ecografiei tridimensionale, volumul placentar din primul trimestru a fost testat ca potențial predictor pentru PE. Într-unul din studiile inițiale,

volumul placentar la 12 săptămâni a fost comparat cu examinarea Doppler a arterei uterine la 22 săptămâni. Capacitatea de predicție a acestor două metode a fost de 20% și respectiv 28%, pentru PE fără SGA, 31% și respectiv 46% pentru PE asociată cu SGA și 50%, respectiv 50% pentru PE precoce⁵⁶. În mod similar, analiza volumului placentar deține o capacitate comparabilă cu cea a IP mediu al arterei uterine din primul trimestru pentru predicția PE (56% vs 50%) și a PE care necesită terminarea sarcinii înainte de 32 de săptămâni de gestație (67% vs 67%)⁵⁷. Însă aceste constatări nu au fost confirmate de alte studii^{58,59}.

Au fost de asemenea evaluați indici ai vascularizației placentare în modul tridimensional⁵⁸⁻⁶²; totuși, aplicabilitatea acestei metode în practica clinică este limitată, deoarece evaluarea acestora poate fi influențată de atenuarea ultrasunetelor datorită interfețelor tisulare sau a profunzimii, setărilor diferite ale echipamentelor ecografice și a lipsei de reproductibilitate (coeficienți de corelație intra- și interobservator <0,48 și respectiv <0,66)⁶³.

Deși evaluarea volumului placentar este raportată ca având o reproductibilitate bună^{64,65}, valorile normale variază considerabil (volumul mediu placentar în primul trimestru a fost raportat cu limite între 45 - 74 ml^{59,61,64-66}). Mai mult, calculul volumului placentar se efectuează manual, măsurătoarea fiind supusă subiectivității examinatorului și poate fi consumatoare de timp, în funcție de numărul de cadre utilizate pentru analiza volumului⁶⁷.

STRATEGII DE SCREENING COMBINAT

Recomandări

- Modelul de screening cel mai eficient pentru identificarea femeilor cu risc crescut de a dezvolta PE constă în asocierea analizei factorilor materni, măsurarea tensiunii arteriale, examinarea Doppler a arterelor uterine și dozarea nivelului de PIGF la o vârstă de gestație cuprinsă între 11-13 săptămâni de sarcină (GRADUL DE RECOMANDARE: B).
- Având în vedere superioritatea screening-ului combinat, utilizarea independentă a cut-off urilor Doppler ca modalitate de screening trebuie să fie evitată dacă este disponibil un screening combinat (GRADUL DE RECOMANDARE: B).
- Abordarea transabdominală este de preferat pentru calculul de risc individual al pacientei în primul trimestru de sarcină, deoarece în majoritatea algoritmilor de screening au fost luate în calcul datele folosind această abordare. (REGULA DE BUNĂ PRACTICĂ).

Au fost identificați factorii de risc materni (istoric, demografici, cardiovasculari, profilul metabolic) și markerii placentari (rezistență crescută în artera uterină și biomarkeri) asociați cu dezvoltarea PE. Prin urmare, tendința actuală în screening-ul PE presupune combinarea mai multor factori de risc pentru a calcula un risc individualizat fiecărui caz în parte și apoi întocmirea unei strategii de management (similar cu screening-ul pentru anomaliile cromozomiale¹¹). La nivel populațional, screening-ul combinat vizează creșterea sensibilității față de screening-ul cu un singur marker și, în același timp, reducerea ratei fals pozitive.

Screening-ul combinat reprezintă subiectul a aproximativ 400 articole PubMed până la data de Aprilie 2018. Mai multe studii au arătat că femeile care dezvoltă PE au o presiune arterială medie mai mare⁶⁸, concentrații mai mari în ser de tirozin kinaza-1 solubilă fms-like (sFlt-1)^{69,70} și de alfa-fetoproteină (AFP)⁷¹, și concentrații mai mici ale proteinei-A plasmatică asociate sarcinii (PAPP-A)⁷² și PIGF^{70,73}, împreună cu o rezistență crescută a fluxului prin arterele uterine⁷⁴, comparativ cu femeile care nu dezvoltă PE. Pentru toți acești factori predicția a fost mai bună pentru PE cu debut precoce decât pentru PE cu debut tardiv^{9,70}, și a fost mai bună atunci când este evaluată mai târziu, după 11-13 săptămâni, adică mai aproape de dezvoltarea PE^{68-71,73-75}.

Date de la aproape 36 000 de sarcini cu făt unic, urmărite prospectiv, au arătat că, la o rată fals pozitivă de 10%, doar factorii de risc materni (incluzând vârsta, greutatea, originea etnică, istoricul reproductiv și medical, fumatul) ar putea prezice 49% din PE <37 săptămâni. Adăugarea PIGF a crescut această rată până la 60%, iar screening-ul combinat care ia în calcul factorii de risc materni, IP mediu al arterelor uterine, presiunea arterială medie și PIGF la 11-13 săptămâni, a depistat 75% din cazurile de PE <37 săptămâni și 47% din cazurile de PE ≥ 37 săptămâni⁹. Același protocol a fost folosit în contextul studiului ASPRE^{21,76}; în acest studiu, screening-ul combinat a fost urmat de randomizare la aspirină sau placebo la cei cu risc crescut.

Acest algoritm de screening, care combină factorii de risc materni, presiunea arterială medie, IP mediu al arterei uterine și PIGF, a atins o rată de detecție de 100% pentru PE cu debut la <32 săptămâni de sarcină, 75% rată de detecție pentru dezvoltarea PE<37 săptămâni și 43% rată de detecție pentru dezvoltarea PE ≥ 37 săptămâni, cu o rată fals pozitivă de 10%.

Fracțiunea de AND fetal liber din circulația maternă este de asemenea asociată cu factorii de risc materni și fetali în dezvoltarea PE, și există o relație semnificativă între nivelul redus al fracțiunii libere de AND din sângele matern și riscul crescut de PE⁷⁷; cu toate acestea impactul acestui parametru asupra screening-ului de primul trimestru nu a fost evaluat în studii prospective.

În al II-lea trimestru de sarcină, un model de screening combinat similar celui din primul trimestru de sarcină poate detecta până la 100% dintre femeile care vor dezvolta PE precoce, având o rată fals pozitivă de 10%; acest screening ia în calcul folosirea IP al arterei uterine, factori materni (inclusiv IMC, originea etnică, istoricul obstetrical anterior, statusul de fumătoare, metoda de concepție, istoricul medical) și determinarea presiunii arteriale medii. Sensibilitatea pentru PE tardivă și hipertensiunea gestațională este de 56,4% și respectiv 54,1%⁷⁸.

În trimestrul al III treilea de sarcină, asocierea factorilor de risc materni cu nivelul sFlt-1 poate detecta 83% din cazurile de PE înainte de 37 săptămâni și, respectiv, 38% din cazurile de PE după 37 de săptămâni, având o rată fals pozitivă de 5%; ratele corespunzătoare pentru o rată fals pozitivă de 10% sunt de 94% și respectiv 51%⁴⁹. Screening-ul anterior efectuat în primul și al 2-lea trimestru de sarcină nu îmbunătățește suplimentar predicția față de screeningul din trimestrul al 3-lea realizat singular⁷⁹. Sensibilitatea și rata de rezultate fals-pozitive cresc în rândul femeilor de origine etnică afro-caribbeană⁸⁰. Importanța factorilor de risc materni și a markerilor biochimici este mai mare în predicția PE din sarcina avansată. Prin urmare, dintre factorii potențiali de risc, valoarea presiunii arteriale medii, PIGF și sFlt-1 sunt cei asociați predicției PE între 30-34 săptămâni⁸¹ și 35-37 săptămâni de sarcină⁸². În schimb, asocierea IP al arterei uterine și parametrii

cardiovasculari nu au îmbunătățit rata de detecție a PE după 35-36 săptămâni⁸³. Raportul sFlt-1 / PIGF ca marker solitar poate prezice mai mult de 75% dintre cazurile care vor dezvolta PE în decurs de 4 săptămâni de la examinare, dar sensibilitatea acestuia este semnificativ mai mare la 31-34 săptămâni decât la 35-37 săptămâni (rata fals pozitivă 1,7% față de 9,6%)⁸⁴.

Un motiv de neîncredere legat de screening-urile combinate, este faptul că acestea pot avea rezultate diferite atunci când sunt aplicate prospectiv pe loturi diferite de pacienți, existând diferențe între grupele populaționale⁸⁵. Dar eficiența modelului de screening combinat utilizat în trialul ASPRE (care analizează factori de risc materni, presiunea arterială medie, IP mediu al arterei uterine, PIGF) a fost identică atunci când s-a aplicat bazei de date utilizată la elaborarea acestui algoritm, precum și trialului clinic în sine^{9,76}. De fapt, acest model de screening s-a dovedit a fi mult mai eficient în predicția PE precoce decât screening-ul bazat pe istoricul gravidei recomandat de către Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor și Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Marea Britanie^{22,86}.

EVALUAREA HEMODINAMICII MATERNE

Recomandare

- În ciuda faptului că evaluarea hemodinamică maternă poate fi de valoare în detecția PE, sunt încă prea puține date care să sprijine implementarea sa ca test independent în practica clinică. (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Adaptarea cardiovasculară joacă un rol esențial în modificările hemodinamice observate în timpul sarcinii normale. Incapacitatea organismului matern de a se adapta și posibilă disfuncție cardiovasculară subclinică au fost asociate cu riscul de a dezvolta PE⁸⁷⁻⁸⁹. Pacientele care dezvolta PE au factori de risc cardiovasculari preexistenți sarcinii, prezentând rigiditate crescută a peretelui arterial și funcție cardiacă alterată în momentul diagnosticului clinic, cu câteva săptămâni înainte de debutul clinic al patologiei și cu câteva luni după sarcina respectivă⁹⁰⁻¹⁰¹.

Efectele cardiovasculare cauzate de PE par să persiste pe termen lung, fapt dovedit prin alterarea prelungită, subclinică a funcției sistolice a ambilor ventriculi¹⁰² și a funcției endoteliale¹⁰³, și prin riscul crescut de morbiditate cardiovasculară ulterioară¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Riscul de a dezvolta boli cardiovasculare mai târziu în viață este de 5,4 ori mai mare la femeile care au avut PE / eclampsie severă¹⁰⁵. Mai mult, în comparație cu femeile fără boală PE recurentă, femeile care dezvoltă PE într-o sarcină ulterioară tind să aibă parametri cardiovasculari modificați între sarcini, fapt care poate avea ca și consecință împiedicarea adaptării normale la modificările fiziologice produse de următoarea sarcină¹⁰⁷.

Cel mai simplu parametru hemodinamic cu valoare confirmată în contextul screening-ului combinat este presiunea arterială medie maternă^{9,76,78,108}. În plus, și rigiditatea arterială poate fi evaluată ecografic, constatându-se că valoarea sa diferă semnificativ la femeile afectate de PE față de cele cu sarcină normală. Într-o revizuire sistematică a a 23 de studii, în care s-a evaluat rigiditatea arterială în contextul bolii hipertensive a sarcinii⁹⁰, s-a constatat că femeile cu PE au avut o rigiditate arterială crescută

atât în timpul cât și după terminarea sarcinii, cu o afectare mai severă comparativ cu cele care au dezvoltat hipertensiune gestațională. Interesant, severitatea PE a crescut odată cu creșterea și mai mult a rigidității arteriale⁹⁰. Analiza vitezei undelor de puls și a indexului de augmentare a demonstrat o creștere a acestora în stadiile subclinice (chiar de la 11 săptămâni) la femeile care dezvoltă PE^{91,92}. Studii transversale și longitudinale au demonstrat că indicele de rigiditate arterială ar putea fi folosit ca test de screening, încă de la 11 săptămâni de gestație, pentru a anticipa dezvoltarea ulterioară a PE precoce și tardive, mai ales atunci când este combinat cu alți markeri materni, cum ar fi tensiunea arterială sistolică centrală^{91,92}. Dilatația mediată de flux a fost găsită mai mica în primul și al doilea trimestru la femeile cu risc înalt care dezvoltă ulterior PE^{109,110}.

Debitul cardiac a fost semnificativ mai mare la vârsta gestațională de 11-13 săptămâni la femeile care au dezvoltat ulterior PE sau hipertensiune arterială gestațională, comparativ cu debitul cardiac la femeile a căror sarcină a decurs fără complicații⁹⁴. Atunci când este asociat și cu alți factori materni, rata de detecție a fost de 43,4% pentru toate tipurile de PE, 52% pentru sarcinile cu PE fără asocierea SGA și 23,3% pentru hipertensiunea gestațională, având o rată fals pozitivă de 10%⁹⁴. Există dovezi de remodelare concentrică ventriculară la mijlocul sarcinii la femeile care dezvoltă ulterior PE.

Deși hemodinamica maternă reprezintă un marker promițător de screening pentru PE este necesară o abordare combinată care asociază caracteristicile materne și markerii biochimici pentru a dezvolta un model de predicție util. În timp ce evaluarea hemodinamicii materne se folosește din ce în ce mai mult în studiile dedicate PE, este imperativ ca dispozitivele și tehnicile adecvate să fie utilizate corect în populațiile de gravide¹¹¹.

MANAGEMENTUL DUPĂ SCREENING

Recomandare

- Există dovezi convingătoare că aspirina în doze mici poate scădea semnificativ riscul de dezvoltare al PE precoce, atunci când administrarea începe în momentul examinării din primul trimestru (CLASA RECOMANDĂRII: A).

Trimestrul I

În prezent, societăți precum Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)¹¹², Institutul Național al Regatului Unit pentru Excelență în Sănătate și Îngrijirii Medicale (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)¹¹³ și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Canada (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)¹¹⁴, recomandă administrarea de aspirină în doze mici, începând înainte de 16 săptămâni, gravidelor cu risc de a dezvolta insuficiență placentară.

Majoritatea studiilor pe care sunt bazate recomandările actuale, încadrează pacientele ca având risc crescut pe baza antecedentelor sau a factorilor medicali, mai degrabă decât să folosească metodele actuale de screening (adică factori materni, Doppler și biochimie). În studiul ASPRE, 1776 femei cu risc crescut de a dezvolta PE, identificate pe baza screening-ului combinat din primul trimestru, au fost tratate randomizat fie cu aspirină (150 mg pe zi înainte de culcare), fie placebo, de la 11-14 săptămâni până la 36 de săptămâni de

gestație¹⁰. Doza de 150 mg a fost stabilită în conformitate cu dovezile care atestă că o proporție semnificativă (10-30%) dintre paciente, prezintă rezistență la doze mai mici de aspirină¹¹⁵ și datele in vitro care arată că doza optimă pentru îmbunătățirea funcției trofoblastului este echivalentul a 150 mg in vivo¹¹⁶. Momentul administrării s-a stabilit analizând date care indică prezența unui efect diurn ca răspuns la aspirină, cu o eficacitate maximă dacă se administrează înainte de culcare¹¹⁷. În urma studiului ASPRE s-a constatat că aspirina a redus riscul pentru PE înainte de 37 săptămâni cu 62% (de la 4,3% până la 1,6%). Administrarea de aspirina a redus riscul de PE până în 34 săptămâni cu 82%, dar acest efect nu a atins semnificație statistică datorită nivelului scăzut al ratelor absolute (0,4% vs 1,8%)¹⁰. Efectul benefic al aspirinei pare să depindă de gradul de complianță, cu o scădere majoră a riscului observată la femeile cu complianță $\geq 90\%$ ¹¹⁸.

Screening-ul din primul trimestru și terapia preventivă cu aspirina par să fie rentabile, cost-eficiente, având în vedere prevenirea unei proporții importante de cazuri de PE cu debut precoce cu scăderea consecutivă a costurilor sistemului de sănătate¹¹⁹.

Trimestrul al II-lea

Predicția screening-ului pentru PE în trimestrul II pare să fie cel puțin la fel de sensibilă comparativ cu aceea din trimestrul I, dar valoarea sa este limitată de lipsa unor intervenții eficiente la această vârstă de gestație. În timp ce terapia cu aspirină începută în primul trimestru are potențialul să reducă evoluția PE^{120,121}, aceeași terapie pare ineficientă atunci când este inițiată după 20 de săptămâni de gestație¹²⁰. Deși este prea târziu pentru a preveni dezvoltarea PE în cel de-al doilea trimestru, informațiile sunt utile în monitorizarea și managementul sarcinilor cu risc^{122,123}. Cu toate acestea, rezultatele impactului clinic al intensificării supravegherii au întârziat să apară. Un studiu spaniol randomizat a inclus 11 667 de femei care au participat la examinarea ecografică de rutină în trimestrul al 2-lea de sarcină cu și fără investigație Doppler. Evaluarea velocimetrică Doppler a identificat 60% dintre femeile care au dezvoltat PE, dar intensificarea îngrijirii sarcinii lor nu a avut ca rezultat îmbunătățirea pe termen scurt a prognosticului matern sau perinatal comparativ cu grupul care nu a beneficiat de examinarea Doppler¹²⁴.

Trimestrul al III-lea

Testările din trimestrul III pot identifica majoritatea femeilor care vor dezvolta PE în următoarele săptămâni^{80,125}. Au fost descrise ca parte a schemei de evaluare a riscului longitudinal, schemă axată în principal pe detecția precoce, care implică screening detaliat în primul trimestru pentru stratificarea riscului pentru toate complicațiile obstetricale majore și apoi screening contingent bazat pe reevaluarea riscului la fiecare vizită^{125,126}. Validarea și auditul acestei strategii reprezintă subiectul unor cercetări în curs.

SARCINA MULTIPLĂ

Recomandări

- Datorită creșterii volumului placentar în sarcina multiplă, scade și rezistența medie a arterelor uterine. În acest caz este indicat să se folosească intervalele de referință

specifice în examinarea Doppler a sarcinilor multiple, dacă sunt disponibile (CLASA RECOMANDĂRII: B).

- Algoritmul screening-ului combinat utilizat la sarcinile cu făt unic (factori materni, IP mediu al arterei uterine, presiunea arterială medie, PIGF) poate fi de asemenea folosit și în sarcini gemelare și identifică mai mult de 95% dintre femeile cu sarcină gemelară care vor dezvolta PE. Cu toate acestea, examinatorul ar trebui să fie conștient că acest lucru este realizat cu o rată screening pozitiv de 75% (CLASA RECOMANDĂRII: B).

Sarcina gemelară în sine reprezintă un factor de risc pentru apariția complicațiilor obstetricale, inclusiv PE¹²⁷. Volumul placentar crescut din sarcina gemelară atrage după sine o scădere a rezistenței medii în arterele uterine, comparativ cu sarcinile cu făt unic aflate la aceeași vârstă de sarcină¹²⁸⁻¹³¹, acest lucru fiind observat chiar din trimestrul I^{128, 132}. Prin urmare, folosind intervalul de referință din sarcinile cu făt unic, care este mai crescut decât în sarcinile multiple, scădem sensibilitatea screening-ului Doppler. Un studiu care a comparat cele două abordări a raportat că intervalele specifice sarcinii gemelare au o sensibilitate de 36,4%, cu o rată fals pozitivă de 12%; dacă în schimb folosim standardul de screening pentru sarcina cu făt unic, sensibilitatea scade la 18% pentru o rată fals pozitivă de 1,7%¹³⁰.

Exceptând cazurile care au dezvoltat ulterior sindrom transfuzor-transfuzat, IP mediu al arterei uterine în primul trimestru de sarcină a fost cu 46% mai mare în cazul sarcinilor gemelare care au dezvoltat PE cu debut precoce, și cu 22% mai mare în cazul celor care au dezvoltat PE cu debut tardiv, comparativ cu sarcinile gemelare necomplicate¹²⁸.

Într-un studiu ce a implicat sarcini gemelare dicorionice a căror vârstă de gestație a fost cuprinsă între 17 și 38 de săptămâni, percentila 95 pentru IP mediu al arterei uterine măsurat transabdominal a fost de 1,21 la 21 săptămâni, 1,16 la 22 săptămâni, 1,12 la 23 săptămâni și 1,09 la 24 săptămâni¹³³. Folosind abordul transvaginal, un cut-off (limită) de 1,5 pentru IP mediu al arterei uterine la 22-24 săptămâni a avut o sensibilitate pentru PE de 33,3%, cu o rată fals pozitivă de 3,3% (sarcină gemelară monocorionică și dicorionică)¹²⁹.

Teoretic, corionicitatea poate avea un impact asupra gradului de adaptare hemodinamică uterină, deoarece gemenii mono și dicorionici au greutate placentară și arhitectură diferită. Într-adevăr, un model de analiză de supraviețuire în timp a calculat că, pentru o populație de referință standardizată pentru caracteristicile materne, riscul pentru PE <37 săptămâni de gestație este de 8% pentru gemenii dicorionici și 14% pentru gemenii monocorionici, comparativ cu 0,6% sarcinile cu făt unic¹²⁷. Un studiu efectuat în primul trimestru de sarcină a raportat indici de rezistență la nivelul arterei uterine mai mari la sarcina gemelară monocorionică în comparație cu sarcina gemelară dicorionică, concluzionând ca sarcina gemelară monocorionică prezintă rezistențe uterine similare sarcinii cu făt unic¹³².

Ca și în sarcina cu făt unic, la sarcina multiplă screening-ul combinat are o performanță mai bună decât performanța predictivă a fiecărui component de screening folosit individual. Un studiu recent a evaluat screening-ul de prim trimestru cu factori materni, IP al arterei uterine, presiunea arterială medie, PAPP-A și PIGF, și a constatat că rata de detecție a PE care necesită terminarea sarcinii înainte de 32 săptămâni și înainte de 37 săptămâni a fost de 100%, respectiv 99%, cu o rată pozitivă de screening de 75%. Utilizarea diagramelor specifice sarcinilor gemelare a avut ca rezultat doar o ușoară creștere a performanței¹³¹.

UTILIZAREA ULTRASONOGRAFIEI ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU PREECLAMPSIA INSTALATĂ

Deteriorarea stării fetale este una dintre indicațiile finalizării sarcinii în preeclampsie, de aceea monitorizarea fetală este esențială până la naștere^{134,135}. Ultrasonografia este esențială în evaluarea fetală, deși nu au fost efectuate studii clinice randomizate controlate care să stabilească strategia optimă de supraveghere a stării fetale.

Cele trei componente ale evaluării fetale în practica medicală sunt: (1) ecografia în modul B, (2) ecografia Doppler și (3) monitorizarea activității cardiace fetale¹³⁶.

Recomandări

- Evaluarea în mod regulat a stării fetale ar trebui realizată în cazul pacientelor cu PE, întrucât deteriorarea stării fetale este un indicator important pentru finalizarea sarcinii (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Monitorizarea ecografică a sarcinilor cu PE ar trebui să includă curba de creștere, profilul biofizic și utilizarea modului Doppler fetal (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Frecvența, impactul și componentele examinării ecografice în cazul sarcinilor afectate de PE nu pot fi stabilite întrucât nu au fost realizate studii clinice randomizate, controlate pe această temă (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- În cazul pacientelor care prezintă cefalee, dureri abdominale, metroragie și reducerea mișcărilor fetale ar trebui luați în considerare următorii indici: volumul lichidului amniotic, biometria fetală, indexul de pulsilitate a arterei cerebrale medii, arterei ombilicale și arterei uterine precum și raportul cerebro-placentar, precum și vizualizarea placentei pentru excluderea abruptio (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Evaluările folosite în cazul pacientelor cu suspiciune de preeclampsie și forma ușoară de preeclampsie ar trebui utilizate și pentru forma severă de preeclampsie și sindrom HELLP (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

PE se asociază frecvent cu RCIU, iar acești feți au un risc mai mare de prematuritate și de alterare rapidă a stării fetale decât feții restricționați dar cu mame normotensive. De aceea, identificarea și monitorizarea RCIU este esențială pentru îmbunătățirea prognosticului perinatal în cazul sarcinilor cu PE.

Ecografia în modul B

Biometria fetală este utilă în identificarea feților SGA și predicția nou-născuților SGA¹³⁸.

Indicele de lichid amniotic. Volumul lichidului amniotic poate fi stabilit prin utilizarea AFI (indicelui de lichid amniotic) sau tehnica măsurării celui mai mare buzunar iar o valoare a

acestui sub 2 cm și a AFI sub 5 cm stabilește diagnosticul de oligohidramnios^{139,140}. Folosirea metodei măsurării celui mai mare buzunar poate determina mai puține intervenții, fără a influența negativ prognosticul perinatal¹⁴¹.

Mișcările fetale. Mișcările fetale, mișcările respiratorii și tonusul muscular (flexia și extensia extremităților fetale sau mișcări de deschidere și închidere ale pumnului) ar trebui observate¹⁴² în cursul unei ecografii, iar aceste trei componente împreună cu volumul lichidului amniotic și frecvența cardiacă fetală alcătuiesc profilul biofizic fetal. Fiecărei componente îi sunt atribuite câte 2 puncte astfel valoarea scorului se poate afla în intervalul 0-10. Un scor biofizic mai mare de 8 este considerat normal și traduce bunăstarea fetală iar dacă acesta este egal cu 6 este considerat ca fiind neconcludent și ar trebui repetat. În cazul unui scor biofizic mai mic de 4, finalizarea nașterii ar trebui luată în calcul^{143,144}. Profilul biofizic este folosit cu preponderență în SUA iar în Europa management-ul clinic se bazează în general pe examinarea Doppler. Nu există date care compară cele două metode în ceea ce privește raportul cost-eficiență.

Placenta. Examinarea placentei poate fi utilă în excluderea unor elemente sugestive pentru preeclampsie formă severă cum ar fi îngroșarea placentei cu ecogenitate difuză (semne care apar probabil datorită edemului), placentă subțire cu vascularizație redusă^{145,146}, sau regiuni chistice sugestive pentru infarct sau hematom^{147,148}. În cazul femeilor cu preeclampsie există riscul de a dezvolta decolare parțială sau totală de placentă astfel evaluarea placentei, respectiv a feței materne a placentei, este importantă^{149,150}. Imagini ecografice sugestive pentru decolare de placentă sunt reprezentate de vizualizarea unui hematom retroplacentar (hiperecogen, izoecogen, hipoecogen), hematom preplacentar, placentă care prezintă volum și ecogenitate crescută și colecție sanguină subcorionică sau marginală. Sensibilitatea ecografiei în diagnosticul decolării de placentă este scăzută și aproximativ 50-75% din cazuri nu sunt diagnosticate^{151,152}. Decolarea cronică ce apare ecografic ca o zonă retroplacentară sonolucență și oligohidramnios poate apărea la pacienții cu PE¹⁵³.

Doppler

Cele patru teritorii vasculare examinate în mod frecvent sunt (1) artera ombilicală, (2) artera cerebrală medie, (3) ductul venos fetal și (4) arterele uterine.

Fluxul absent sau inversat la finalul diastolei la nivelul arterei ombilicale este puternic asociat cu morbiditatea/mortalitatea perinatală^{154,155}. Scăderea indicelui de pulsilitate al arterei cerebrale medii (MCA-PI) sub percentila a 10-a este un semn al vasodilatației cerebrale și a fost asociată cu operație cezariană de urgență datorită ritmului cardiac cu risc la feții ce prezintă RCIU¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Raportul cerebro-placentar sub percentila 10 este considerat a fi un semn al redistribuției hemodinamice iar alterarea lui poate fi observată înaintea modificărilor la nivelul arterei ombilicale și este un indice important în monitorizarea fetală intensivă¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Inversarea undei "a", a ductului venos traduce o deteriorare cardiacă fetală și se asociază cu un risc înalt de mortalitate perinatală și morbiditate neonatală^{162,163}.

Rezultatele studiului TRUFFLE furnizează informații asupra monitorizării feților cu RCIU în sarcinile cu PE pentru că majoritatea subiecților aveau PE la înrolare sau au dezvoltat PE pe parcursul monitorizării. S-a observat ca prognosticul optim pe termen lung la

pacienții cu RCIU și flux anormal pe artera uterină se obține dacă nașterea este întârziată până ce unda "a" de la nivelul ductului venos este inversată, atât timp cât variabilitatea pe termen scurt nu este scăzută la testul NON-STRESS (ce ar impune nașterea de urgență)^{137,164,165}. Creșterea rezistenței la nivelul arterelor uterine indică transformarea incompletă a arterelor spiralate și nu este un indicator util în decizia de terminare a sarcinii.

Ghidurile pentru evaluarea Doppler fetală au fost publicate anterior¹⁶; detalii suplimentare despre evaluarea Doppler nu reprezintă obiectul acestui Ghid.

Îndrumări tehnice

- Administrarea medicamentelor antihipertensive nu este asociată cu modificări semnificative ale indicilor Doppler fetali sau materni (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+).
- Corticoterapia prenatală este asociată cu o scădere tranzitorie în ceea ce privește rezistența vasculară de la nivelul arterei ombilicale și ductului venos (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+).
- Datele despre efectul sulfatului de magneziu asupra indicilor Doppler materni și fetali sunt neconcludente (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-).

Utilizarea labetololului, nifedipinei sau a hidralazinei nu este asociată cu modificări ale undelor de la nivelul arterelor uterine sau ombilicale¹⁶⁶⁻¹⁶⁹, însă studii realizate de Grzesiak și colab.¹⁷⁰ și Lima și colab.¹⁷¹ afirmă o scădere usoară a MCA-PI după administrarea de nifedipină, fără afectarea altor teritorii vasculare. De asemenea, metildopa nu are efect asupra rezistenței arterei uterine la pacienții cu hipertensiune gestațională¹⁷².

Efectul administrării prenatale a corticosteroizilor a fost studiat extensiv și s-a observat o reducere importantă a rezistenței vasculare, a indicelui de pulsilitate al arterei ombilicale și a ductului venos. Absența sau inversarea la finalul diastolei a fluxului arterial sau velocimetriile atriale se îmbunătățesc după corticoterapie însă acest efect durează aproximativ 48-72 de ore, uneori mai mult la unii feți. Unii autori descriu și o ușoară reducere a indicelui de pulsilitate al arterei cerebrale medii; nu apar însă modificări la nivelul arterelor uterine¹⁷³⁻¹⁷⁶.

Nu există consens în ceea ce privește efectul sulfatului de magneziu asupra hemodinamicii fetale. Unele studii afirmă o reducere a IP sau IR al arterelor ombilicale, uterine și cerebrale medii¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ după administrare, iar alte studii infirmă acest efect¹⁸⁰.

CERCETĂRI VIITOARE

Recomandări

- Studiile care evaluează ecografia Doppler trebuie să îndeplinească anumite criterii de calitate, cum ar fi colectarea datelor în mod prospectiv, evaluarea ecografică specifică în scopul cercetării și examinarea pacienților consecutivi (recrutare ne-oportunistă) (GRAD DE RECOMANDARE: C).

Examinarea Doppler vasculară atât maternă cât și fetală este folosită de aproximativ două decenii, având un impact pozitiv semnificativ asupra stării de sănătate materne și fetale. Cu toate acestea, studiile Doppler, atât recente cât și vechi, pot fi influențate din motive variate. Studiile mai vechi au fost realizate folosind aparate ce aveau o rezoluție scăzută a imaginii în comparație cu cele actuale și nu este sigur dacă rezultatele ar fi la fel folosind tehnologia actuală. Noile studii Doppler au fost efectuate într-o perioadă în care rolul ultrasonografiei Doppler fusese deja stabilit, astfel putând apărea două tipuri de influențare a rezultatelor: bias de tratament, adică rezultatele Doppler ar fi putut influența management-ul și astfel evoluția afecțiunii diagnosticate; bias prin valoarea așteptată, adică, cunoscând intervalele normale ale măsurătorilor Doppler, examinatorii ar fi putut ca în mod inconștient să își ajusteze măsurătorile către intervalul normal așteptat, influențând astfel orice studiu retrospectiv ce utilizează aceste date.

O analiză sistematică recentă¹⁸¹ a arătat că marea majoritate a studiilor Doppler sunt afectate metodologic și a propus un set de criterii care ar trebui aplicate pentru studiile viitoare. Aceste criterii includ: colectarea prospectivă a datelor, evaluarea specifică în scopul cercetării și examinarea pacienților consecutivi (screening ne-oportunist)¹⁸¹.

REZUMATUL RECOMANDĂRILOR

Informații relevante pentru examinator

- Examinatorii implicați în screening-ul PE ar trebui să cunoască actualitățile cu privire la factorii de risc pentru PE (REGULĂ DE BUNĂ PRACTICĂ).

Screening-ul preeclampsiei cu ajutorul ecografiei

Ce indice Doppler ar trebui folosit

- Indicele de pulsilitate - PI ar trebui folosit pentru a determina rezistența arterei uterine în contextul screening-ului PE (GRAD DE RECOMANDARE B).

Trimestrul I

- Examinarea Doppler a arterelor uterine în intervalul 11+0 – 13+6 săptămâni poate fi realizată transabdominal sau transvaginal (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Ar trebui folosită metodologia standardizată, descrisă în ghiduri, pentru a determina indicii Doppler ai arterelor uterine (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Valoarea medie a indicelui de pulsilitate al arterei uterine ar trebui să fie măsurătoarea Doppler de ales pentru screening-ul PE în primul trimestru de sarcină (GRAD DE RECOMANDARE B).
- Datorită influenței factorilor materni asupra IP al arterelor uterine, este de preferat ca acesta să fie mai degrabă inclus într-un model de screening format din mai mulți factori, decât să fie utilizat ca test unic (GRAD DE RECOMANDARE B).

Trimestrul al II-lea

- Examinarea Doppler a arterelor uterine poate fi realizată transvaginal sau transabdominal (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Valoarea medie a indicelui de pulsilitate a arterei uterine ar trebui utilizată pentru predicția PE. În cazul placentei unilaterale, o creștere unilaterală a IP nu pare să crească riscul de PE dacă IP mediu este în limite normale (GRAD DE RECOMANDARE B).

Trimestrul al III-lea

- Deocamdată nu există studii randomizate despre impactul pe care îl are screening-ul PE în trimestrul III asupra prognosticului matern, fetal sau neonatal, de aceea recomandarea de rutină a screening-ului în practica curentă nu poate fi efectuată în prezent (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Valoarea medie a indicelui de pulsilitate ar trebui utilizată pentru predicția PE, dacă aceasta este oferită în trimestrul III (GRAD DE RECOMANDARE B).

Variații longitudinale ale indicilor Doppler

- Având în vedere ca efectele măsurilor de prevenție a PE (aspirină în doză mică) sunt eficiente dacă sunt inițiate în primul trimestru de sarcină, este recomandată inițierea terapiei cât mai devreme după încadrarea în grupa de risc crescut, fără a aștepta evaluarea evoluției Doppler în trimestrul al II-lea (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Volumul placentar

- Deși volumul placentar și indicii de vascularizație ai placentei au fost evaluați ca predictorii ai PE, aceștia nu pot fi utilizați în screening datorită reproductibilității limitate, necesității unor echipamente speciale și a necesarului crescut de timp (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Strategii de screening combinat

- Asocierea între factori materni, tensiunea arterială maternă, Doppler la nivelul arterelor uterine și valorile PIGF în săptămânile 11-13 pare să fie cel mai eficient model de screening pentru identificarea femeilor cu risc de a dezvolta PE (GRAD DE RECOMANDARE B).
- Având în vedere superioritatea testului de screening combinat, utilizarea cut-off-urilor Doppler ca metoda unică de screening ar trebui evitată, dacă este disponibil testul combinat (GRAD DE RECOMANDARE B).

- Abordul transabdominal este preferat pentru calcularea riscului individual de PE în primul trimestru de sarcină, întrucât majoritatea algoritmilor au fost dezvoltați utilizând această tehnică (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Evaluarea hemodinamicii materne

- În ciuda faptului că evaluarea hemodinamicii materne poate fi valoroasă în predicția PE, sunt încă puține date care să susțină introducerea acestei metode în practica de rutină ca test unic (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).

Management după screening

- Există date convingătoare care susțin că utilizarea dozelor mici de aspirină de la momentul screeningului de PE din primul trimestru de sarcină poate reduce semnificativ riscul dezvoltării PE cu debut precoce (GRAD DE RECOMANDARE: A).

Sarcina multiplă

- Datorită volumului placentar crescut în sarcinile multiple, rezultă o valoare medie scăzută a rezistențelor la nivelul arterelor uterine, astfel că ar trebui utilizate intervale de referință specifice pentru sarcini gemelare, dacă sunt disponibile (GRAD DE RECOMANDARE: B).
- Testul screening combinat utilizat la sarcinile cu făt unic poate fi utilizat și în cazul sarcinilor gemelare și poate identifica până la 95% dintre femeile cu sarcini gemelare care vor dezvolta PE. Totuși, examinatorul trebuie să cunoască faptul că în aceste cazuri rata de screening-positiv este 75% (GRAD DE RECOMANDARE: B).

Utilizarea ecografiei în cazul pacienților cu preeclampsie instalată

- Evaluarea stării fetale ar trebui realizată în mod regulat, întrucât deteriorarea stării fetale este o indicație a finalizării nașterii (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Evaluarea ecografică în PE presupune evaluarea profilului biofizic, creșterii și măsurărilor Doppler fetale (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Frecvența, impactul și componentele ecografiei în supravegherea sarcinilor cu PE nu au fost stabilite datorită lipsei studiilor controlate randomizate (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- În cazul femeilor care prezintă cefalee, dureri abdominale, metroragie și reducerea mișcărilor fetale ar trebui luați în considerare următorii parametri: volumul lichidului amniotic, biometria fetală, indicele de pulsilitate al arterelor uterine, ombilicale și cerebrale medii, precum și raportul cerebro-placentar și de asemenea, placenta ar trebui evaluată pentru a exclude decolarea de placentă (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ).
- Evaluările folosite în cazul pacientelor cu suspiciune de preeclampsie și forma ușoară de preeclampsie ar trebui utilizate și pentru forma severă de preeclampsie și sindrom HELLP (RECOMANDARE DE BUNĂ PRACTICĂ)

Cercetări viitoare

- Studiile care evaluează ecografia Doppler trebuie să îndeplinească anumite criterii de calitate, cum ar fi colectarea datelor în mod prospectiv, evaluarea ecografică specifică în scopul cercetării și examinarea pacienților consecutivi (recrutare ne-oportunistă) (GRAD DE RECOMANDARE: C).

AUTORII GHIDULUI

Acest ghid a fost realizat de către Grupul de lucru Preeclampsie, CSC ISUOG.

A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

E. Hernandez-Andrade, Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

T. Ghi, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Italy

P. Glanc, Department of Radiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

W. P. Martins, SEMEAR Fertilidade, Reproductive Medicine and Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

A. O. Odibo, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

A. T. Papageorghiou, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Nuffield Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oxford, Women's Center, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

L. J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

CITARE

Acest ghid ar trebui citat astfel: 'Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorghiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20105'.

BIBLIOGRAFIE

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137.
2. Dolea C, AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP). World Health Organization: Geneva, 2003.
http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf
3. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/
4. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466–480.
5. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* 2014; 130: 703–714.
6. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117–128.
7. Llorba E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millan P, Garcia-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009: 275613.
8. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijnens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 558.e1–14.
9. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 103.e1–12.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622.
11. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 119–129.
12. World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>.
13. Public Health England. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criterianational-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectivenessand-appropriateness-of-a-screening-programme>.
14. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 295–301.
15. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 580–585.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
17. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441–449.
18. Brodski J, Lanne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Svensson D, Marsal K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 154–162.
19. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 524–529.

20. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–711.
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495.
22. TanMY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, SinghM, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 743–750.
23. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 52–59.
24. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 689–697.
25. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583–586.
26. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742–749.
27. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 478–479.
28. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490–494.
29. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks’ gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299–304.
30. Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 546–552.
31. Martins WP, Nastri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 479–480.
32. Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19116.
33. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30: 414–420.
34. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; 94: 1192–1196.
35. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297397.
36. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 142–148.
37. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 534–537.
38. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 674–681.
39. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35: 357–362.

40. Velauthar L, PlanaMN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–507.
41. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559–564.
42. Papageorgiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; 112: 703–709.
43. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–313.
44. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128–132.
45. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 143–147.
46. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429–436.
47. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan SS. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1103–1115.
48. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Bhide A, Thilaganathan B. Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 310–316.
49. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 87.e1–17.
50. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 72–79.
51. Lau WL, Lam HS, Leung WC. Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 232–235.
52. Ekici E, Vicdan K, Dayan H, Danisman N, Gokmen O. Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 79–82.
53. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 802–808.
54. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn* 2012; 32: 180–184.
55. Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 577–581.
56. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 652–657.
57. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 147–151.
58. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011; 31: 367–371.

59. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011; 32: 230–234.
60. Hafner E, Metzzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta* 2010; 31: 756–763.
61. Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1247–1254.
62. Demers S, Girard M, Roberge S, Tetu A, Giguere Y, Forest JC, Bujold E. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am J Perinatol* 2015; 32: 920–926.
63. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Junior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 200–206.
64. Burstein E, Sheiner E, HersHKovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2009; 26: 169–171.
65. Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 156–160.
66. Aye CY, Stevenson GN, Impey L, Collins SL. Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 734–740.
67. Martins WP, Ferriani RA, Ferreira AC, Spara P, Pinheiro Filho L, dos Reis RM, Filho FM. [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement – importance of the step rotation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28: 38–43.
68. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 573–579.
69. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 478–483.
70. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaidis KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 324–331.
71. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 466–471.
72. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaidis KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 7–10.
73. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 472–477.
74. O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 565–572.
75. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaidis KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 762–767.
76. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaidis KH. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751–755.
77. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.18993.
78. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaidis KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 877–883.
79. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 221–227.

80. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 501–506.
81. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 194–202.
82. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 203–209.
83. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 61–66.
84. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 209–212.
85. Oliveira N, Magder LS, Blitzler MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 279–285.
86. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiannis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–760.
87. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia : population based cohort study. *BMJ* 2007; 335: 978.
88. Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 140–145.
89. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849–856.
90. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; 30: 17–33.
91. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 28–34.
92. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 197–204.
93. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873–880.
94. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 292–300.
95. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011; 58: 709–715.
96. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57: 85–93.
97. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; 120: 496–504.
98. Stott D, Nzelu O, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 359–364.
99. Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 584–588.
100. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 110–115.
101. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 683–696.

102. Orabona R, Vizzarda E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonico A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 124–133.
103. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 196–204.
104. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
105. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918–930.
106. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1–19.
107. Ghossein-Doha C, Spaanderman ME, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LL. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 96–103.
108. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaidis KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 497–502.
109. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaidis KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–1517.
110. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122: 478–487.
111. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 324–331.
112. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e44–e52.
113. NICE. Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>.
114. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 17–28.
115. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1022–1027.
116. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; 186: 3217–3224.
117. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260–279.
118. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaidis KH. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 685.e1–5.
119. Ortvad D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19076.
120. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414.
121. Roberge S, Demers S, Nicolaidis KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 548–553.

122. Litwinska M, Wright D, Efeturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 367–372.
123. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 365–372.
124. Garcia B, Llurba E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, Fernandez M, Garcia-Hernandez JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 680–689.
125. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30–34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 194–200.
126. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183–196.
127. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 88–92.
128. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 557–561.
129. Yu CK, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 535–540.
130. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 541–545.
131. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 589–595.
132. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn* 2014; 34: 956–960.
133. Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Lato K, Gembruch U, Berg C. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 663–667.
134. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1119–1125.
135. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 465.e1–6.
136. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 396–407.
137. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, Group T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408.
138. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089–2097.
139. Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 795–800.
140. Moise KJ, Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 2013; 37: 370–374.
141. Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: 52–58.
142. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 975–985.

143. Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1207–1210.
144. Ullah N, Usman M, Khan AR. Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 77–80.
145. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life* 2015; (8 Spec Issue): 62–65.
146. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1616–1622.
147. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta* 2010; 31: 1111–1115.
148. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Qureshi F, Ahn H, Jacques SM, Garcia M, Yeo L, Hassan SS. Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathological correlation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 154–161.
149. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol* 2014; 38: 131–132.
150. Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch* 2013; 67: 339–341.
151. Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837–840.
152. Jha P, Melendres G, Bijan B, Ormsby E, Chu L, Li CS, McGahan J. Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1062–1067.
153. Walker M, Whittle W, Keating S, Kingdom J. Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 1056–1058.
154. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 566–572.
155. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (AREDF) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 43–46.
156. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 124.e1–6.
157. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618–626.
158. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 307–311.
159. Piazze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 233–237.
160. Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 242.
161. Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; 120: 44–50.
162. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacos E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 116–122.
163. Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 858–868.
164. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172.

165. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C, Group T. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290.
166. Baggio MR, Martins WP, Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Duarte G, Cavalli RC. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 53–58.
167. Erkinaro T, Haapsamo M, Kavasmaa T, Makikallio K, Acharya G, Rasanen J. Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 18–22.
168. Ulubasoglu H, Ozmen Bayar U, Kaya C, Ungan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 322–326.
169. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485–490.
170. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 687–692.
171. Lima MM, Souza AS, Diniz C, Porto AM, Amorim MM, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 311–315.
172. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 688–694.
173. Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 668–672.
174. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 350–354.
175. Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob J Health Sci* 2015; 7: 344–350.
176. Piazza J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1179–1182.
177. Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 123–134.
178. Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. [Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2008; 54: 232–237.
179. Farshchian N, Rezavand N, Mohammadi S. Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 85.
180. Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 21–25.
181. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20102.

ANEXA 1. Nivelele de evidență și gradele de recomandare utilizate în aceste ghiduri

Clasificarea nivelelor de evidență

1++	Meta-analize de calitate superioară, review-uri sistematice ale studiilor randomizate sau studii randomizate cu risc scăzut pentru bias
1+	Meta-analize bine conduse, review-uri sistematice ale studiilor randomizate sau studii randomizate cu risc scăzut pentru bias
1-	Meta-analize, review-uri sistematice ale studiilor randomizate sau studii randomizate cu risc înalt pentru bias
2++	Review-uri sistematice de înaltă calitate ale trialurilor de tip caz-control sau cohorte sau studii de cazuri sau cohorte de înaltă calitate cu risc scăzut pentru suprapunere, bias sau șansă și probabilitate înaltă pentru o relație cauzală.
2+	Studii de cazuri sau cohorte bine conduse cu risc scăzut pentru suprapunere, bias sau șansă și probabilitate moderată pentru relație cauzală.
2-	Studii de cazuri sau cohorte cu risc înalt pentru intricare, bias sau șansă sau risc semnificativ pentru relație non-cauzală
3	Studii non-analitice, de exemplu prezentări de caz, serii de cazuri
4	Păreră de expert

Grade de recomandare

A	Cel puțin o meta-analiză, review sau studiu randomizat notat cu 1++ cu aplicabilitate directă pe populația țintă; sau review sistematic asupra studiilor randomizate sau dovezi bazate pe studii notate 1++ cu aplicabilitate directă pe populația țintă și demonstrând per total concordanța rezultatelor.
B	Dovezi ce includ studii notate cu 2++ cu aplicabilitate directă pe populația țintă și demonstrând per total concordanța rezultatelor; sau dovezi extrapolate de la studii notate cu 1++ sau 1+
C	Dovezi ce includ studii notate cu 2+ cu aplicabilitate directă pe populația țintă și demonstrând per total concordanța rezultatelor; sau dovezi extrapolate de la studii notate cu 2++.