

Artigo científico

Os impactos da triagem multimarcador combinada durante o primeiro trimestre gestacional na prevenção de pré-eclâmpsia precoce

The impacts of combined multi-marker screening during the first trimester of pregnancy on the prevention of early preeclampsia

El impacto del cribado combinado con múltiples marcadores durante el primer trimestre del embarazo en la prevención de la preeclampsia precoz

Gabriela Vieira Queiroga¹, Caio Visalli Lucena da Cunha², Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa³ e Gardson Marcelo Franklin de Melo⁴

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0009-0002-4312-8306. E-mail: vieiraqgabriela@gmail.com;

²Docente em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0009-0008-8863-2040. E-mail: caio.visalli@unifsm.edu.br;

³Docente em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-4751-2404. E-mail: ankilma@unifsm.edu.br;

⁴Docente em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-5238-5665. E-mail: gardson_marcelo@hotmail.com.

RESUMO: A pré-eclâmpsia (PE) é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal, especialmente em países subdesenvolvidos. Estudos apontam que a detecção precoce do risco é crucial para a profilaxia e redução das complicações. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda triagem universal no primeiro trimestre usando, além dos fatores de risco, biomarcadores, adaptados aos recursos locais. Garantir acesso precoce ao pré-natal é essencial para reduzir a mortalidade materna e perinatal. Objetivo: Analisar os impactos da triagem multimarcador combinada no o primeiro trimestre gestacional, discutindo suas repercussões maternas, formas de rastreio e benefícios preventivos. Método: O presente artigo será uma revisão sistemática, onde serão utilizadas as seguintes plataformas: Biblioteca Nacional em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PUB- MED). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): pré-eclâmpsia, prevenção e primeiro trimestre. Os artigos aceitos serão os realizados nos últimos 5 anos, em idioma inglês ou português, e que tenham relevância para o tema. Resultados: Elucidou os benefícios da triagem que combina biomarcadores aos fatores de risco maternos para pré- eclâmpsia, durante o primeiro trimestre, a fim de contribuir para as discussões e pesquisas científicas que levem a um aperfeiçoamento na assistência pré-natal e redução da morbimortalidade materna.

Palavras-chave: Prevenção; Pré-eclâmpsia; Primeiro trimestre.

ABSTRACT: Preeclampsia (PE) is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially in underdeveloped countries. Studies indicate that early detection of risk is crucial for prophylaxis and reduction of complications. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommends universal screening in the first trimester using, in addition to risk factors, biomarkers adapted to local resources. Ensuring early access to prenatal care is essential to reduce maternal and perinatal mortality. Objective: To analyze the impacts of combined multimarker screening in the first trimester of pregnancy, discussing its maternal repercussions, screening methods, and preventive benefits. Method: This article will be a systematic review, using the following platforms: National Health Library (BVS), National Library of Medicine (PubMed). Health Sciences Descriptors (DeCS): preeclampsia, prevention, and first trimester. Articles accepted will be those published in the last 5 years, in English or Portuguese, and relevant to the topic. Results: It elucidated the benefits of screening that combines biomarkers with maternal risk factors for preeclampsia during the first trimester, in order to contribute to scientific discussions and research that lead to improvements in prenatal care and a reduction in maternal morbidity and mortality.

Keywords: Prevention; Preeclampsia; First trimester.

RESUMEN: La preeclampsia (EP) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, especialmente en países subdesarrollados. Los estudios indican que la detección temprana del riesgo es crucial para la profilaxis y la reducción de complicaciones. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda el cribado universal en el primer trimestre utilizando, además de los factores de riesgo, biomarcadores adaptados a los recursos locales. Garantizar el acceso temprano a la atención prenatal es esencial para reducir la mortalidad materna y perinatal. Objetivo: Analizar los impactos del cribado combinado con multimarcadores en el primer trimestre del embarazo, debatiendo sus repercusiones maternas, métodos de cribado y beneficios preventivos. Método: Este artículo será una revisión sistemática, utilizando las siguientes plataformas: Biblioteca Nacional de Salud (BVS), Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed). Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): preeclampsia, prevención y primer trimestre. Los artículos



aceptados serán aquellos publicados en los últimos 5 años, en inglés o portugués, y relevantes para el tema. Resultados: Elucidó los beneficios del cribado que combina biomarcadores con factores de riesgo maternos para la preeclampsia durante el primer trimestre, con el fin de contribuir a debates científicos e investigaciones que conduzcan a mejoras en la atención prenatal y a una reducción de la morbilidad y mortalidad materna.

Palabras clave: Prevención; Preeclampsia; Primer trimestre.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome obstétrica que afeta cerca de 5% das gestações e representa uma das principais causas de complicações a curto e a longo prazo para as gestantes, o feto e o recém-nascido, corroborando com uma maior morbidade e mortalidade materna e perinatal, principalmente quando a condição é de início precoce. (VIKRAMAN, 2020).

Sabe-se que as mulheres nos países subdesenvolvidos correm um risco maior de desenvolver PE, em comparação com as que vivem em países desenvolvidos e com mais recursos. Os índices elevados de ocorrência de PE nesses países podem estar associados a falha no pré-natal e, consequentemente, identificação mais tardia da gestante que carrega essa condição (CHAEMSAITHONG et al., 2020).

Tal condição, quando se apresenta de início precoce, requer, na maioria das vezes, um parto prematuro e está associada a maiores complicações tanto maternas quanto fetais. Por isso, é importante identificar o risco de forma mais precoce possível, idealmente antes das 16 semanas de gestação, para que a profilaxia seja instituída e se reduza significativamente a chance de ocorrência de PE, em especial da forma prematura. Tem sido feitos esforços consideráveis para identificar biomarcadores que possam prever a PE no primeiro trimestre da gravidez (VIKRAMAN, 2020).

Como a maioria dos casos graves ocorrem nos países de baixa e média renda, urge que estratégias de prevenção adicionais sejam adotadas para reduzir a carga global e de mortes maternas evitáveis nesses contextos. A maior porcentagem fica na América Latina e no Caribe, onde esses distúrbios são responsáveis por 22% das mortes, comparado com 14% globalmente (POON et al., 2019).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) incentiva todos os países e suas associações membros a garantirem que a avaliação de risco e os testes para pré-eclâmpsia pré-termo, com os recursos disponíveis, sejam incorporados aos protocolos de avaliação de rotina do primeiro trimestre em todos os serviços de atenção à saúde materna. Em suas diretrizes constam que a triagem é de caráter universal, e que todas as mulheres grávidas devem ser rastreadas para PE prematura no primeiro trimestre, através do teste que combina os biomarcadores com os fatores maternos. Os biomarcadores identificados por estudos recentes são: pressão arterial média (PAM), índice de pulsatilidade da artéria uterina (UTPI), fator de crescimento placentário sérico (PIGF) e proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) (CHAEMSAITHONG et al., 2020). Sugere, ainda, que em países de baixa e média renda, incluindo o Brasil nesta segunda classificação, onde os recursos são limitados, sejam consideradas adaptações do teste combinado do primeiro

trimestre, utilizando os fatores maternos e a PAM como referência. Essa abordagem serve, então, como linha de base que é seguida pela medição de PIGF e UTPI (POON et al., 2019).

Prever e prevenir a PE é essencial para reduzir a mortalidade e morbidade evitáveis, mas isso ainda é um desafio nos diferentes sistemas de saúde. Os modelos de previsão requerem que as gestantes tenham contato com os serviços de saúde no primeiro trimestre e da forma mais precoce possível. A cobertura do pré-natal ainda não é universal e devem ser considerados fatores que dificultam a qualidade e a abrangência do atendimento, como aceitabilidade, custo e acessibilidade geográfica. Focar apenas em novas tecnologias para a prevenção de risco, não será suficiente para reduzir a morbimortalidade. No entanto, a FIGO destaca que a meta é importante e deve ser acompanhada pelos caminhos necessários para fornecer a profilaxia eficaz, como o uso da aspirina. Além disso, uma barreira para a prevenção precoce é a visita tardia ao pré-natal ou mesmo a falta de contato com um profissional de saúde. Em muitos lugares, até mesmo a pressão arterial não é medida, sendo preciso intensificar os esforços acerca da conscientização sobre os benefícios da visita pré-natal (CHAEMSAITHONG et al., 2020).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que tem como objetivo realizar uma análise abrangente e rigorosa de várias pesquisas sobre um tema específico, envolvendo tanto estudos experimentais quanto não-experimentais. Seguindo os passos propostos por Souza, Silva e Carvalho (2010), o processo é dividido em seis etapas: começando pela formulação da pergunta norteadora: "Como a triagem multimarcador combinada no primeiro trimestre gestacional impacta na predição e na prevenção de pré-eclâmpsia?", seguida pela busca na literatura, coleta de dados, avaliação crítica dos estudos selecionados, discussão dos resultados e, por fim, a apresentação da revisão.

Dentre os critérios de inclusão, priorizaram-se estudos realizados com seres humanos, posicionados nos níveis mais elevados da pirâmide de evidências, bem como pesquisas diretamente relacionadas à temática investigada. A análise dos resultados ocorreu de forma qualitativa, com os dados organizados de maneira sistematizada, a fim de possibilitar sua apresentação em texto corrido.

Quanto aos critérios de exclusão, foram desconsiderados projetos em andamento, estudos com conflitos de interesses estudos piloto, pesquisas laboratoriais, investigações com animais (cobaias) e documentos acadêmicos cujo resumo indicasse afastamento do objeto de estudo proposto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO



A PE é definida como hipertensão gestacional (pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg em pelo menos duas ocasiões medidas com 4 horas de intervalo, desenvolvendo-se após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas) acompanhada por uma ou mais das seguintes condições, com início durante ou após 20 semanas de gestação: proteinúria, lesão renal aguda, aumento das transaminases hepáticas, complicações neurológicas (por exemplo, eclâmpsia, alteração do estado mental, cegueira, escotomas visuais persistentes, acidente vascular cerebral), alterações hematológicas (trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, hemólise) ou disfunção útero-placentária (restrição do crescimento fetal, anormalidade da forma da onda Doppler da artéria umbilical ou natimorto) (POON *et al.*, 2019).

Segundo a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP), a pré-eclâmpsia pode ser subclassificada com base na apresentação clínica e no momento do diagnóstico em: PE pré-termo, que ocorre antes das 37 semanas de gestação e se subdivide em PE de início precoce (antes das 34 semanas de gestação) e PE de início tardio (diagnóstico entre 34 e 37 semanas de gestação), e PE a termo, diagnosticada a partir das 37 semanas de gestação (BOKUDA, 2023).

Os fatores de risco incluem idade materna maior ou igual a 35 anos no momento do parto, nuliparidade, história anterior de PE, intervalos muito longos entre gestações, uso de tecnologias de reprodução assistida (TARV), história familiar de PE, obesidade, raça e etnia (mulheres afro-caribenhas e mulheres de origem do Sul da Ásia) e comorbidades como hiperglicemia na gravidez (diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 pré-gestacional, diabetes evidente na gravidez e diabetes gestacional que requer tratamento com insulina), hipertensão crônica pré-existente, doença renal e doenças autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF)) (DIMITRIADIS *et al.*, 2023).

Atualmente, a triagem para PE baseia-se na identificação dos fatores de risco materno, a partir das características demográficas e do histórico médico. As duas principais recomendações acerca dessa condição são do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE), do Reino Unido, e do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG).

O NICE recomenda considerar mulheres de alto risco para PE se tiverem pelo menos um fator de alto risco (como hipertensão crônica, doença hipertensiva em gestação anterior, doença renal crônica, diabetes mellitus ou doença autoimune) ou no mínimo dois fatores de risco moderados (nuliparidade, idade igual ou superior a 35 anos, IMC elevado, história familiar de PE ou intervalo entre duas gestações superior a 10 anos) (CHAEMSAITHONG *et al.*, 2020). A ACOG, juntamente com a sociedade de Medicina Materno-Fetal e a Associação Americana de Diabetes, endossaram uma diretriz da Força-Tarefa de Serviços preventivos dos EUA, a partir da qual, a profilaxia com aspirina em baixa dose, a partir de 12 semanas de gestação, deve ser considerada para mulheres com um fator

de alto risco ou com dois ou mais riscos moderados (BOKUDA, 2023).

No contexto brasileiro, segundo recomendações contidas no Manual de Gestação de Alto Risco (MS, 2022), a profilaxia para gestantes consideradas de alto risco com ácido acetil salicílico (AAS), na dose de 100mg diários, via oral, está recomendada a partir de 12 semanas e mantidas até as 36 semanas de gestação, principalmente às pacientes que já apresentaram PE em gestação anterior, além da suplementação de cálcio. Essa recomendação encontra-se em concordância com as diretrizes e opiniões da FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia).

A partir dessas abordagens, os fatores de risco são tratados como teste de triagem. Embora esses fatores possam ajudar na prática clínica, não são suficientemente úteis para prever a PE de forma eficaz. A abordagem tradicional do rastreio, proposta pelas diretrizes da NICE e da ACOG, devem ser atualizadas pelos estudos da última década, que constata que o alvo do rastreamento deve ser a pré-eclâmpsia prematura, sendo importante a identificação do risco da forma mais precoce possível, propiciando uma intervenção terapêutica oportuna (VIKRAMAN, 2020). As abordagens de triagem que se baseiam apenas na presença de fatores de risco têm desempenho limitado, por sua dependência exclusiva a esse parâmetro e sem incluir uma análise mais complexa, que leve em consideração o processo fisiopatológico da doença (POON *et al.*, 2019).

A respeito da fisiopatologia da PE, é aceito que ela ocorre em dois estágios. No primeiro (estágio I), fatores genéticos, maternos e imunológicos levam a uma invasão trofoblástica inadequada, resultando em uma placentação superficial. A perfusão reduzida da placenta leva ao segundo estágio (estágio II), caracterizado por estresse oxidativo, que provoca a liberação de citocinas inflamatórias, autoanticorpos angiotensina 1, fatores antiangiogênicos e micropartículas, resultando em disfunção endotelial generalizada e nos sintomas clínicos na pré-eclâmpsia. O primeiro estágio ocorre no primeiro trimestre da gestação e é subclínico, sendo um momento oportuno para prever e prevenir a pré-eclâmpsia (CHAEMSAITHONG *et al.*, 2020).

Uma abordagem alternativa à que utiliza apenas os fatores de risco materno, é usar o Teorema de Bayes para combinar o risco do histórico médico materno com os resultados de combinações biofísicas e bioquímicas. Pesquisas recentes identificaram biomarcadores potencialmente úteis entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação: pressão arterial média (PAM), índice de pulsatilidade da artéria uterina (UTPI), fator de crescimento placentário sérico (PIGF) e proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A). O PAPP-A pode ser usado como marcador bioquímico alternativo, que é amplamente utilizado como parte da triagem precoce de trissomia (VIKRAMAN, 2020).

A Fundação de Medicina Fetal (FMF) instituiu a triagem multimarcadora combinada como o modelo de predição do primeiro trimestre, que consiste em combinar os fatores de risco maternos e medidas da pressão arterial média (PAM), com o índice de pulsatilidade das artérias uterinas e

o fator sérico de proteína plasmática A associada à gravidez. A FMF disponibiliza de forma gratuita em suas plataformas online, a calculadora de risco específico, que utiliza o método Bayes (POON *et al.*, 2019). Uma gestante é considerada de alto risco quando o resultado de risco é maior ou igual a 1 em 100, ponto de corte proposto no estudo ASPRE, com base na triagem multimarcadora combinada no primeiro trimestre, com fatores de risco maternos, PAM, PIGF, UTPI e PAPP-A, sendo considerada positiva no rastreamento (VIKRAMAN, 2020).

Os modelos de previsão da FMF foram avaliados em diferentes países, incluindo o Brasil, e tiveram resultados consistentes. Recentemente, esses modelos foram aprovados pela FIGO para serem usados no rastreamento da pré-eclâmpsia, tendo maior sensibilidade para predição de PE de início precoce. A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda o rastreamento universal da PE no primeiro trimestre, usando um modelo de cálculo de risco, e a administração de AAS em dose maior ou igual a 100mg para a profilaxia da PE, em pacientes identificadas como de alto risco pelo rastreamento, considerando as ferramentas eficazes de rastreamento precoce (PEIXOTO *et al.*, 2023).

De acordo com Peixoto Filho *et al.* (2023), a estratégia mais eficaz de cálculo de risco para PE usa o modelo desenvolvido pela FMF, combinando fatores maternos, PAM, índice de pulsatilidade média das artérias uterinas, PAPP-A, ou PIGF no soro materno entre 11 e 14 semanas de gestação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pré-eclâmpsia permanece como importante causa de morbimortalidade materna e perinatal, especialmente em países de baixa e média renda. As evidências indicam que a identificação precoce do risco, ainda no primeiro trimestre gestacional, é fundamental para a adoção de medidas preventivas capazes de reduzir a ocorrência das formas mais graves da doença.

A triagem multimarcador combinada demonstrou desempenho superior em relação aos modelos tradicionais baseados apenas em fatores clínicos maternos. Ao integrar dados biofísicos e biomarcadores séricos, essa estratégia aumenta a sensibilidade na predição da pré-eclâmpsia de início precoce e viabiliza intervenções profiláticas oportunas, como o uso de ácido acetilsalicílico em baixa dose.

Entretanto, a implementação ampla dessa abordagem enfrenta limitações estruturais, como o acesso tardio ao pré-natal e a restrição de recursos diagnósticos. Em contextos com menor disponibilidade tecnológica, modelos adaptados de rastreamento, utilizando fatores maternos associados à pressão arterial média, configuram alternativas viáveis e eficazes.

Dessa forma, a adoção do rastreamento universal da pré-eclâmpsia no primeiro trimestre, aliada ao fortalecimento da atenção pré-natal, mostra-se estratégica para a redução de desfechos adversos maternos e perinatais. A consolidação dessa prática depende da integração entre evidências científicas, políticas públicas e organização dos

serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

- BOKUDA, Kanako; ICHIHARA, Atsuhiko. Preeclampsia up to date—What's going on? **Hypertension Research**, [S.L.], v. 46, n. 8, p. 1900-1907, 2 jun. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-023-01323-w>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Departamento de Ações Programáticas**. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2022. 692p.: il. Modo de acesso: World Wide Web: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf>. ISBN 978-65-5993-312-9
- CHAEMLAITHONG, Piya; SAHOTA, Daljit Singh; POON, Lina C.. First trimester preeclampsia screening and prediction. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 226, n. 2, p. 1071-1097, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>.
- DHAIFALAH, I.; MAGALOVA, E.; STUDNYKOVA, D.; HAVALOVA, J.; SLINTAKOVA, E.; CUCKLE, H.. Quality assessment of first-trimester screening for preterm pre-eclampsia. **Ultrasound In Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 60, n. 6, p. 746-750, dez. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.24956>.
- DIMITRIADIS, Evdokia; ROLNIK, Daniel L.; ZHOU, Wei; ESTRADA-GUTIERREZ, Guadalupe; KOGA, Kaori; FRANCISCO, Rossana P. V.; WHITEHEAD, Clare; HYETT, Jon; COSTA, Fabricio da Silva; NICOLAIDES, Kypros. Pre-eclampsia. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 35, 16 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
- GIORGIONE, V.; MENDEZ, O. Quintero; PINAS, A.; ANSLEY, W.; THILAGANATHAN, B.. Routine first-trimester pre-eclampsia screening and risk of preterm birth. **Ultrasound In Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 185-191, 22 jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.24915>.
- KAT, Annelien C. de; HIRST, Jane E.; WOODWARD, Mark; BARROS, Fernando C.; BARSOSIO, Hellen C.; BERKLEY, James A.; CARVALHO, Maria; ISMAIL, Leila Cheikh; MCGREADY, Rose; NORRIS, Shane A.. Preeclampsia prediction with blood pressure measurements: a global external validation of the alspac models. **Pregnancy Hypertension**, [S.L.], v. 30, p. 124-129, dez. 2022. Elsevier BV.



<http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2022.09.005>.

MACDONALD, Teresa M; WALKER, Susan P; HANNAN, Natalie J; TONG, Stephen; KAITU'U-LINO, Tu'Uhevaha J. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 75, p. 103780, jan. 2022. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>.

MAYRINK, Jussara; REIS, Zilma Silveira Nogueira. Pre-eclampsia in low and middle- income settings: what are the barriers to improving perinatal outcomes and evidence :based recommendations?. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [S.L.], v. 164, n. 1, p. 33-39, 17 jun. 2023. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14913>.

PEIXOTO FILHO, F. M.; COSTA, F. S.; KOBAYASHI, S. et al. Predição e prevenção da pré-eclâmpsia. **Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia**. vol. 1, 2023. Disponível em:
<https://www.febbrasgo.org.br/images/pec/posicionamentos-febrasgo/FPS-N1-Janeiro-2023-portugues.pdf>.

POON, Liona C.; SHENNAN, Andrew; HYETT, Jonathan A.; KAPUR, Anil; HADAR, Eran; DIVAKAR, Hema; MCAULIFFE, Fionnuala; COSTA, Fabricio da Silva; VON DADELSZEN, Peter; MCINTYRE, Harold David. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first :trimester screening and prevention. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [S.L.], v. 145, n. 1, p. 1-33, maio 2019. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

VIKRAMAN, Seneesh Kumar; ELAYEDATT, Rinshi Abid. Pre-eclampsia screening in the first trimester – preemptive action to prevent the peril. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 1808-1816, 20 maio 2020. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1767059>.

ZUMAETA, A. Mazer; WRIGHT, A.; SYNGELAKI, A.; MARITSA, V. A.; SILVA, A. B. da; NICOLAIDES, K. H.. Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks' gestation: use of pregnancy :associated plasma protein :a, placental growth factor or both. **Ultrasound In Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 400-407, 5 ago. 2020. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/uog.22093>.

