Ginecologia e Obstetrícia
Edição XXIV



Capítulo 27

RASTREAMENTO PRECOCE DA PRÉ-ECLÂMPSIA INTEGRANDO FATORES CLÍNICOS, HEMODINÂMICOS E BIOMARCADORES

VITORIA FURHMANN BARBIERO[1]
THAYNARA RAFAELLI DURÃES FERRONATTO[1]
ISADORA PINHEIRO MORO[1]
ISABELLA WUILLAUME MARINO[1]
RAFAELA ALTENFELDER VERNUCCI[1]
GIULIA HIGUCHI[1]
CLARA PATRINHERI TROIS[1]
GIULIANA MANALI ROSON[1]
MARIA LUIZA FONTANA RINALDI[1]
LETICIA QUINTANA HERREN[1]
INAH LAUPMAN LIMA FERREIRA NASCIMENTO[1]
KAYANE MILENY FELIX RAMOS[2]
JÚLIA BRAMBILLA CASTELETTI[3]
ANA JÚLIA DE CAMPOS VILLA DA SILVEIRA[3]
OCTÁVIO DE OLIVEIRA SANTOS FILHO[4]

[1]Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas).
[2]Discente – Enfermagem Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas).
[3]Residente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Hospital Celso Pierro (PUC Campinas).
[4]Docente – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas).

Palavras-chave: *Pré-Eclâmpsia; Rastreamento Precoce; Biomarcadores.*

EDITORA PASTEUR

http://doi.org/10.59290/6590009220

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma doença hipertensiva multissistêmica da gestação, geralmente caracterizada pelo surgimento de hipertensão arterial após 20 semanas de gestação, associada à proteinúria e/ou a sinais de disfunção de órgãos-alvo maternos. Trata-se de uma condição potencialmente grave, capaz de comprometer diversos sistemas maternos e de afetar o crescimento e a vitalidade fetal. A longo prazo, mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia possuem maior risco de hipertensão crônica e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Para o feto, a doença pode estar associada à restrição do crescimento fetal, prematuridade, sofrimento fetal e, nos casos graves, óbito fetal (DIMITRIADIS *et al*., 2023).

A doença pode ser classificada de acordo com a idade gestacional em que se manifesta. A pré-eclâmpsia de início precoce ocorre antes de 34 semanas (<34 semanas), enquanto a pré-eclâmpsia pré-termo corresponde aos casos diagnosticados antes de 37 semanas (<37 semanas). Já a pré-eclâmpsia a termo é diagnosticada a partir de 37 semanas (≥37 semanas) (MAGEE *et al*., 2022).

O presente capítulo tem como objetivo analisar as estratégias de rastreamento precoce da pré-eclâmpsia, com ênfase na integração de fatores clínicos maternos, parâmetros hemodinâmicos, avaliação Doppler e biomarcadores, considerando seu desempenho preditivo e sua aplicabilidade na assistência pré-natal. Busca-se descrever as limitações do rastreamento tradicional baseado exclusivamente em fatores de risco maternos e obstétricos, bem como apresentar os fundamentos e os componentes do rastreamento combinado, com destaque para o modelo de riscos competitivos da *Fetal Medicine Foundation* (FMF). Além disso, pretende-se discutir a contribuição dos parâmetros hemodinâmicos, especialmente da pressão arterial média e do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, e dos biomarcadores angiogênicos para a estratificação individualizada do risco. Busca-se, ainda, analisar a aplicabilidade clínica dos resultados do rastreamento na seleção de gestantes para medidas preventivas, especialmente a profilaxia com ácido acetilsalicílico (AAS), e no direcionamento do acompanhamento materno-fetal. Por fim, pretende-se discutir os desafios para a implementação do rastreamento combinado na prática clínica, incluindo custos, disponibilidade de exames, capacitação profissional e necessidade de validação dos modelos na população brasileira.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de setembro a outubro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS/ LILACS e *Cochrane Library. Foram utilizados os descritores: "pre-eclampsia", "pré-clampsia", "toxemia gravídica", "prevention", "prevenção", "diagnosis", "management" e "treatment",* associados pelos operadores booleanos AND e OR. Desta busca foram encontrados 357 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de setembro de 2020 a setembro de 2026 (artigos anteriores ao período citado foram cuidadosamente analisados e integrados como estudos seminais) e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foram contemplados estudos do tipo diretrizes e consensos de sociedades científicas e organismos internacionais, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais relevantes para aspectos não suficientemente contemplados por evidências

de maior nível, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: resumos sem acesso ao texto completo, editoriais, cartas ao editor, relatos isolados de caso, estudos exclusivamente experimentais ou em animais, publicações duplicadas e trabalhos sem relação direta com a prevenção, identificação, diagnóstico ou tratamento pré-eclâmpsia.

Após os critérios de seleção restaram 34 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fundamentos e limitações do rastreamento tradicional da pré-eclâmpsia, rastreamento combinado do primeiro trimestre, rastreamento combinado do segundo e terceiros trimestres, da estratificação de risco à ação clínica, limitações de acesso, desafios de implementação, considerações sobre desempenho de rastreio em diferentes grupos étnicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos e limitações do rastreamento tradicional da pré-eclâmpsia

Segundo Mayrink e Reis (2023), a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia permanecem entre as principais causas evitáveis de morte materna, especialmente em países de baixa e média renda. Apesar da possibilidade de prevenir ou manejar parte de suas complicações, persistem dificuldades relacionadas à identificação das gestantes de maior risco, ao acesso ao acompanhamento pré-natal adequado e ao reconhecimento oportuno dos sinais de gravidade, por isso, a prevenção e a detecção precoce continuam sendo desafios importantes nesses contextos. De modo semelhante, Korkes *et al*. (2024) apontam o diagnóstico tardio, as dificuldades na prevenção e os atrasos nas intervenções como obstáculos à redução da mortalidade materna relacionada à doença. Esses aspectos reforçam a importância de estratégias que permitam reconhecer o risco antes do desenvolvimento de complicações.

Historicamente, o rastreio da pré-eclâmpsia tem sido fundamentado na identificação de fatores de risco maternos, conforme recomendações do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Essa abordagem considera informações da história clínica e obstétrica, como antecedente de pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus, doença renal, doenças autoimunes, nuliparidade, idade materna e índice de massa corporal. Embora esses fatores estejam associados ao desenvolvimento da doença, as diretrizes diferem quanto aos critérios utilizados para classificar as gestantes como de alto risco e indicar medidas preventivas. O NICE recomenda considerar a presença de pelo menos um fator de alto risco ou de dois ou mais fatores de risco moderado, enquanto o ACOG utiliza categorias próprias de fatores de risco para orientar a indicação de profilaxia com ácido acetilsalicílico em baixa dose (CHAEMSAITHONG *et al*., 2022; MAGEE *et al*., 2022).

Apesar de sua ampla utilização na prática clínica, o rastreio baseado exclusivamente em fatores maternos apresenta limitações importantes, sobretudo para a identificação precoce da pré-eclâmpsia que exige parto prematuro. Essa estratégia não estima diretamente o risco individual por meio da integração quantitativa das variáveis, mas classifica as gestantes segundo critérios predefinidos. Consequentemente, mulheres que desenvolverão a doença podem não apresentar os fatores considerados suficientes para a classificação de alto risco, o que limita a sensibilidade do método (CHAEMSAITHONG *et al*., 2022; O'GORMAN *et al*., 2017).

Essas limitações foram demonstradas por O'Gorman *et al*. (2017), que compararam, em 8.775 gestações únicas avaliadas entre 11 e 13 semanas, o desempenho das recomendações do NICE e do ACOG com o de um modelo combinado de rastreio. Para a pré-eclâmpsia associada ao parto antes de 37 semanas, os critérios do NICE identificaram 39% dos casos, com taxa de falso-positivo de aproximadamente 10%. Para os casos com parto antes de 32 semanas, a detecção foi de 41%. Já a aplicação das recomendações do ACOG alcançou detecção de 90% para pré-eclâmpsia pré-termo e de 94% para casos com parto antes de 32 semanas, mas à custa de uma taxa de falso-positivo de aproximadamente 64%. Esses resultados evidenciam uma limitação central dos critérios tradicionais: a dificuldade de alcançar, simultaneamente, elevada capacidade de detecção e baixa proporção de resultados falso-positivos.

Portanto, embora a avaliação dos fatores de risco maternos permaneça indispensável para o acompanhamento pré-natal e para a tomada de decisões clínicas, sua utilização isolada apresenta capacidade limitada para identificar todas as gestantes que desenvolverão pré-eclâmpsia, particularmente nas formas que demandam parto prematuro. Essas limitações sustentam a investigação de estratégias de rastreio que integrem informações maternas a marcadores biofísicos e bioquímicos, permitindo estimativas individualizadas de risco e favorecendo a identificação precoce das gestantes que podem se beneficiar de medidas preventivas.

Rastreio combinado no primeiro trimestre

O rastreamento combinado de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre, realizado entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação, fundamenta-se no modelo de riscos competitivos desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation* (FMF). Essa abordagem apresenta um desempenho superior ao rastreamento baseado exclusivamente em fatores de risco clínicos, especialmente na identificação de gestantes com maior probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia pré-termo, quando comparada às estratégias tradicionalmente recomendadas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) (TAN *et al*., 2018; CHAEMSAITHONG, *et al*., 2022; MAGEE, L. A. *et al*., 2022).

O modelo utiliza uma abordagem bayesiana para estimular o risco individual de pré-eclâmpsia em diferentes idades gestacionais. Inicialmente, é estabelecida distribuição de risco baseada em características demográficos, antecedentes obstétricos e condições clínicas maternas, posteriormente combinando-os a marcadores biofísicos e bioquímicos. O teste combinado integra pressão arterial média (PAM), índice de pulsatilidade das artérias uterinas (IP-AUt) obtido por Doppler, e concentração de fator de crescimento placentário (PIGF) sérico, medidos dentro do interva-lo de 11+0 até 13+6 semanas. Esses parâmetros fornecem informações complementares sobre o estado hemodinâmico materno, a circulação uteroplacentária e a atividade angiogênica da placenta, permitindo uma estimativa de risco mais individualizada em contraste à obtida pela avaliação isolada de fatores clínicos (TAN *et al*., 2018; NOËL *et al*., 2021; TAN *et al*., 2017).

A superioridade do rastreamento combinado foi demonstrado no estudo prospectivo multricêntrico SPREE, realizado em 7 maternidades britânicas, contemplando análises de 16.747 gestações únicas. A taxa de detecção da pré-eclâmpsia pré-termo foi de 40,8% com os critérios NICE, aumentando para 69% com a combinação de fatores maternos, PAM e PIGF e alcançando 82,4% após a incorporação do IP-AUt, sob a mesma taxa de rastreamento positi-

vo. A diferença de 41,6 pontos percentuais entre as o modelo completo e os critérios NICE reforçam o benefício da integração de marcadores na identificação precoce das gestantes em maior risco de complicação (TAN *et al*., 2018).

Estimativas apresentadas na literatura indicam que o teste combinado completo pode alcançar taxas de detecção próximos de 90% para pré-eclâmpsia com parto antes de 32 semanas e de 75% para pré-eclâmpsia pré-termo, com taxa de falsos positivos fixada em 10%. Entretanto, esses valores representam estimativas de desempenho em condições específicas e não podem ser interpretados como resultados absolutos entre populações. O desempenho foi inferior na pré-eclâmpsia a termo, para a qual os biomarcadores apresentam menor capacidade discriminatória (CHAEMSAITHONG *et al*., 2022).

A validação externa do modelo reforça sua aplicabilidade e necessidade de considerar diferenças populacionais. No estudo prospectivo multicentrico PREDICTION, realizado com gestantes nulíparas, o algoritmo da FMF apresentou taxas de detecção de 63.1% para pré-eclâmpsia pré-termo e 77,3% para pré-eclâmpsia de inicio precoce, com 15.8% de falsos positivos. Em uma corte brasileira que avaliou 2.749 gestações,a aplicação do modelo com ponto de corte de 1:100 resultou em sensibilidade de 71.4% para pré-eclâmpsia pré-termo e taxa de falsos positivos de 24.4%. Esses achados destacam a importância da calibração do algoritmo conforme características epidemiológicas e assistenciais quando avaliando diferentes populações (GUERBY *et al*., 2024; REZENDE *et al*., 2024).

Rastreio combinado no segundo e terceiro trimestres

A maioria das gestantes, aproximadamente 90%, é classificada como de baixo risco para pré-eclâmpsia pré-termo na avaliação realizada entre 11 e 13 semanas. Essa classificação, contudo, não exclui o desenvolvimento posterior da doença, sobretudo das formas de início tardio, que representam pelo menos 70% dos casos de pré-eclâmpsia (MAGEE *et al*., 2022; DIMITRIADIS *et al*., 2023). A reavaliação ao longo da gestação tem sido investigada como estratégia para atualizar a estimativa de risco, mas sua utilidade clínica depende não apenas da capacidade preditiva dos modelos, como também da demonstração de que as condutas desencadeadas pelos resultados melhoram os desfechos maternos e perinatais.

Modelos que combinam PAM, IP-AUt obtido por Doppler, concentração de fator de PIGF sérico e a razão entre a tirosina-quinase-1 solúvel semelhante a fms (sFlt-1) e PlGF, têm sido também estudados para refinar a estratificação do risco em idades gestacionais avançadas. O rastreamento entre 19 e 24 semanas foi investigado em gestantes previamente classificadas como de baixo risco ou que não realizaram rastreamento no primeiro trimestre. Estudos citados por Dimitriadis *et al*. (2023) relataram elevada capacidade de detecção de casos que evoluiriam para pré-eclâmpsia antes de 32 semanas e de até 90% dos casos que se manifestariam entre 32 e 35 semanas e 6 dias (LITWINSKA *et al*., 2018; BLACK *et al*., 2020, *apud* DIMITRIADIS *et al*., 2023). Essas estimativas devem ser interpretadas conforme o modelo empregado, a população avaliada, a definição do desfecho e a taxa de rastreamento positivo, não podendo ser consideradas desempenho garantido em outros contextos.

Em propostas de rastreamento seriado, as gestantes classificadas como de maior risco após a avaliação do segundo trimestre poderiam receber acompanhamento mais próximo até aproximadamente 32 semanas. Nessa idade gestacional, uma nova avaliação foi proposta para estimar o risco de pré-eclâmpsia antes de

36 semanas e orientar a intensidade do acompanhamento entre 32 e 35 semanas e 6 dias. Uma avaliação adicional entre 35 e 37 semanas também foi proposta para estimar o risco de pré-eclâmpsia a termo (DIMITRIADIS *et al*., 2023). Entretanto, essas etapas são descritas como estratégias em desenvolvimento e dependentes da disponibilidade de recursos, e não como um protocolo universalmente estabelecido. Portanto, os intervalos de reavaliação e as condutas sugeridas devem ser apresentados como propostas investigacionais, e não como recomendações rotineiras aplicáveis a todas as gestantes.

O modelo descrito por Stepan *et al*. (2023) também explora a reavaliação de gestantes em idades gestacionais intermediárias, incluindo o intervalo de 30 a 34 semanas. Ao comparar os resultados desses modelos, é necessário distinguir a predição do início clínico da doença da predição de pré-eclâmpsia que resulta em parto antes de determinada idade gestacional. Esses desfechos não são equivalentes e podem produzir estimativas de desempenho diferentes. Além disso, embora 34 semanas seja um limite frequentemente empregado para distinguir pré-eclâmpsia de início precoce e tardio, a classificação deve seguir a definição adotada em cada estudo.

A predição da pré-eclâmpsia a termo pode ser aprimorada em idades gestacionais mais avançadas, quando os marcadores angiogênicos acrescentam informação aos modelos clínicos. Segundo os dados compilados por Magee *et al*. (2022), modelos avaliados entre 35 e 36 semanas apresentaram taxas de detecção de 75% e 85%, com taxas de rastreamento positivo de 10% e 20%, respectivamente. Em outro estudo, a combinação de pressão arterial média, PlGF e sFlt-1 entre 35 semanas e 36 semanas e 6 dias detectou 79% dos casos, com taxa de falso-positivo de 10% e área sob a curva ROC (AUC) de 0,923 (DÖBERT *et al*., 2022, *apud* STEPAN *et al*., 2023). Esses resultados descrevem o desempenho de modelos específicos e não demonstram, por si só, que sua aplicação universal melhore os desfechos clínicos.

A contribuição dos biomarcadores também varia conforme a idade gestacional e o fenótipo da doença. Em estudo prospectivo citado por Stepan *et al*. (2023), a razão sFlt-1/PlGF avaliada entre 24 e 28 semanas identificou todas as mulheres que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia de início precoce, mas apresentou sensibilidade de apenas 40,5% para as formas tardias (HERRAIZ *et al*., 2018, *apud* STEPAN *et al*., 2023). Esse resultado ilustra a impossibilidade de extrapolar automaticamente o desempenho observado em uma forma da doença para outra.

Assim, a reavaliação do risco no segundo e terceiro trimestres representa uma perspectiva promissora para individualizar a assistência, mas sua incorporação rotineira depende de validação dos modelos, disponibilidade de recursos, definição de limiares de ação e demonstração de benefício clínico. Até que esses elementos estejam estabelecidos, a assistência pré-natal deve manter a avaliação clínica regular, incluindo aferição da pressão arterial e investigação de sinais e sintomas sugestivos de pré-eclâmpsia, sem depender exclusivamente de escores preditivos (MAGEE *et al*., 2022; DIMITRIADIS *et al*., 2023).

Da estratificação de risco à ação clínica

A conexão entre rastreio positivo e prevenção farmacológica é o elo que justifica clinicamente o rastreamento combinado de pré-eclâmpsia. Identificar o risco só tem valor prático se traduzido em uma intervenção eficaz, e essa intervenção é o ácido acetilsalicílico em baixa dose, iniciado precocemente nas gestantes classificadas como alto risco.

A integração do rastreio combinado com a terapia de AAS iniciada antes de 16 semanas constitui, até o momento, a estratégia de prevenção primária de PE pré-termo com maior respaldo em ensaio clínico randomizado de larga escala, sendo incorporada por FIGO, RCOG, NICE, ACOG e USPSTF, ainda que com variações de dose (75–162 mg) entre as sociedades.

O ensaio ASPRE (*Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment With Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention*), multicêntrico, duplo-cego e randomizado, testou essa hipótese prospectivamente. Dentre 26.941 gestantes rastreadas pelo algoritmo combinado da FMF no primeiro trimestre, 2.641 foram classificadas como alto risco, e 1.776 foram randomizadas para AAS 150mg/dia à noite ou placebo, iniciado entre 11 e 14 semanas e mantido até 36 semanas (ROLNIK *et al*., 2017).

O desfecho primário, ou seja, PE com parto antes de 37 semanas, ocorreu em 1,6% no grupo AAS e 4,3% no grupo placebo, uma redução de 62%. Não houve redução significativa da PE a termo, o que reforça que o benefício é específico para a doença pré-termo. Uma análise secundária também demonstrou redução de 68% no tempo de internação em UTI neonatal, principalmente por menos partos antes de 32 semanas associados a PE.

A estratificação também deve orientar a intensidade do acompanhamento. Gestantes classificadas como de alto risco se beneficiam de consultas mais frequentes, controle rigoroso da PAM e reavaliação no segundo e terceiro trimestres. Essa reavaliação pode incluir o Doppler das artérias uterinas e a avaliação do crescimento fetal. Já as gestantes de baixo risco podem seguir o pré-natal habitual, o que permite alocar melhor os recursos assistenciais. Diante de suspeita clinica, a razão SFlt-1/P1GF é uma ferramenta útil. Um valor igual ou inferior a 38 exclui, com alto valor preditivo negativo, a ocorrência da pré-eclâmpsia na se-mana seguinte. Por outro lado, valores elevados identificam as gestantes que exigem vigilância intensificada. Informação a qual repercute diretamente na decisão sobre o momento do parto. Na pré-eclâmpsia sem sinais de gravidade, recomenda-se, em geral, a resolução da gestação a partir de 37 semanas. Nas formas graves, a interrupção pode ser necessária mais cedo, levando em consideração os riscos da prematuridade.

Desafios de implementação

A implementação do rastreio combinado da pré-eclâmpsia (PE) enfrenta desafios relacionados à disponibilidade de recursos diagnósticos, aos custos dos exames e à capacidade dos serviços de saúde de assegurar sua realização padronizada. Essas dificuldades são particularmente relevantes em sistemas com desigualdades regionais de acesso, nos quais a oferta de exames especializados e de profissionais capacitados pode variar entre os serviços. No Brasil, a avaliação do risco gestacional e a identificação de gestantes elegíveis à profilaxia são componentes importantes da assistência pré-natal. Em 2026, o Ministério da Saúde publicou a Portaria SCTIE/MS nº 53, de 14 de agosto de 2026, que tornou pública a decisão de incorporar o ácido acetilsalicílico (AAS) para a prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa decisão, contudo, não estabelece a adoção universal do algoritmo de rastreio combinado da *Fetal Medicine Foundation*. Assim, a eventual incorporação desse modelo exigiria considerar as recomendações nacionais vigentes, a disponibilidade dos exames que o compõem e a viabilidade de sua implementação equitativa nos diferentes níveis de atenção à saúde.

Um dos principais desafios para a implementação do rastreio combinado é a disponibilidade de ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas e da dosagem sérica do PIGF. A aplicação integral do algoritmo requer a avaliação de características maternas, PAM, IP-Aut e marcadores bioquímicos, além de profissionais capacitados para realizar as medidas de forma padronizada. Embora o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) permita consultar a distribuição de equipamentos de ultrassonografia Doppler, esse registro não permite, isoladamente, determinar quantos serviços realizam especificamente a avaliação das artérias uterinas no primeiro trimestre. Da mesma forma, não foi identificada uma estimativa nacional representativa sobre a disponibilidade de dosagem de PlGF no SUS. Assim, a dimensão dessas limitações permanece insuficientemente caracterizada, o que evidencia a necessidade de estudos nacionais sobre a oferta dos exames, sua distribuição geográfica e o acesso efetivo das gestantes.

Uma alternativa investigada para reduzir a demanda por exames bioquímicos especializados é o rastreio em etapas (*stepwise* ou *contingent screening*). Nesse modelo, uma avaliação inicial estratifica o risco e direciona a realização de testes adicionais para um grupo selecionado. Trilla *et al*. (2022) avaliaram uma estratégia na qual a primeira etapa incluía fatores maternos, pressão arterial média, Doppler das artérias uterinas e dosagem de proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A), reservando o PlGF para gestantes classificadas como de risco intermediário. Na coorte prospectiva de validação, composta por 847 gestações únicas, 15,3% das participantes necessitaram da avaliação complementar com PlGF. Após a implementação do protocolo, associada à profilaxia com AAS em baixa dose para as gestantes identificadas como de alto risco, a incidência de PE pré-termo diminuiu de 1,9% para 0,6%, correspondendo a uma redução relativa de 68,4%. Entretanto, como o estudo comparou períodos anteriores e posteriores à implementação, não é possível atribuir isoladamente ao algoritmo a redução observada (TRILLA *et al*., 2022).

A possibilidade de aproveitar a PAPP-A, já utilizada no rastreio de aneuploidias em determinados serviços, também merece consideração. Noël *et al*. (2021) investigaram o rastreio combinado de PE utilizando PAPP-A ou PlGF como marcador bioquímico. O aproveitamento da PAPP-A poderia evitar a introdução de uma nova dosagem em locais onde esse exame já esteja disponível no primeiro trimestre. Contudo, essa possibilidade depende da disponibilidade prévia do marcador, e o desempenho do algoritmo com PAPP-A não deve ser considerado automaticamente equivalente ao obtido com PlGF em todas as populações. Além disso, essa adaptação não elimina a necessidade de avaliação da pressão arterial média e do Doppler das artérias uterinas nos protocolos que incluem esses componentes. Dessa forma, a PAPP-A representa uma alternativa potencial para determinados contextos, cuja viabilidade deve ser avaliada conforme a infraestrutura existente e o desempenho diagnóstico esperado.

É importante considerar, ainda, que a redução da necessidade de dosagens de PlGF não resolve necessariamente a indisponibilidade de outros componentes do rastreio. Na estratégia de Trilla *et al*. (2022), a avaliação inicial continuou a exigir o Doppler das artérias uterinas. Portanto, a aplicabilidade deste protocolo em serviços que não dispõem do exame não foi demonstrada pelo estudo. A utilização de estratégias modificadas nesses locais exigiria validação específica, de modo a avaliar sua capacidade de identificar gestantes em risco e evitar a extrapolação dos resultados obtidos com protocolos diferentes.

Os aspectos econômicos também influenciam a viabilidade de implementação. Nzelu *et al*. (2024), em uma análise realizada em um hospital terciário de Londres, no Reino Unido, estimaram economia de £9,06 por gestação rastreada e ganho de 0,00006 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) com o algoritmo da FMF em comparação com a estratégia baseada nas recomendações do NICE. Por sua vez, Bonacina *et al*. (2026) compararam estratégias de rastreio com e sem PlGF com a ausência de rastreio, utilizando dados de centros da Catalunha. Ambas as estratégias produziram economia estimada, mas aquela sem PlGF apresentou maior economia total, enquanto a inclusão do biomarcador proporcionou maior benefício clínico. Esses resultados mostram que o custo dos exames deve ser ponderado em relação aos benefícios clínicos esperados. Entretanto, os valores encontrados nestes estudos não podem ser diretamente extrapolados para o SUS, dadas as diferenças nos custos dos exames, na organização dos serviços, na prevalência dos desfechos e nos custos relacionados às complicações maternas e neonatais.

Como perspectiva para enfrentar as desigualdades de acesso, a organização de redes regionalizadas, com encaminhamento de gestantes para centros de referência quando houver necessidade de exames especializados, poderia ser investigada. Essa proposta, contudo, ainda precisa ser avaliada quanto à viabilidade logística, aos custos, ao tempo de deslocamento e à capacidade de garantir a realização dos exames na janela gestacional adequada. Assim, o rastreio em etapas e o possível aproveitamento da PAPP-A podem representar alternativas para determinados contextos, mas sua incorporação ao SUS deve ser precedida de estudos de validação e de avaliação econômica que considerem as condições reais de acesso aos exames.

A implementação do rastreio combinado da PE também depende da capacitação dos profissionais responsáveis pelas medidas utilizadas no algoritmo e da manutenção de padrões de qualidade entre os serviços. A avaliação Doppler das artérias uterinas exige treinamento técnico e cumprimento de critérios específicos de aquisição das imagens, identificação dos vasos e mensuração do índice de pulsatilidade. A FMF mantém um programa de certificação para o rastreio de PE, com orientações técnicas para a realização do exame no primeiro trimestre, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias, e requisitos para a demonstração de competência na aquisição das ondas Doppler (FMF).

Além da formação inicial, a implementação exige procedimentos padronizados para a aferição da pressão arterial, o cálculo da pressão arterial média, a aquisição e interpretação das imagens Doppler e a utilização dos marcadores bioquímicos. Quando o PlGF ou a PAPP-A são utilizados, também é necessário assegurar a qualidade analítica dos ensaios e a adequada interpretação dos resultados. A ausência de padronização pode comprometer a comparabilidade entre serviços e modificar a classificação de risco, reduzindo a confiabilidade do algoritmo.

O controle contínuo da qualidade laboratorial e ultrassonográfica é essencial para manter a confiabilidade do rastreio combinado da pré-eclâmpsia. Para isso, podem ser utilizados gráficos de soma cumulativa (*cumulative sum*, CUSUM) e gráficos-alvo (*target plots*), que permitem monitorar a consistência das medidas, identificar desvios sistemáticos e reconhecer alterações no desempenho dos operadores ou dos procedimentos laboratoriais. Esses métodos devem ser integrados a protocolos de padronização, treinamento e avaliação periódica, de modo que eventuais desvios sejam identificados e corrigidos. Além da qualidade técnica

das medidas, o monitoramento deve incluir indicadores de desempenho do rastreio, como taxas de detecção, falsos positivos e calibração do modelo na população atendida.

A capacitação, a certificação e o controle de qualidade devem, portanto, ser considerados componentes essenciais da implementação, e não apenas etapas administrativas. No SUS, sua viabilidade dependerá da disponibilidade de profissionais, das oportunidades de treinamento e da capacidade de manter supervisão e monitoramento contínuos. Estudos de implementação deverão avaliar se essas exigências podem ser incorporadas de forma sustentável à rede assistencial e se os resultados obtidos permanecem consistentes entre diferentes regiões e níveis de complexidade.

Considerações sobre desempenho de rastreio em diferentes grupos étnicos

O desempenho dos algoritmos de rastreio da pré-eclâmpsia (PE) pode variar entre populações devido a diferenças na prevalência da doença, nas características maternas e na distribuição dos marcadores biofísicos e bioquímicos utilizados na estimativa de risco. Por esse motivo, os resultados obtidos em uma população de referência não devem ser extrapolados automaticamente para grupos com características demográficas distintas. A avaliação da aplicabilidade dos modelos preditivos deve considerar tanto sua capacidade de discriminar gestantes que desenvolverão PE quanto a calibração do risco estimado na população em que serão utilizados (MAGEE *et al*., 2022).

Essa questão é particularmente relevante no Brasil, cuja população apresenta ampla diversidade étnica e ancestralidade miscigenada. O algoritmo da FMF incorpora características maternas, incluindo a classificação étnica, no cálculo do risco. Entretanto, a contribuição dessa variável pode não ser equivalente entre populações, o que torna necessária a avaliação de seu impacto sobre o desempenho do modelo no contexto brasileiro. Em um estudo brasileiro que analisou 1.531 gestantes, a classificação de mulheres negras pelo algoritmo da FMF 2012 esteve associada a uma maior taxa de falsos positivos. A retirada do efeito da classificação étnica reduziu a proporção de gestantes classificadas como de alto risco, mas não melhorou significativamente a sensibilidade nem a área sob a curva ROC (desempenho discriminatório) (REZENDE *et al*., 2019). Esses resultados indicam que a contribuição da variável étnica precisa ser avaliada empiricamente, não sendo adequado presumir que sua inclusão ou exclusão, isoladamente, aperfeiçoe o rastreio.

Além disso, a classificação étnica não deve ser interpretada como uma medida direta de ancestralidade genética nem como explicação isolada das diferenças de risco entre grupos. Características sociais, desigualdades de acesso aos serviços de saúde e diferenças na distribuição de fatores clínicos também podem influenciar a incidência e os desfechos da PE. Dessa forma, a avaliação do desempenho do rastreio deve considerar as características da população atendida e evitar que diferenças na classificação de risco sejam interpretadas sem levar em conta o contexto clínico e social.

No Brasil, a validação externa do algoritmo da FMF e a avaliação de sua calibração constituem etapas importantes para verificar sua aplicabilidade em diferentes populações. A análise deve incluir, sempre que o tamanho amostral permitir, indicadores como sensibilidade, taxa de falsos positivos e calibração do risco estimado, estratificados por grupos étnicos autodeclarados. Essas análises precisam ser interpretadas com cautela quando o número de casos de PE em cada grupo for pequeno, pois estimativas imprecisas podem dificultar a identificação de diferenças reais de desempenho.

Portanto, a implementação equitativa do rastreio combinado da PE requer validação em populações diversas e monitoramento contínuo dos resultados após sua incorporação à prática clínica. Eventuais ajustes dos algoritmos devem ser fundamentados em evidências de validação e calibração na população-alvo, em vez de alterações arbitrárias de variáveis demográficas. Essa abordagem pode contribuir para reduzir classificações inadequadas de risco e ampliar a confiabilidade do rastreio em uma população heterogênea como a brasileira.

CONCLUSÃO

A avaliação das estratégias de rastreamento e predição da pré-eclâmpsia demonstra avanços importantes na identificação precoce de gestantes com maior risco de desenvolver a doença, especialmente em suas formas pré-termo. Nesse contexto, os modelos mais atualizados que combinam fatores maternos, parâmetros biofísicos e marcadores bioquímicos apresentam desempenho superior à avaliação isolada de fatores de risco clínicos e obstétricos, permitindo uma estimativa mais individualizada do risco. Entre essas estratégias, destaca-se o modelo de riscos competitivos da *Fetal Medicine Foundation*, que incorpora a pressão arterial média, o índice de pulsatilidade das artérias uterinas e o fator de crescimento placentário, ampliando a capacidade de identificação das gestantes que podem se beneficiar de intervenções preventivas.

A principal contribuição clínica do rastreamento combinado no primeiro trimestre consiste na possibilidade de iniciar precocemente a profilaxia com ácido acetilsalicílico em gestantes classificadas como de alto risco. Os resultados do estudo *ASPRE* demonstraram redução significativa da incidência de pré-eclâmpsia pré-termo com a administração de 150 mg diários de ácido acetilsalicílico, iniciada entre a 11ª e a 14ª semana de gestação. Entretanto, a ausência de benefício significativo na prevenção da pré-eclâmpsia a termo evidencia que a eficácia dessa intervenção não se estende igualmente a todas as manifestações da doença. Essa distinção deve ser considerada tanto na interpretação dos resultados do rastreamento quanto na definição das estratégias de acompanhamento pré-natal.

A incorporação desses modelos à assistência pré-natal cotidiana também exige considerar sua viabilidade em diferentes contextos de saúde. Nesse sentido, estratégias de rastreamento em etapas, com utilização seletiva de biomarcadores, podem contribuir para a redução dos custos relacionados à realização de exames laboratoriais, sem comprometer significativamente a capacidade de identificação das gestantes com maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Embora o PIGF apresenta melhor capacidade discriminatória, a disponibilidade dos exames, a estrutura dos serviços e os recursos financeiros devem ser considerados na escolha dos protocolos. Dessa forma, a adoção de modelos combinados não depende exclusivamente de seu desempenho na identificação de gestantes de alto risco, mas também da possibilidade de aplicação na população atendida e das condições necessárias para sua execução.

Nos segundo e terceiro trimestres, a avaliação dos marcadores angiogênicos assume grande relevância diante da suspeita clínica de pré-eclâmpsia. A relação entre sFlt-1 e PlGF apresenta elevado valor preditivo negativo para o desenvolvimento da doença em curto prazo, contribuindo assim para a avaliação clínica e para a definição da necessidade de acompanhamento mais intensivo. Entretanto, sua interpretação deve ocorrer em conjunto com os achados clínicos e laboratoriais, não substituindo a avaliação médica. Além disso, embora a utilização desses marcadores em gestantes

assintomáticas possa ampliar as possibilidades de identificação da pré-eclâmpsia tardia, ainda são necessárias evidências que demonstrem benefícios clínicos efetivos dessa estratégia, especialmente diante da ausência de medidas profiláticas para a doença a termo.

Apesar dos avanços observados, a implementação dessas estratégias em larga escala permanece um desafio, particularmente em sistemas públicos de saúde como o SUS. No contexto brasileiro, as diferenças regionais na disponibilidade de exames, na infraestrutura dos serviços e na capacitação profissional podem limitar a aplicação dos modelos combinados. Soma-se a isso a necessidade de validação e aprimoramento dos algoritmos para a população brasileira, uma vez que diferenças na composição étnica, na prevalência de comorbidades maternas e no perfil clínico e obstétrico das gestantes podem influenciar o desempenho desses modelos. A padronização das medidas ultrassonográficas e laboratoriais, associada ao controle contínuo de qualidade, também constitui uma condição importante para a confiabilidade e eficácia dos resultados.

Assim, os avanços no rastreamento e na predição da pré-eclâmpsia representam uma contribuição relevante para a assistência pré-natal, especialmente por possibilitarem a identificação precoce de gestantes com maior risco de desenvolver as formas pré-termo da doença e a adoção de medidas preventivas. Contudo, a incorporação dessas estratégias à prática clínica deve considerar não apenas seu desempenho preditivo, mas também suas limitações, sua aplicabilidade em diferentes populações e as condições de acesso aos recursos diagnósticos. Nesse cenário, a ampliação de estudos de validação na população brasileira e a avaliação dos resultados clínicos associados à implementação dos protocolos são fundamentais para orientar sua utilização de forma segura e adequada à realidade dos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONACINA, E. *et al*. Cost–benefit analysis of first-trimester pre-eclampsia screening: comparison of multivariable Gaussian algorithm with and without placental growth factor. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 67, n. 3, p. 301-312, 2026. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.70155.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 53, de 14 de agosto de 2026. Torna pública a decisão de incorporar o ácido acetilsalicílico para prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em gestantes de alto risco, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ed. 158, p. 10, 18 ago. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cuidado pré-natal de rotina: pré-natal de baixo risco — planejamento terapêutico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [s. d.]. Disponível em: https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/pre-natal-baixo-risco/unidade-de-atencao-primaria/planejamento-terapeutico/. Acesso em: 27 out. 2026.

CHAEMSAITHONG, P.; SAHOTA, D. S.; POON, L. C. First trimester preeclampsia screening and prediction. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 226, n. 2, p. S1071-S1097.e2, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020.

DIMITRIADIS, E. *et al*. Pre-eclampsia. Nature Reviews Disease Primers, v. 9, n. 1, art. 8, p. 1-22, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6.

FETAL MEDICINE FOUNDATION. FMF Certification: Preeclampsia screening. London: FMF, [s. d.]. Disponível em: https://www.fetalmedicine.com/fmf-certification-2/preeclampsia-screening-1. Acesso em: 27 out. 2026.

GUERBY, P. *et al*. Prospective validation of first-trimester screening for preterm preeclampsia in nulliparous women (PREDICTION Study). Hypertension, v. 81, n. 7, p. 1574–1582, 2024. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22584.

INTERNATIONAL SOCIETY OF ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY *et al*. ISUOG practice guidelines (updated): performance of 11–14-week ultrasound scan. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 61, n. 1, p. 127–143, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.26106.

KORKES, H. A. *et al*. How can we reduce maternal mortality due to preeclampsia? The 4P rule. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 46, art. e-rbgo43, p. 1-8, 2024. DOI: https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo43.

MAGEE, L. A.; NICOLAIDES, K. H.; VON DADELSZEN, P. Preeclampsia. The New England Journal of Medicine, v. 386, n. 19, p. 1817–1832, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra2109523.

MAYRINK, J.; REIS, Z. S. N. 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, v. 163, n. 1, p. 85-94, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.14913.

NOËL, L. *et al*. Routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia: pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor? Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 58, n. 4, p. 540–545, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.23669.

NZELU, D. *et al*. First trimester screening for pre-eclampsia and targeted aspirin prophylaxis: a cost-effectiveness cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, v. 131, n. 5, p. 620-629, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.17598.

O'GORMAN, N. *et al*. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 49, n. 6, p. 756–760, 2017. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.17455.

REZENDE, K. B. C. *et al*. Performance of Fetal Medicine Foundation software for pre-eclampsia prediction upon marker customization: cross-sectional study. Journal of Medical Internet Research, v. 21, n. 11, art. e14738, p. 1-12, 2019. DOI: https://doi.org/10.2196/14738.

REZENDE, K. B. C. *et al*. Performance of the first-trimester Fetal Medicine Foundation competing risks model for preeclampsia prediction: an external validation study in Brazil. AJOG Global Reports, v. 4, n. 2, art. 100346, p. 1-10, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xagr.2024.100346.

ROLNIK, D. L. *et al*. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. The New England Journal of Medicine, v. 377, n. 7, p. 613–622, 2017. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559.

STEPAN, H. *et al*. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 61, n. 2, p. 168–180, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.26032.

TAN, M. Y. *et al*. 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 in Obstetrics & Gynecology, v. 51, n. 6, p. 743–750, 2018. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.19039.

TAN, M. Y. *et al*. Protocol for the prospective validation study: “Screening programme for pre-eclampsia” (SPREE). Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 50, n. 2, p. 175–179, 2017. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.17467.

TRILLA, C. *et al*. Reduction in preterm preeclampsia after contingent first-trimester screening and aspirin prophylaxis in a routine care setting. Diagnostics, v. 12, n. 8, art. 1814, p. 1-12, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics12081814.