

Doppler das artérias uterinas de primeiro trimestre na predição de pré-eclâmpsia

First trimester uterine artery Doppler in the prediction of pre-eclampsia

Júlio Augusto Gurgel Alves¹
Fabrício da Silva Costa²

Palavras-chave

Doppler
Primeiro trimestre
Pré-eclâmpsia

Keywords

Doppler
First trimester
Pre-eclampsia

Resumo

A pré-eclâmpsia é um grave problema de saúde pública. É a principal causa de morte materna nos países desenvolvidos. Atualmente, não existe um teste ideal para a predição de pré-eclâmpsia. O método preditivo utilizado na prática clínica atual é a doplerfluxometria das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez; porém, nesta idade gestacional, as medidas profiláticas iniciadas não têm atingido a eficácia esperada. Nos últimos anos, os estudos doplerfluxométricos das artérias uterinas estão deixando de ser aplicados no segundo para serem realizados no primeiro trimestre de gravidez. Foi feita uma revisão da literatura para se obterem evidências científicas sobre a acurácia preditiva da doplerfluxometria das artérias uterinas no primeiro trimestre da gravidez. As evidências sugerem que a doplerfluxometria das artérias uterinas no primeiro trimestre oferece uma boa predição de pré-eclâmpsia, especialmente a pré-eclâmpsia grave de início precoce na gestação.

Abstract

The pre-eclampsia is a serious public health problem. It is the main cause of maternal death in developed countries. Nowadays, there is not a laboratory test that is universally accepted for the prediction of pre-eclampsia. Second trimester uterine artery Doppler velocimetry can be useful as a predictive test, but, at this gestational age, prophylactic measures have not been reaching the expected efficacy. Over the last years, the use of the uterine artery Doppler assessment to predict pre-eclampsia has shifted from the second to the first trimester. We have developed a literature review about first trimester doplerfluxometry in the prediction of pre-eclampsia. The evidence suggests that first trimester Doppler provides sensitive prediction of the pre-eclampsia development, especially of severe early onset pre-eclampsia.

¹ Médico assistente da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (UFC); doutorando em Saúde Coletiva em Associação de Instituições de Ensino Superior pela Universidade Federal do Ceará e pela Universidade Estadual do Ceará (UFC e UECE), Fortaleza (CE), Brasil

² Doutor em Medicina e Professor Adjunto da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE); Preceptor do Serviço de Obstetrícia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza (CE), Brasil

Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é um grave problema de Saúde Pública. É a principal causa de morte materna nos países desenvolvidos, e estima-se que pelo menos 50.000 mulheres morram no mundo, anualmente, por consequência dessa doença ou suas complicações. A PE é definida por hipertensão e proteinúria detectadas ou agravadas após 20 semanas de gestação, podendo estar associada a manifestações sistêmicas, como: edema pulmonar, hemólise, coagulação intravascular disseminada, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e hepática (D,B).^{1,2}

Das pacientes que desenvolvem PE, 25% são classificadas como grave e, 75%, como leve. Aproximadamente 1% de todos os casos de PE e 10% dos casos de PE grave exigem parto antes da 34ª semana de gestação. Quanto mais precocemente ocorrer a PE, maior o risco de morte materna e perinatal (B).³

Atualmente não existe um teste unanimemente aceito como ideal para a predição de PE, apesar de já terem sido testados vários marcadores clínicos, bioquímicos e hemodinâmicos (C).⁴

O método preditivo utilizado na prática clínica atual é a doplerfluxometria das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez; porém, nessa idade gestacional, as medidas profiláticas iniciadas não têm atingido a eficácia esperada. Ainda não se tem a certeza de que, se as medidas preventivas forem tomadas mais precocemente na gravidez, serão obtidos melhores resultados; mas, para se alcançar tal estágio de pesquisa, métodos de detecção precoces e eficazes precisam identificar as pacientes de maior risco que mais se beneficiariam com essas medidas preventivas (A).⁵

Nos últimos cinco a dez anos, os estudos doplerfluxométricos das artérias uterinas têm deixado de ser realizados no segundo trimestre para serem feitos no primeiro trimestre da gravidez, com o intuito de detectar mais cedo as pacientes com risco elevado de desenvolver PE, especialmente casos mais graves e precoces (B).² Com objetivo de obter evidências científicas sobre o assunto, realizamos uma pesquisa eletrônica nos bancos de

dados *Medline*, *Pubmed* e na biblioteca *Cochrane*, com os termos “pré-eclâmpsia”, “dopplervelocimetry” e “first trimester”, usando como limites “seres humanos” e os anos de 2005 a 2008. Estes estudos estão resumidos em tabela descritiva com as respectivas medidas de acurácia (Tabela 3)

A importância da predição da PE

A PE é um tema que tem despertado muito interesse na comunidade científica mundial. Uma metanálise apresentou que a suplementação de cálcio tem conseguido reduzir a incidência de PE em 48% na população de baixo risco e em 78% na de alto risco. Esse efeito protetor foi mais evidente nas populações com baixa ingestão de cálcio (A).⁶ Para detectar a população de alto risco, a qual mais se beneficiaria com as medidas preventivas, vários marcadores clínicos, bioquímicos, genéticos e hemodinâmicos têm sido pesquisados em busca de melhor acurácia. Porém, como a etiologia da PE permanece desconhecida, e na sua fisiopatologia há uma combinação de fatores imunológicos, hereditários e ambientais, torna-se praticamente inatingível a descoberta de um único marcador preditivo (C,A).^{5,7}

Doplefluxometria das artérias uterinas e a pré-eclâmpsia

Em uma revisão sistemática com 18 estudos (11.778 mulheres), foram avaliados 27 testes clínicos, bioquímicos e hemodinâmicos utilizados para a predição de PE. Este estudo observou que a doplerfluxometria das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez estava entre os melhores devido à sua alta especificidade. Outros dois parâmetros que apresentaram especificidade maior que 90% foram: o Índice de Massa Corporal (IMC); e a alfa-fetoproteína. Em relação à doplerfluxometria, a elevação do Índice de Pulsatilidade (IP) das artérias uterinas e a presença da incisura bilateral foram os índices que apresentaram as mais

Tabela 1 - Estimativas de predição de qualquer forma de pré-eclâmpsia (PEeq) em pacientes de risco indeterminado (alto e baixo riscos), baseados nos índices doplerfluxométricos das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez

	Estudos	Número da amostra	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)
Incisura bilateral	22	29.395	48 (34-62)	92 (87-95)	13	99
IP	9	14.697	48 (29-69)	87 (75-94)	9	98
IR	26	5.761	66 (54-76)	80 (74-85)	8	99
Combinados (média)	-	-	64 (54-74)	86 (82-90)	10	99

VPP: Valores preditivos positivos; VPN: Valores preditivos negativos
Fonte: Meads et al.⁹

elevadas especificidades: aproximadamente 87% e 92%, respectivamente. Porém, a sensibilidade desses índices, isoladamente, ficou em torno de 48% (Tabela 1). A sensibilidade mais elevada dentre os índices dopplerfluxométricos foi obtida pelo Índice de Resistência (IR), estimada em 66%; a especificidade ficou em torno de 80%, e os valores preditivos positivo e negativo de 8 e 99%, respectivamente (A).⁸

Outra revisão sistemática feita por meio do *Medline*, *Embase*, biblioteca *Cochrane* e *Medion* até abril de 2006, que contou com 74 estudos e uma amostra total de 79.547 mulheres, avaliou exclusivamente a dopplerfluxometria das artérias uterinas como método de predição da PE. Essa metanálise concluiu também que a dopplerfluxometria das artérias uterinas no segundo trimestre é um bom teste preditivo para PE devido à sua alta especificidade (A).⁵ Na predição da PE em geral, a maior sensibilidade encontrada foi com o IR; porém, a acurácia ficou prejudicada pelos valores mais baixos de especificidade e de razão de verossimilhança positiva (Tabela 2). Quando o objetivo foi a predição de PE grave e precoce, o melhor índice foi o IP, com elevados valores de sensibilidade (78%) e especificidade (95%), e com uma razão de verossimilhança no valor de 15,5. A sensibilidade encontrada com o IP no percentil 95 foi quase o dobro da sensibilidade do mesmo índice quando o objetivo era a predição de PE em geral (Tabela 2) (A).⁵

Dopplerfluxometria no segundo trimestre em população de baixo risco

Na população de baixo risco, o índice dopplerfluxométrico que somou o maior número de trabalhos foi a presença bilateral da incisura protodiastólica das artérias uterinas, com 17 estudos

somando 36.969 pacientes, enquanto a presença unilateral foi critério em apenas seis estudos, totalizando 8.016 pacientes. Esse achado sugere que a presença bilateral da incisura foi mais valorizada do que a presença unilateral, apesar de os resultados dos testes estatísticos não terem sido muito diferentes para a predição de qualquer forma de PE (Tabela 2). O IP apresentou sensibilidade baixa (42%) e boa especificidade (91%) para predição de qualquer forma de PE. Para o mesmo objetivo, o IR apresentou uma sensibilidade maior (74%), porém, a sua especificidade (79%) foi a menor quando comparada com outros índices (A).⁵

Dopplerfluxometria no segundo trimestre em população de alto risco

O IR foi o índice mais utilizado. Em 15 estudos com 2.137 pacientes, a sensibilidade e a especificidade do IR, no seu percentil 90 (0,58), foram 83 e 72%, respectivamente; no percentil 95 (0,70), foram 51 e 87%, respectivamente. Porém, a razão de verossimilhança do IR foi baixo, em torno de 3,0. A presença da incisura protodiastólica foi o segundo índice mais estudado nas pacientes de alto risco e apresentou especificidade elevada (89%) quando a bilateralidade era o critério exigido. O IP foi pouco utilizado nas populações de alto risco. Foi avaliado em quatro estudos (547 pacientes), e sua taxa de detecção para todos os casos de PE foi de apenas 39%, para uma especificidade de 78% (A).⁵ A avaliação da acurácia para a predição de qualquer forma de PE nessa população de alto risco, ao serem utilizados índices combinados como critério, mostrou que, quando a incisura bilateral estava associada à elevação do IP, as

Tabela 2 - Estimativas de predição de PE em pacientes de baixo risco baseadas nos índices dopplerfluxométricos das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez

	Desfecho	Nº Estudos	Total pacientes	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	RV+ (IC 95%)	VR- (IC 95%)
Insura bilateral	PE _{qq}	17	36.969	43 (26-60)	93 (90-97)	6,5 (4,3-8,7)	0,61 (0,44-0,79)
	PE _s	6	8.016	39 (23-55)	92 (88-95)	4,6 (1,3-7,9)	0,67 (0,48-0,86)
Insura unilateral	PE _s	1	4.149	65 (38-86)	95 (94-96)	13,4 (8,5-17,4)	0,37 (0,18-0,62)
	PE _{qq}	7	38.230	42 (25-58)	91 (86-96)	4,5 (1,7-7,3)	0,64 (0,47-0,82)
IP _(p95)	PE _s	1	15.392	78 (66-87)	95 (94-95)	15,5 (13,3-7,3)	0,23 (0,15-0,35)
IR _(p95)	PE _{qq}	11	3.778	74 (62-86)	79 (71-87)	3,5 (2,2-4,8)	0,33 (0,18-0,48)
Índices Combinados	PE _{qq}	1	1.757	23 (14-35)	99 (98-99)	7,5 (5,4-10,2)	0,59 (0,47-0,71)

S: sensibilidade; E: especificidade; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV-: razão de verossimilhança negativa; PE_{qq}: qualquer tipo de PE; PE: PE severa
Fonte: Crossen et al.⁵

maiores especificidade e razão de verossimilhança positiva foram atingidas (99% e 21,0, respectivamente, valores considerados estatisticamente excelentes). Porém, esse dado pode ser questionado, porque foi obtido em um único trabalho com amostra de 351 pacientes (A).⁵

Dopplerfluxometria no primeiro trimestre e PE

Pela condição fisiológica de alta resistência dos vasos uterinos no primeiro trimestre de gravidez, a incisura é muito prevalente. As prevalências semanais da incisura bilateral na população geral entre 11 e 14 semanas de gestação foram, em média, de 48,63%, 47,89%, 30,65% e 28,39% (B).⁹ Foi observada diminuição progressiva da sua prevalência de acordo com a evolução da gravidez. A presença da incisura estava significativamente aumentada em mulheres que desenvolveram PE; porém, é considerado um teste com baixo poder de predição devido à alta prevalência deste achado em gestações saudáveis (45%). Logicamente, esse fato gera sensibilidade alta, mas baixa especificidade (55%) (B).¹⁰

Um estudo com 3.058 pacientes avaliou o IR das artérias uterinas entre 11 e 14 semanas de gravidez para a predição de PE. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos nas gestações normais e os valores de PE a termo ($p=0,136$); porém, houve diferenças significativas quando comparadas com as pré-eclâmpticas pré-termo ($p=0,0001$). A sensibilidade e a especificidade do IR das artérias uterinas no percentil 90 foi de 49% e 91%, respectivamente, e a razão de verossimilhança de 5,9 (B).¹⁰

O valor da média do IP das artérias uterinas com 11 semanas, no seu percentil 50, foi 1,79, e diminuiu aproximadamente 0,10

por semana no primeiro trimestre. Nas gestações normais, com 40 e 41 semanas, atinge o valor médio de 0,65, no seu percentil 50 (B).¹¹ Estudos prospectivos utilizando a média do IP das artérias uterinas, no seu percentil 95, para a predição de qualquer tipo de PE, encontraram uma sensibilidade baixa, variando entre 24% e 34% (Tabela 3) (B, B, B, B).^{9,12,13,14} Estes valores ficaram abaixo da média estimada pelos estudos realizados no segundo trimestre de gravidez, que foram 42% e 91%, respectivamente (Tabela 2) (A).⁵

Um trabalho que acompanhou 3.045 gestantes entre 11 e 14 semanas de gravidez demonstrou que os valores elevados do IP associaram-se à restrição de crescimento fetal intraútero e PE (B).¹²

Três trabalhos prospectivos realizados com 999, 949 e 348 gestantes entre 11 e 14 semanas de idade gestacional constatarem correlação positiva entre o subsequente desenvolvimento de PE e a presença de IP elevado em artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação (Tabela 3). Pode-se observar que, em cada um desses estudos, os autores observaram melhor desempenho do IP na predição de PE na sua forma grave e precoce (B, B, C).^{9,13,15} Porém, vale ressaltar que esses dados vieram corroborar um achado anteriormente publicado, no qual foi mostrado que a sensibilidade do IP das artérias uterinas aumentava de 27% para 60% quando o objetivo de predição mudava de PE a termo para pré-termo, seja antes de 32 ou de 35 semanas (B,C,B).^{12,13,15}

A elevação da média do IP no primeiro trimestre de gravidez para o percentil 95 em 1.192 pacientes mostrou uma associação positiva com PE complicada, com restrição de crescimento fetal, detectando uma diferença estatisticamente significativa com as que evoluíram com gravidez normal (B).¹⁶

No Brasil, foram encontrados dois trabalhos sobre dopplerfluxometria no primeiro trimestre de gravidez para predição de

Tabela 3 - Estudos sobre predição de PE utilizando os índices dopplerfluxométricos das artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez. Os estudos localizados na parte de cima da tabela analisam o poder de predição quando o desfecho foi qualquer forma de PE e, na parte inferior, quando o desfecho foi PE severa e precoce.

Autor/	Via do exame	n	Preval. (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	IG do parto
Martin <i>et al.</i> ¹²	A	3045	2,0	27,0	95,4	11,0	98,4	-	-
Pilalis <i>et al.</i> ¹⁴	E	878	1,5	23,0	-	6,7	-	-	-
Gómez <i>et al.</i> ⁹	E	999	2,2	24,0	95,1	11,3	97,8	6,7	-
Parra <i>et al.</i> ¹³	E	949	5,0	25,0	85,2	10,3	-	5,3	-
Liao <i>et al.</i> ^{18*†}	E	645	3,9	12,0	0,9	7,0	96,4	1,9	-
Rizzo <i>et al.</i> ¹⁵	A	348	4,5	50,0	1,0	44,4	97,6	-	-
Martin <i>et al.</i> ^{12†}	A	3045	0,4	50,0	95,1	4,5	94,8	-	<34 sem
			0,3	60,0	95,1	3,9	99,9	-	<32 sem
Parra <i>et al.</i> ^{13†}	E	949	1,2	66,0	91,5	6,8	99,8	13,5	<35 sem
Rizzo <i>et al.</i> ^{15†}	A	348	1,7	66,7	95,9	22,2	99,4	-	<32 sem
Melchiorre <i>et al.</i> ^{10†‡}	A	3058	1,1	24,2	95,8	6,0	99,4	5,7	<37 sem

Na parte inferior da tabela estão os trabalhos com PE precoce e, por isso, foi acrescentada uma coluna com a idade gestacional de resolução do parto.

A: abdominal; E: endovaginal; Preval.: prevalência.

* Única tese da tabela.

† Único trabalho que utilizou o IR (os demais utilizaram o IP).

‡ Desfecho: PE severa e precoce.

PE. Uma dissertação de mestrado depositada no banco de teses da Universidade Federal de Minas Gerais e uma tese de doutorado na Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo (C,B).^{17,18} Na dissertação, em um estudo retrospectivo com 1.184 gestações, foi encontrada uma correlação positiva entre o subsequente desenvolvimento de restrição de crescimento fetal e a presença de IP elevado em artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez. Na tese, na qual foram estudadas 645 gestantes, observou-se que a incisura bilateral estava presente em 44% das pacientes no primeiro trimestre, porcentagem que reduziu para 4,4% no segundo trimestre. A sensibilidade e a especificidade da incisura bilateral foram 48 e 56%, e, no IP, foram 12 e 93%, respectivamente (B).¹⁸

Outro estudo, também feito com a utilização do IP em 6.592 pacientes, em coorte observacional, com população de risco indeterminado, obteve uma taxa de detecção de 81% de casos de PE precoce (<34 semanas) com uma taxa esperada de falso positivo de 10%. Para o cálculo dessa taxa de predição, os autores utilizaram regressão logística e implementaram fórmulas para o cálculo do risco. Com base nos parâmetros comprimento cabeça-nádega (CCN), raça, IMC e história de PE em gravidez anterior, foi elaborada uma fórmula logarítmica para o IP da artéria uterina. A partir dessa fórmula, foi criado um *software* para a predição de PE, foi divulgado no site da *Fetal Medicine Foundation*. Não foram relatados especificidade nem valores preditivos positivos e negativos, por isso, não foi incluído na Tabela 3. Essas evidências sugerem que a doplerfluxometria no primeiro trimestre pode ser usada como método preditivo de PE grave e precoce com excelente poder de predição (B).¹⁹

Conclusões

Conseguir que parâmetros preditivos apresentem resultados bons e precoces, ou seja, no início da gravidez, em população de baixo risco ou risco indeterminado, é uma meta a ser atingida pela ciência, pois cerca de 50% dos casos novos de PE surgem desta amostra populacional (B).²⁰ O interesse científico também está mais direcionado para os casos graves e precoces de PE porque são os responsáveis pela maior morbidade e mortalidade materna e perinatal.

A maioria dos trabalhos que utilizou a doplerfluxometria das artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez teve como ponto comum o recrutamento consecutivo em população com risco indeterminado, utilizaram a média do IP no seu percentil 95 e, entre os desfechos esperados, estava sempre incluída a PE grave e precoce (Tabela 3) (B, B, C).^{12,13,15}

A presença da incisura bilateral e o IP acima do percentil 95 no primeiro trimestre de gravidez são parâmetros que selecionam a paciente com risco elevado para desenvolver PE grave e restrição de crescimento fetal associado (B).¹⁴ As evidências sugerem que a doplerfluxometria no primeiro trimestre pode ser usada como método preditivo de PE grave e precoce excelente poder de predição (B).¹⁹

A associação da doplerfluxometria com outros parâmetros clínicos, como o IMC, pode acrescentar melhores resultados à acurácia preditiva (B).¹⁹

Em resumo, observamos que as boas taxas de detecção de PE obtidas por meio do Doppler no segundo trimestre foram também alcançadas no primeiro trimestre de gravidez, desde que o objetivo fosse a predição da PE grave com necessidade de resolução prematura do parto.

Leituras suplementares

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S22.
2. Papageorghiou AT. Predicting and preventing pre-eclampsia-where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):367-70.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
4. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):244.e1-8.
5. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701-11.
6. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD001059.
7. Fayyad AM, Harrington KF. Prediction and prevention of preeclampsia and IUGR. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):865-76.
8. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008;12(6):1-270.
9. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. 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(5):490-4.
10. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):133-7.
11. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bannasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128-32.
12. 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(6):583-6.
13. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and

- biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1486-91.
14. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-40.
 15. 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 and Reprod Biol.* 2008;138(2):147-51.
 16. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG.* 2008;115(3):369-76.
 17. Fernandes AB. Dopplervelocimetria das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação: avaliação dos índices de pulsatilidade e correlação com crescimento intra-uterino restrito e perda gestacional [dissertação]. Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.
 18. Liao AW. Predição da pré-eclâmpsia pelo estudo dopplerfluxométrico endovaginal das artérias uterinas entre 11-13 e 20-24 semanas de gestação. Tese (doutorado) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
 19. 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(5):742-9.
 20. Yu Ck, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclâmpsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):429-36.