

Ultrassonografia no primeiro trimestre da gravidez

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia – nº 77 – 2018



DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

César Eduardo Fernandes
Presidente

Corintio Mariani Neto
Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade
Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Alex Bortotto Garcia
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina
Vice-Presidente
Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo
Vice-Presidente
Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Vice-Presidente
Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM ULTRASSONOGRAFIA EM GO – 2016 / 2019

Presidente

Eduardo Cordioli

Vice-Presidente

Eduardo Valente Isfer

Secretário

Eduardo Felix Martins Santana

Membros

Adilson Cunha Ferreira
Adriana Gualda Garrido
Anselmo Verlangieri Carmo
Francisco Mauad Filho
Francisco Maximiliano Pancich Gallarreta
Joffre Amim Junior
Luciana Cristina Pasquini Raiza
Luiz Cláudio França
Paulo César de Andrade Gomes
Samira Saady Morhy
Sebastião Marques Zanforlin Filho
Waldemar Naves do Amaral

Ultrassonografia no primeiro trimestre da gravidez

Eduardo Félix Martins Santana^{1,2}

Alberto Borges Peixoto³

Evelyn Traina¹

Enoch Quindere de Sá Barreto⁴

Descritores

Ultrassonografia; Primeiro trimestre; Translucência nucal; Rastreamento fetal

Como citar?

Santana EF, Peixoto AB, Traina E, Barreto EQ. Ultrassonografia no primeiro trimestre da gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 77/ Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia em GO).

Introdução

Durante muitos anos, a ultrassonografia para a avaliação da morfologia fetal ficou centrada no segundo trimestre gestacional. Entretanto, com a evolução tecnológica e o advento de aparelhos de ultrassonografia de qualidade progressiva, o conhecimento do ambiente intrauterino tornou-se precoce e permitiu melhora da assistência materno-fetal no ciclo gravídico puerperal. O exame ultrassonográfico, quando realizado entre 11-13+6 semanas, além do rastreamento de aneuploidias, permite a datação adequada da gestação, confirmação do número de fetos, vitalidade, além da identificação de más-formações de maior porte.⁽¹⁾

¹ Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital Israelita Albert Einstein

³ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

⁴ Hospital Municipal e Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha, São Paulo, SP, Brasil.

*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia em GO e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 77, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

Prática adequada na ultrassonografia de 11-13+6 semanas

Segundo a Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG),⁽¹⁾ o profissional que irá realizar este exame deve ser devidamente treinado em serviço de referência, com estrutura para condução de casos suspeitos ou anormais, participar de atividades de educação médica na área e programas de qualidade e utilizar equipamentos de qualidade.⁽¹⁾ O exame deve ser realizado entre 11 e 13+6 semanas, no intervalo de CCN (comprimento cabeça-nádega) que compreende 45 e 84 mm, de forma padronizada. A via abdominal é a recomendada, ficando o recurso transvaginal para as limitações, que incluem a obesidade materna, retroversão uterina, posição fetal persistente e malformações.⁽²⁾

Segurança na ultrassonografia do primeiro trimestre

A ultrassonografia obstétrica deve ser utilizada com indicação adequada, em tempo mínimo para um diagnóstico correto e com os menores níveis de energia necessários. Em metanálise realizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a prática da ultrassonografia não apresentou correlação com eventual desfecho adverso materno-fetal, alteração do desenvolvimento neuromotor, capacidade cognitiva ou mental prejudicada e risco de malignidade na infância.⁽³⁾ Segundo o *Guideline* da Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG), o ponto crítico seria a realização da dopplervelocimetria, em razão do risco de aquecimento nocivo e localizado aos tecidos, sendo ideal em um tempo de execução de 5 a 10 minutos e nunca acima de 60 minutos.⁽¹⁾

Ultrassonografia de primeiro trimestre para rastreamento de cromossomopatias

Atualmente, o rastreamento para cromossomopatias durante o primeiro trimestre é realizado entre 11-13 semanas + 6 dias, com feto apresentando comprimento cabeça-nádega (CCN) entre 45 e 84 mm. Pode ser realizado em gestações únicas e gemelares, combinando a avaliação da: idade materna, marcadores ultrassonográficos e marcadores bioquímicos (fração livre do Beta HCG, PAPP-A). Por meio dessa política de rastreamento é possível rastrear até 95% das cromossomopatias com uma taxa de falso-positivos de apenas 3%.^(4,5) Vale ressaltar que a USG de primeiro trimestre é uma boa forma de rastreamento, não se traduzindo em diagnóstico de cromossomopatias. A indicação e a interpretação do exame devem ser explicadas e discutidas com a paciente.

Medida da Translucência Nucal (TN)

Segundo a *Fetal Medicine Foundation* (FMF), para realizar a medida da TN é necessário:⁽⁶⁾

- Idade gestacional entre 11 e 13 semanas + 6 dias.
- CCN mínimo de 45 mm e máximo de 84 mm.
- Corte sagital mediano adequado, com a cabeça fetal em posição neutra. O corte sagital mediano é adquirido quando se observa a presença da ponta do nariz e o formato retangular do palato anteriormente, o diencéfalo centralmente e a TN posteriormente (Figura 1). Não deve ser observada a presença dos ventrículos laterais e o osso zigomático entre o palato e a ponta do nariz (Figura 2).
- Imagem magnificada para que apenas cabeça e parte superior do tórax apareçam na tela.
- Distinguir pele fetal e membrana amniótica.

- O caliper deve medir o espaço anecoico, repousando entre a parte interna da derme e a parte interna da pele.



Figura 1. Corte sagital mediano da face fetal demonstrando a translucência nucal normal e osso nasal presente



Figura 2. Corte sagital da face fetal em posição incorreta para avaliação do osso nasal e translucência nucal. Observa-se a presença do ventrículo lateral e processo zigomático entre o palato e osso do nariz

Considera-se alterado valores da TN acima do percentil 95 para a idade gestacional.⁽⁷⁾ De uma forma geral, valores acima de 2.5 mm estão acima do P95 e aumentam o risco daquele feto ser portador de cromossomopatia (Figura 3).



Figura 3. Corte sagital mediano da face fetal demonstrando a translucência nucal aumentada (TN: 6,42 mm)

Osso nasal

Entre 11-13 semanas + 6 dias, osso nasal deve ser classificado como ausente/hipoplásico ou presente, não tendo valor a aferição de seu comprimento. Para avaliação ultrassonográfica do osso nasal é necessário:⁽⁶⁾

- Idade gestacional entre 11 e 13 semanas + 6 dias.
- CCN mínimo de 45 mm e máximo de 84 mm.
- Corte sagital mediano adequado, com a cabeça fetal em posição neutra.

- Imagem magnificada para que apenas cabeça e parte superior do tórax apareçam na tela.
- Feixe acústico apresentando uma incidência de 90° com o osso do nariz.
- Identificação de 3 linhas distintas ao nível do osso do nariz, sendo elas a pele (mais superior), o osso nasal (mais ecogênico) e a ponta do nariz. O osso nasal é considerado presente quando o osso do nariz for mais ecogênico que a pele (Figura 1). O osso nasal é considerado ausente/hipoplásico quando apresentar ecogenicidade igual ou menor que a da pele⁽⁴⁾ (Figura 4).



Figura 4. Corte sagital mediano da face fetal demonstrando a translucência nugal normal e osso nasal ausente/hipoplásico

Ducto Venoso

Para sua avaliação é necessário aguardar um período de quiescência fetal e os seguintes parâmetros observados (Figura 5):

- A imagem deve ser magnificada de maneira que apenas o tronco e o abdome fetal ocupem toda a tela.
- Deve-se obter um corte sagital mediano da porção direita do tronco e através do *Doppler* colorido identificar a veia umbilical, o ducto venoso e o coração fetal.
- A amostra do *Doppler* espectral deve ser de 0,5-1,0 mm, para evitar contaminação com vasos adjacentes e deve ser posicionada sobre a área de *aliasing* imediatamente acima do seio umbilical.
- O ângulo de insonação precisa ser menor que 30°.
- O filtro precisa ser otimizado em baixa frequência (50-70HZ).
- Velocidade de varredura (*sweep speed*) alta – 2-3 cm/seg (3 a 6 ondas de velocidade ocupando a área destinada a elas).

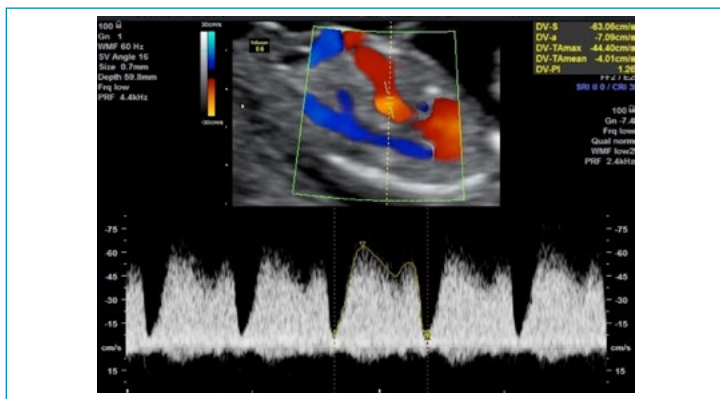


Figura 5. Corte sagital mediano do tórax e abdome fetal demonstrando a avaliação do ducto venoso. Observe o posicionamento da janela *Doppler* sobre a área de *aliasing*. Para cálculo do índice de pulsatilidade do ducto venoso, deve-se traçar manualmente uma onda de velocidade

O ducto venoso é classificado como normal, quando a onda A for positiva, ou anormal, quando a onda A for ausente ou reversa. Mais recentemente, têm-se preferido utilizar a IP do ducto venoso no lugar da avaliação qualitativa da onda A.^(8,9)

Outros marcadores: regurgitação tricúspide e fluxo da artéria hepática

A TN, o ON e também o DV permanecem como os principais marcadores de risco para o rastreamento de aneuploidias fetais. Apesar disso, diversos outros marcadores já foram descritos, entre eles, o fluxo da valva tricúspide e da artéria hepática. Esses marcadores têm sido usados em menor escala na avaliação do primeiro trimestre. A regurgitação tricúspide é definida quando o fluxo estiver alterado em pelo menos 50% da sístole e com pico de velocidade de fluxo maior ou igual a 60 cm/seg. A regurgitação tricúspide encontra-se presente em 55% dos fetos com trissomia do 21, 33% dos fetos com trissomia do 18 e 30% dos fetos com trissomia do 13.⁽¹⁰⁾ Setenta por cento dos fetos com trissomia do cromossomo 21 apresentam fluxo com IP diminuído ($< 2,0$) e pico de velocidade sistólico (PVC) da artéria hepática acima do percentil 95% (15 cm/seg).⁽¹¹⁾ Vale ressaltar que para a avaliação dos fluxos da valva tricúspide e da artéria hepática é necessário treinamento adequado e critérios de análise, da mesma forma que para avaliação dos demais marcadores já descritos (Figura 6-A/B).

Rastreamento bioquímico de primeiro trimestre

O rastreamento ultrassonográfico melhorou muito a abordagem da gestação no primeiro trimestre. Após a introdução da ultrassonografia morfológica de primeiro trimestre, muitos procedimentos invasivos que seriam indicados pelo risco da

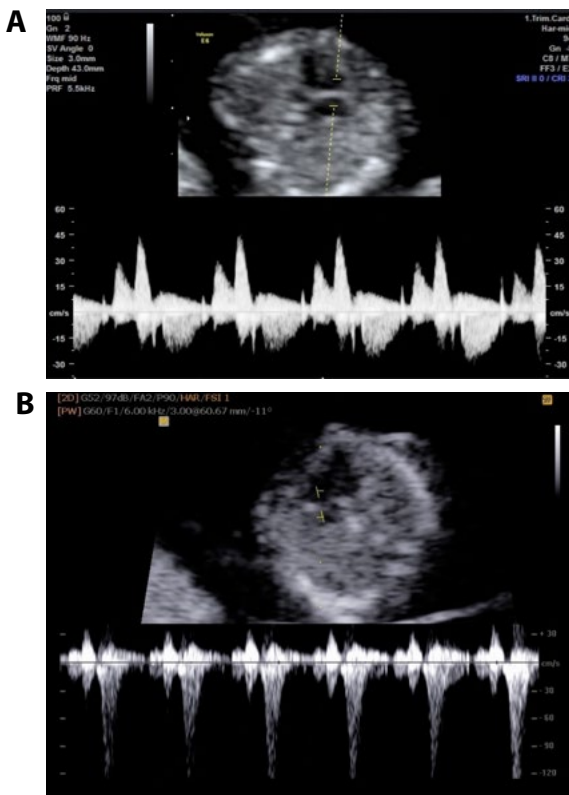


Figura 6. A - imagem do plano quatro câmaras do coração demonstrando regurgitação tricúspide ausente. Observe que a velocidade do fluxo sistólico é normal (aproximadamente 30 cm/seg). B - imagem do plano quatro câmaras do coração demonstrando regurgitação tricúspide presente. Observe que a velocidade do fluxo sistólico está aumentada (acima de 60 cm/seg)

idade materna deixaram de ser indicados frente a um exame ultrassonográfico normal. Ainda assim, a ultrassonografia é exame de rastreamento, com esperados resultados falso-positivos e negativos. Uma das formas de se melhorar a acurácia do exame é acrescentar os marcadores bioquímicos à avaliação ultrassonográfica. Os marcadores bioquímicos avaliados durante o primeiro trimestre para cálculo de risco de cromossomopatias são a fração livre do β -hCG e a proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A). Consideram-se normais valores iguais a 1 MoM. Na trissomia 21, os valores da fração livre do β -hCG encontram-se em torno de 2 MoM e PAPP-A em torno de 0,5 MoM. Na trissomia 18, os valores da fração livre do β -hCG e PAPP-A estão ambos diminuídos ao redor de 0,2 MoM. Na trissomia 13, os valores da fração livre do β -hCG e PAPP-A também encontram-se ambos diminuídos ao redor de 0,3 MoM.⁽¹²⁾ Vale ressaltar que a indicação do rastreamento combinado (ultrassonográfico + marcadores bioquímicos) não tem lugar no atendimento pré-natal de rotina para a população geral, dado o alto custo do exame e a necessidade de equipamentos e treinamento adequados para sua utilização. A indicação desses exames deve ficar restrita a populações selecionadas, sempre, pesando o custo-benefício da técnica e a indicação, ambas a serem discutidas com a paciente.

Como determinar o risco final de cromossomopatias

Para determinação do risco corrigido (risco final) de cromossomopatias são necessários *softwares* que possuam algoritmos que multipliquem o risco *a priori* (risco calculado levando em consideração apenas

a idade materna) pelo likelihood ratio (LR) de cada marcador analisado, multiplicado por um fator de correção. Calculadoras para cálculo de risco de cromossomopatias podem ser encontradas no seguinte endereço: <https://fetalmedicine.org/research/assess/trisomies>.

Sugere-se indicar inicialmente o rastreamento por meio da idade materna, medida da TN e osso nasal. As pacientes com risco de 1 em 50 ou mais são consideradas de alto risco, aquelas com risco menor que 1 em 1000 são consideradas de baixo risco. As pacientes com risco intermediário são aquelas cujo risco ajustado encontra-se entre 1 em 51 e 1 em 1000. As pacientes com risco intermediário devem ser submetidas a um segundo estágio de rastreamento, podendo-se oferecer avaliação de marcadores ultrassonográficos adicionais + rastreamento bioquímico. Para os casos cujo risco calculado final seja alto, deve ser discutida a realização de procedimento invasivo para pesquisa de cariótipo fetal. Vale ressaltar aqui que o exame alterado não traduz certeza de feto cromossomopata, apenas aumenta o risco. É importante que o casal seja orientado quanto a isso dada a extrema ansiedade inerente a essa situação (Figura 7).

Ultrassonografia de primeiro trimestre e rastreamento de pré-eclâmpsia

Graças a metanálises recentes que demonstraram que o uso de aspirina por pacientes de alto risco iniciado antes de 16 semanas de gestação reduz o risco de desenvolver PE, o rastreamento dessa doença no primeiro trimestre, através da dopplerfluxometria de artérias uterinas, história clínica materna, marcadores bioquímicos e medida da pressão arterial vem-se ampliando.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Durante o primeiro trimestre de gestação, a avaliação do *Doppler* de artérias uterinas pode ser realizada por via abdominal ou vaginal.⁽¹⁶⁾ As

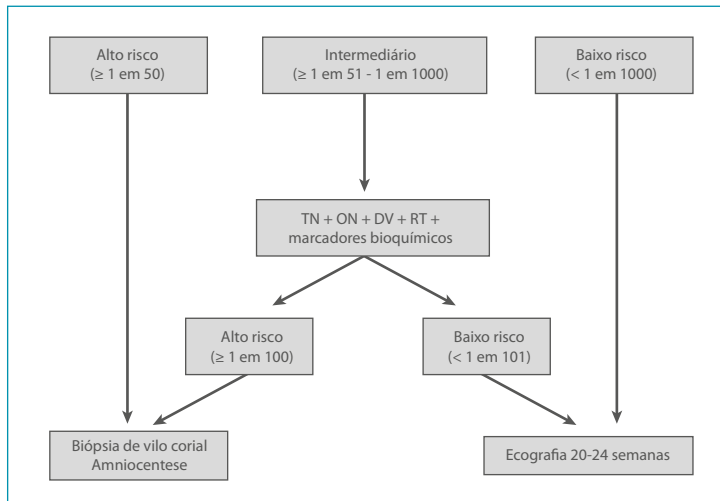


Figura 7. Estratificação de risco e manejo para pacientes submetidas ao rastreamento combinado para cromossomopatias durante o primeiro trimestre de gestação

medidas devem ser realizadas independentemente nas artérias uterinas direita e esquerda e o índice de pulsatilidade (IP) calculado. Para o cálculo de risco de PE, deve ser utilizado o IP médio das artérias uterinas.⁽¹⁵⁾

A Sociedade Internacional de Ultrassonografia e Obstetrícia (ISUOG) preconiza que, para obtenção das ondas de velocidade das artérias uterinas, sejam observados os seguintes parâmetros:⁽¹⁷⁾

Técnica transabdominal

- Um corte sagital mediano do útero deve ser obtido, e o canal cervical, identificado. É preferível realizar o exame com bexiga materna vazia.

- A sonda deve ser movida lateralmente até o plexo vascular paracervical ser identificado.
- O *Doppler* colorido é ativado e a artéria uterina é identificada.
- Os *calipers* são colocados nesse ponto, antes da ramificação das artérias uterinas em artérias arqueadas.
- O mesmo processo é repetido no lado contralateral.

Técnica transvaginal

- A sonda é posicionada no fórnix vaginal anterior. Semelhante à técnica transabdominal, a sonda é movida lateralmente para visualizar o plexo vascular paracervical, e as etapas seguintes são realizadas na mesma sequência que para a técnica transabdominal.
- Deve-se ter cuidado para não ensonar a artéria cervicovaginal (que corre de cefálico a caudal) ou as artérias arqueadas. Velocidades superiores a 50 cm/s são típicas das artérias uterinas, que podem ser usadas para diferenciar este vaso das artérias arqueadas.

Medida da pressão arterial

Para a correta aferição da PA para o rastreamento da PE, devem ser observados os seguintes aspectos:⁽¹⁸⁾

- utilizar aparelhos automatizados, calibrados em intervalos regulares;
- as mulheres devem estar sentadas e suas pernas não devem estar cruzadas;
- os braços da paciente devem ser apoiados ao nível do coração;
- o manguito adulto normal (22-32 cm) ou grande (33-42 cm) deve ser usado dependendo da circunferência do braço da paciente;

- após o repouso de cinco minutos, duas medidas de PAM devem ser feitas em cada braço simultaneamente e a média das quatro deve ser considerada para avaliação do risco.

Marcadores bioquímicos

Os dois principais marcadores bioquímicos que têm mostrado bons resultados no rastreamento de PE são o PAPP-A e o Fator de crescimento placentário (PLGF). Em pacientes com PE, as concentrações desse hormônio encontram-se reduzidas.⁽¹⁸⁾

Como determinar o risco final de pré-eclâmpsia

Para determinação do risco de pré-eclâmpsia é necessário calculadoras que possuam algoritmos para cálculo final do risco. A Fetal Medicine Foundation (FMF) disponibiliza gratuitamente acesso a essa calculadora através do endereço: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia> ou por meio de aplicativos para celulares iPhone e Android.

Estratificação de risco e manejo (Figura 8)

O rastreio de toda a população pode ser realizado por uma combinação de fatores clínicos maternos, medida da pressão arterial, *Doppler* de artérias uterinas e dosagem de PLGF. Com base nos riscos em desenvolver PE, as gestantes são estratificadas em dois grupos:⁽¹⁹⁾

- **Grupo de alto risco** (risco de PE <37 semanas de ≥ 1 em 100). Para este grupo, sugere-se o uso de aspirina (150 mg/dia) tomada à noite entre 12 e 36 semanas.
- **Grupo de baixo risco** (risco de PE <37 semanas de <1 em 100). Para este grupo, é necessária uma nova avaliação do risco na 22ª semana de gestação.

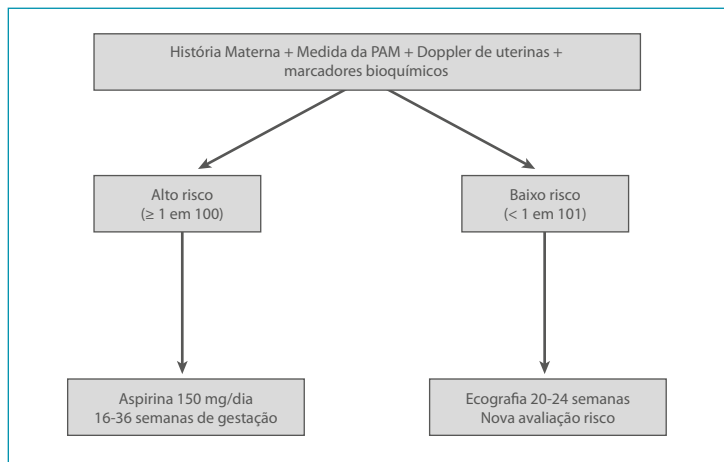


Figura 8. Estratificação de risco e manejo para pacientes submetidas ao rastreamento de pré-eclâmpsia durante o primeiro trimestre de gestação

Ultrassonografia de primeiro trimestre para rastreamento de anomalias fetais

A avaliação anatômica no primeiro trimestre deve ser direcionada para os chamados órgãos-alvo: polo cefálico, tórax, abdome, coluna, coração e membros. Lembrando sempre que a não identificação de alterações anatômicas nessa fase não descarta a avaliação de segundo trimestre.

Polo cefálico

Avaliar ossificação da calota craniana nos planos coronal e axial, simetria dos hemisférios e plexos coróides. A região cerebral é do-

minada pelos ventrículos laterais preenchidos pelos plexos corioides (Figura 9). Avaliar face nos planos coronal e sagital, dando-se especial importância ao perfil, osso nasal e mandíbula.⁽²⁰⁾

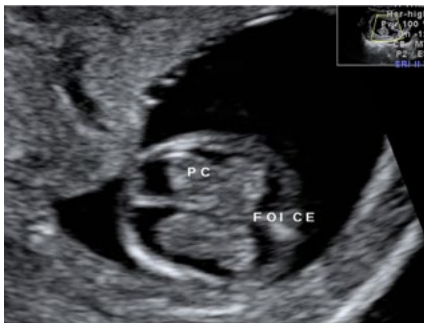


Figura 9. Corte sagital do polo cefálico

Coluna

Obter visão longitudinal e axial para verificar integridade e alinhamento da coluna. Particular atenção deve ser dada quando a medida do diâmetro biparietal (DPB) estiver abaixo do percentil 5 para a idade gestacional (Figura 10).

Tórax e área cardíaca

Documentar posição do coração à esquerda do tórax, ecogenicidade pulmonar e continuidade diafragmática (Figura 10).

Abdome

Checar estruturas anecoicas intra-abdominais: estômago e bexiga. Avaliar posição do estômago e do coração no lado esquerdo para

confirmar *situs* normal (Figura 10). Documentar inserção do coração na parede abdominal (Figura 10).

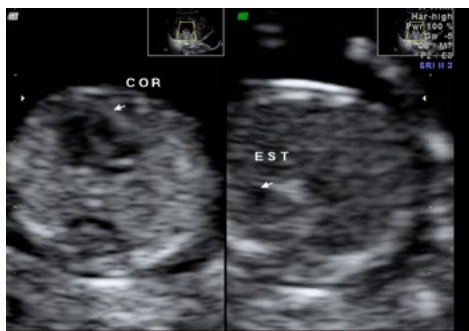


Figura 10. Esquerda: coração com ápice voltado à esquerda fetal; Direita: bolha gástrica ipsilateral a área cardíaca

Membros

Verificar presença de cada segmento dos membros superiores e inferiores e orientação das mãos e pés.

Cordão umbilical

Número de vasos e inserção do cordão. Presença de cistos de cordão.

Placenta

Avaliar a ecogenicidade da placenta e identificar estruturas anormais como massas, cistos ou coleções. Não diagnosticar placenta prévia no primeiro trimestre, uma vez que a migração acontece na maioria dos casos.⁽²¹⁾

Ultrassonografia do primeiro trimestre na gestação gemelar

A ultrassonografia tem papel fundamental na determinação da corionicidade. O exame realizado no primeiro trimestre, especialmente entre 8 e 15 semanas de atraso menstrual, é capaz de visualizar a membrana interâmnica e verificar se, em seu ponto final adjacente, a placenta adquire o formato de lambda, dado patognômico de gravidez dicoriônica; na gestação monocoriônica, o sinal presente na ultrassonografia é o do T.⁽²²⁾ O exame morfológico do 1º trimestre na gemelaridade deve ser realizado para o rastreamento de aneuploidias, com a avaliação da translucência nuchal, osso nasal e o *Doppler* do duto venoso, entre a 11 e 13+6 semanas da gestação. O aumento da translucência nuchal na gestação múltipla pode estar relacionado a aneuploidias, anomalias congênitas e à síndrome da transfusão feto-fetal (STFF). Além disso, permite a datação adequada da gestação, confirmação do número de fetos e determinação da corionicidade e amnionicidade. É possível, também, diagnosticar precocemente casos de STFF de prognóstico reservado.⁽²²⁾

Referências

1. Salomon LJ, Alfrevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(1):102-13.
2. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;24(7):730-4.
3. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betran AP, Allen T, Gonzalez R, et al. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):599-608.

4. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(3):259-64.
5. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):512-7. 6.
6. Nicolaides KH. The 11-13 weeks scan. [cited 2017 Oct 30]. Available from: <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/61?locale=en>
7. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-6.
8. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):376-83.
9. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(4):221-9.
10. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):18-22.
11. Zvanca M, Gielchinsky Y, Abdeljawad F, Bilardo CM, Nicolaides KH. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11-13 weeks. *Prenatal Diagn.* 2013;31(1):22-7.
12. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):493-502.
13. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14.
14. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2012;29(7):551-6.
15. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New Engl J Med.* 2017;377(7):613-22.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233-9.
17. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15.

18. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16-27.
19. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103 e1- e12.
20. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenatal Diagn.* 2011;31(1):90-102.
21. Mustafa SA, Brizot ML, Carvalho MH, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(4):356-9.
22. Maruotti GM, Saccone G, Morlando M, Martinelli P. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* , 2016;202:66-70.

