

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

LUDMILA MARIA GUIMARÃES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS
COMO MÉTODO DE PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA EM
PACIENTES PORTADORAS DE FATORES DE RISCO PARA
ESTE EVENTO**

**Belo Horizonte
2013**

LUDMILA MARIA GUIMARÃES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS
COMO MÉTODO DE PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA EM
PACIENTES PORTADORAS DE FATORES DE RISCO PARA
ESTE EVENTO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher.

Área de Concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral

**Belo Horizonte
2013**

P429a Pereira, Ludmila Maria Guimarães.
Avaliação do Doppler das artérias uterinas como método de predição da pré-eclâmpsia em pacientes portadoras de fatores de risco para este evento [manuscrito]. / Ludmila Maria Guimarães Pereira. -- Belo Horizonte: 2013.
80f.: il.
Orientador: Antônio Carlos Vieira Cabral.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Pré-Eclâmpsia. 2. Marcadores Biológicos. 3. Ultrassonografia Doppler. 4. Diagnóstico Precoce. 5. Valor Preditivo dos Testes. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Cabral, Antônio Carlos Vieira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.
NLM: WQ 215

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Professor Clélio Campolina

Pró-Reitoria de Pós-Graduação

Professor Ricardo Santiago Gomez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Professor Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Professor Manoel Otávio Costa Rocha

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Coordenador

Professor Antônio Carlos Vieira Cabral

Vice-Coordenadora

Professora Alamanda Kfourri Pereira

LUDMILA MARIA GUIMARÃES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS
COMO MÉTODO DE PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA EM
PACIENTES PORTADORAS DE FATORES DE RISCO PARA
ESTE EVENTO**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Banca Examinadora

Profa. Alamanda Kfourir Pereira
Prof. Alin Alves Demian

Membro suplente: Prof. Henrique Vitor Leite

***“A ciência nunca resolve um problema
sem criar pelo menos outros dez.”***

George Bernard Shaw

À Deus, por ser minha força e sustentação em todos os dias da minha vida.

Ao Tiago, presente de Deus, por ter tornado minha existência muito mais tranquila e feliz.

Obrigada pela sua paciência, cumplicidade e amor.

À minha família, incluindo aqueles que eu escolhi,
por serem anjos sem os quais nada seria possível.

Aos meus pais, pela presença eterna em meu coração
e por terem sempre lutado pelo meu crescimento profissional.

Este trabalho é dedicado a vocês.

Resumo

Introdução: Os distúrbios hipertensivos representam as intercorrências mais frequentes e graves do ciclo grávido-puerperal. No Brasil, a pré-eclâmpsia é responsável por 23 % das mortes maternas diretas. O desenvolvimento de testes de rastreamento que possibilitem a identificação de pacientes de risco contribuiria para o aumento da sobrevivência perinatal e possivelmente reduziria a morbimortalidade materno-fetal associada à pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia. Achados anormais no Doppler de artérias uterinas, como valores alterados do índice de pulsatilidade médio e persistência da incisura protodiastólica, têm sido propostos como testes de rastreamento adequados para a predição da pré-eclâmpsia.

Objetivos: O objetivo do estudo consiste em avaliar a capacidade de prever a ocorrência de pré-eclâmpsia através do Doppler das artérias uterinas em um grupo de risco clínico e epidemiológico para o desenvolvimento da doença.

Pacientes e Métodos: Foram selecionadas 81 gestantes matriculadas no Serviço de Pré-natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, todas portadoras de fatores de risco para pré-eclâmpsia. Foram excluídas 19 pacientes. As avaliações do índice de pulsatilidade médio foram realizadas nos intervalos gestacionais compreendidos entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas. Neste último intervalo, foi também avaliada a persistência da incisura protodiastólica bilateral.

Resultados: Nossos dados demonstram que a presença de incisura protodiastólica bilateral entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação foi capaz de prever o diagnóstico de pré-eclâmpsia com 75% de sensibilidade, 82% de especificidade, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 93%. Com relação à capacidade de perfusão das artérias uterinas, a análise dos dados obtidos entre 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação e entre 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação demonstrou que maiores valores de índice de pulsatilidade médio foram encontrados no grupo de pacientes acometidas pela pré-eclâmpsia quando comparado aos encontrados no grupo de pacientes normotensas. Os resultados sugerem que a medida do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas, assim como a avaliação da persistência da incisura bilateral nestes mesmos vasos, representam métodos de rastreamento e predição de pré-eclâmpsia em um grupo de pacientes portadoras de fatores de risco para o desenvolvimento da doença.

Conclusão: Comparadas às gestações com resultados normais, as gestações complicadas pela pré-eclâmpsia mostraram uma prevalência significativamente maior de incisura bilateral e medidas de índice de pulsatilidade médio maiores em cada um dos intervalos estudados. Como nenhum tratamento específico está atualmente disponível, a possibilidade de se prever a doença, ainda na primeira metade da gestação, pode facilitar a monitorização precoce, a instituição de medidas de suporte e a intervenção em momento apropriado para reduzir a morbimortalidade materno-fetal observada na pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Dopplerfluxometria de artérias uterinas.

Abstract

Background: The hypertensive disorders are the most frequent and serious complications of the pregnancy-puerperal cycle. In Brazil, preeclampsia is responsible for 23% of direct maternal deaths. The development of screening tests that allow the identification of patients at risk would contribute to increase perinatal survival and possibly reduce maternal-fetal morbidity and mortality associated with severe preeclampsia and eclampsia. Abnormal findings on the Doppler test of uterine arteries, such as changed values in the mean pulsatility index and persistence of the protodiastolic notches, have been proposed as suitable screening tests for the prediction of preeclampsia.

Objectives: The objective of the study is to assess the ability to predict the occurrence of preeclampsia by the uterine artery Doppler test in a group of clinical and epidemiological risk for developing the disease.

Patients and Methods: We studied 81 pregnant women enrolled in the Department of High Prenatal Risk of the Hospital of the Federal University of Minas Gerais, all of them are carriers of risk factors for preeclampsia. We excluded 19 patients. Assessments of the pulsatility index were performed on average gestational intervals ranging between 16⁺⁰ and 19⁺⁶ weeks and 24⁺⁰ and 27⁺⁶ weeks. In the latter interval, the persistence of bilateral protodiastolic notches was also evaluated.

Results: Our data demonstrates that the presence of bilateral protodiastolic notches between 24⁺⁰ and 27⁺⁶ weeks of gestation could predict the diagnosis of preeclampsia with 75% sensitivity, 82% specificity, positive predictive value of 50% and negative predictive value of 93%. Regarding uterine artery perfusion, the analysis of data obtained from 16⁺⁰ to 19⁺⁶ weeks of gestation and between 24⁺⁰ to 27⁺⁶ weeks of gestation showed that higher values of mean pulsatility index were found in patients affected by preeclampsia compared to those found in patients with normal blood pressure. The results suggest that measurement of the mean pulsatility index of the uterine arteries, as well as evaluating the persistence of bilateral notches in these same vessels, are methods of tracking and prediction of PE in a group of patients with risk factors for developing the disease.

Conclusion: Compared to pregnancies with normal results, pregnancies complicated by preeclampsia showed a significantly higher prevalence of bilateral notches and higher average measures of pulsatility index in each of the intervals studied. As no specific treatment is currently available, the ability to predict the disease, even in the first half of pregnancy, may facilitate early monitoring, the institution of supportive measures and intervention at an appropriate time to reduce morbidity and mortality observed in preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia. Doppler velocimetry of the uterine arteries.

Agradecimentos

Ao Professor Antônio Carlos Vieira Cabral, exemplo de vida, pela oportunidade, confiança e ensinamentos.

À Professora Alamanda Kfoury Pereira, por permitir que eu iniciasse minha carreira profissional ao seu lado. Obrigada pela confiança, conselhos, apoio e presença constante no meu dia-a-dia.

Ao Professor Henrique Vítor Leite, pelo otimismo constante, pela oportunidade de trabalho e pelo exemplo de determinação.

À Doutora Ana Paula Brum Miranda Lopes e aos Professores Zilma Reis e Gabriel Osanan, pelos conselhos e palavras de incentivo.

Ao Professor Selmo Geber e aos colegas da disciplina de pós-graduação, pela paciência durante as aulas e por ajudar a tornar este trabalho possível.

Aos Professores e funcionários do Serviço de Pré-natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pela ajuda no recrutamento das pacientes.

Aos Doutores Marcel Abreu, Jacqueline Braga e Cristina Salomão, pela amizade, pelas sugestões durante a realização deste trabalho e por serem meu amparo nos momentos difíceis.

Ao Doutor Augusto Brandão, minha eterna gratidão pela paciência, ensinamentos, idéias e disponibilidade. Sem a sua presença, este trabalho não seria possível.

Aos meus familiares e anjos, em especial Tiago, meu irmão Juninho, Cida, Greice, Alberto, Andrea, Emir e Rafael pelo carinho diário, força, compreensão, luz e por tornarem possível a concretização deste sonho.

À todos os colaboradores não nomeados, que foram determinantes para o sucesso deste trabalho.

Lista de Abreviaturas e Siglas

CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPP	Descolamento prematuro da placenta
HAC	Hipertensão arterial crônica
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HELLP	<i>Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts</i>
IMC	Índice de massa corporal
IP	Índice de pulsatilidade
NHBPEPWG	<i>National High Blood Pressure Education Program Working Group</i>
OVF	Onda de velocidade de fluxo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
RVS	Resistência vascular sistêmica
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

Índice

Resumo	xii
Abstract.....	xiii
Agradecimentos.....	xiv
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xv
Índice	xvi
Índice de Figuras	xviii
Índice de Tabelas	xix
1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Motivação e Justificativa do trabalho.....	23
1.2 Objetivos	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 Conceito	24
2.2 Etiologia e Fatores de Risco	25
2.3 Classificação e Diagnóstico	27
2.4 Manifestações Clínicas.....	30
2.5 Fisiopatologia	31
2.5.1 Hipóteses.....	32
2.5.2 Alterações Fisiológicas	33
2.5.3 Função Placentária.....	34
2.5.4 Disfunção Endotelial	37
2.5.5 Perfusão Sistêmica	38
2.6 Predição	39
2.6.1 Métodos Biofísicos.....	40
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	45
3.1 Pacientes.....	45
3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão	45
3.1.2 Cálculo amostral.....	46

3.1.3	Características das Gestantes Seleccionadas	47
3.2	Métodos.....	49
3.2.1	Estudo Dopplerfluxométrico das Artérias Uterinas.....	50
3.2.2	CrITÉrios DiagnÓsticos para PrÉ-eclâmpsia	51
3.3	Aspectos Éticos	51
3.4	Análise Estatística	51
4.	RESULTADOS.....	53
4.1	Comparação das variáveis entre os grupos de pacientes acometidas ou não acometidas pela PE, nos dois momentos do estudo	53
4.2	Comparação das variáveis entre os grupos de pacientes acometidas pelas formas precoce e tardia da PE, nos dois momentos do estudo.....	57
4.3	Curvas ROC: Avaliação do IP médio de artérias uterinas como método de predição da PE	58
4.4	Utilização da associação IP médio e incisura protodiastólica como métodos preditores de PE entre 24 ⁺⁰ e 27 ⁺⁶ semanas de gestação.....	62
5.	DISCUSSÃO.....	63
5.1	Da pré-eclâmpsia	63
5.2	Dos objetivos	63
5.3	Da amostra.....	64
5.4	Dos métodos.....	64
5.5	Dos resultados	65
6.	CONCLUSÃO.....	69
	REFERÊNCIAS.....	70
	ANEXOS.....	75
	Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	76
	Anexo 2: Parecer de aprovação do COEP	77
	Anexo 3: Cópia da ata da defesa.....	79
	Anexo 4: Declaração de aprovação da defesa	80

Índice de Figuras

Figura 1: Pré-eclâmpsia precoce de tardia	30
Figura 2: Incisura protodiastólica. (A) Artéria uterina e artéria ilíaca externa indicadas, respectivamente, pela seta branca e pela seta com interior negro. (B) Incisura protodiastólica.....	43
Figura 3: Diagrama de fluxo da seleção dos casos para o estudo, incluindo sua evolução.....	47
Figura 4: Gráfico com o comportamento do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas nos dois períodos de avaliação, entre os grupos de gestantes normotensas e com desenvolvimento de pré-eclâmpsia.	56
Figura 5: Gráfico com a Curva ROC dos valores de IP médio obtidos no primeiro momento de avaliação.	59
Figura 6: Gráfico com a Curva ROC dos valores de IP médio obtidos no segundo momento de avaliação.	61

Índice de Tabelas

Tabela 1: Fatores de risco para desenvolvimento da pré-eclâmpsia	27
Tabela 2: Características das pacientes selecionadas no momento da primeira avaliação (variáveis qualitativas)	48
Tabela 3: Características das pacientes selecionadas no momento da primeira avaliação (variáveis quantitativas)	48
Tabela 4: Distribuição da frequência dos fatores de risco para desenvolvimento de PE.....	49
Tabela 5: Comparação das variáveis obtidas na primeira avaliação entre as pacientes não acometidas e acometidas pela doença	54
Tabela 6: Comparação das variáveis obtidas na segunda avaliação entre as pacientes não acometidas e acometidas pela doença	55
Tabela 7: Comparação das diferenças encontradas para cada uma das variáveis entre os dois momentos de avaliação, nos grupos de pacientes não acometidas e acometidas pela doença.....	55
Tabela 8: Comparação das variáveis clínicas entre os dois intervalos de tempo estudados	56
Tabela 9: Comparação das variáveis da primeira avaliação em relação à PE precoce e PE tardia.....	57
Tabela 10: Comparação das variáveis da segunda avaliação em relação à PE precoce e tardia.....	57
Tabela 11: Comparação das variáveis entre os dois momentos de avaliação para o grupo PE precoce.....	58
Tabela 12: Comparação das variáveis entre os dois momentos de avaliação para o grupo PE tardia	58
Tabela 13: Valores para interpretação da área sob a curva ROC na eficiência estatística.....	59
Tabela 14: Dados Curva ROC do primeiro momento de avaliação.....	59
Tabela 15: Pontos de corte do IP médio obtidos através da Curva ROC, no primeiro momento de avaliação	60
Tabela 16: Dados Curva ROC do segundo momento de avaliação	61
Tabela 17: Pontos de corte do IP médio obtidos através da Curva ROC no segundo momento de avaliação.....	62
Tabela 18: Análise da predição da pré-eclâmpsia com a associação dos exames	62

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios hipertensivos representam as intercorrências mais frequentes e graves do ciclo grávido-puerperal, podendo afetar cerca de 10% de todas as gestações (Jim et al., 2010). A pré-eclâmpsia (PE) representa a principal causa de mortalidade materna nos países desenvolvidos e aumenta a mortalidade perinatal em cerca de 5 vezes (Roberts and Lain, 2002). Em todo o mundo, 10 a 15% dos óbitos maternos estão associados à PE e eclampsia (Jim et al., 2010). No Brasil, segundo Victora et al (2011), a PE é responsável por 23% das mortes maternas diretas. Uma redução de 75% da mortalidade materna representa um dos objetivos de desenvolvimento do milênio a ser alcançado em 2015, conforme determinação da Organização das Nações Unidas (Jim et al., 2010).

Até o presente, o único tratamento efetivo para a PE consiste na retirada da placenta (Poon et al., 2009b). Considera-se que o tecido placentário seja suficiente e necessário para o desenvolvimento da PE, uma vez que sua remoção no momento do parto resulta em melhora dos sintomas clínicos (Cudihy and Lee, 2009; Rolfo et al., 2010). O aumento dos níveis pressóricos durante a gravidez associa-se a risco aumentado de descolamento prematuro de placenta (DPP), coagulação intravascular disseminada (CIVD), hemorragia cerebral, falência hepática e insuficiência renal aguda (Jim et al., 2010).

A gestação normal é caracterizada por inflamação sistêmica, estresse oxidativo e alterações nos níveis de fatores angiogênicos e na reatividade vascular. Este processo é exacerbado na PE, com queda associada dos mecanismos compensatórios, eventualmente resultando em disfunção vascular e placentária. A placenta hipóxica e isquêmica parece representar a base fisiopatológica da PE. Ambas placenta e vasculatura materna são fontes de oxigênio reativo e espécies de nitrogênio que podem interagir e produzir oxidantes possivelmente responsáveis pelas alterações na função vascular observadas na PE. A interação entre hipóxia placentária e disfunção vascular materna parece ocorrer através de fragmentos do sinciciotrofoblasto ou fatores angiogênicos secretados pela placenta na circulação materna (Myatt and Webster, 2008).

Considerando sua incidência significativa, a PE torna-se uma doença atrativa para a identificação de um teste efetivo de rastreamento (Lovgren et al., 2010). Como nenhum tratamento específico para PE está atualmente disponível, sugere-se que a predição da doença possa facilitar a monitorização precoce, a instituição de medidas de suporte e a intervenção em momento apropriado para reduzir a morbimortalidade materno-fetal observada na PE (Bahado-Singh and Jodicke, 2010).

Pesquisadores tem se esforçado em identificar testes de rastreamento que podem predizer o risco de desenvolver a doença antes do início dos sintomas clássicos (Jim et al., 2010; Levine et al., 2006; Moore Simas et al., 2007; Vatten et al., 2007). Espera-se que um ou mais dos vários marcadores associados à PE sejam úteis como potenciais métodos de rastreamento para identificar precocemente aquelas mulheres destinadas a desenvolver PE (Cudihy and Lee, 2009). A identificação de pacientes de risco contribuiria para o aumento da sobrevivência perinatal e possivelmente reduziria a morbimortalidade fetal e materna associada a PE grave e eclâmpsia (Lovgren et al., 2010). O diagnóstico precoce tende a otimizar a oportunidade e a eficácia do suporte e acompanhamento (Cudihy and Lee, 2009).

O método tradicional para rastreamento da PE consiste na avaliação da história materna. Entretanto, o rastreamento baseado apenas na história materna identificaria aproximadamente 30 e 20% dos casos destinados a desenvolver PE precoce e tardia, respectivamente (Poon et al., 2009a). Isoladamente, nem a pressão arterial ou a proteinúria são bons preditores do resultado materno ou fetal adverso em gestações complicadas pela hipertensão. Desta forma, a predição do resultado gestacional, nestes casos, carece de marcadores adicionais (Reis et al., 2010).

Avaliações anteriores ainda não encontraram um teste de rastreamento que enquadrasse os critérios de baixo custo, facilidade na execução e sensibilidade, e para o qual exista um tratamento. Um outro pré-requisito para o rastreamento de PE consiste na necessidade do rastreio precoce, neste caso antes da primeira onda de angiogênese placentária, possibilitando a execução das estratégias preventivas no momento em que elas podem ser mais eficazes (Lovgren et al., 2010).

No setor acadêmico, a assistência sistematizada às pacientes em risco para PE pode resultar em concentração mais efetiva de pesquisas com o objetivo de aprimorar os conhecimentos acerca da fisiopatologia e tratamento desta condição. A identificação precoce do grupo de alto risco para o desenvolvimento da PE é importante para estudos futuros e investigação do potencial papel de intervenções farmacológicas precoces, com o objetivo de favorecer a placentação e reduzir a prevalência da doença (Poon et al., 2009a).

Uma dimensão clínica interessante desta linha de investigação é representada pela hipótese emergente de que a dopplerfluxometria de artérias uterinas permitiria a identificação de mulheres em risco para o desenvolvimento da PE, em especial a variedade precoce, facilitando o uso oportuno de profilaxia antiplaquetária para prevenir ou abrandar o desenvolvimento da forma grave da doença (Bahado-Singh and Jodicke, 2010). A opção pelo estudo das artérias uterinas como parâmetro da perfusão placentária nos pareceu poder ser justificada pelo fato de que estas representam a soma das resistências do leito placentário, refletindo, assim, de forma mais completa a perfusão placentária como um todo (de Aguiar et al., 2001).

A avaliação dopplerfluxométrica das artérias uterinas tem se tornado um método valioso para acessar indiretamente a circulação uteroplacentária desde as fases iniciais da gestação (Gomez et al., 2008). Achados anormais no Doppler de artérias uterinas no primeiro e segundo trimestres da gestação tem sido propostos como testes de rastreamento adequados para a predição da PE (Jim et al., 2010; Gomez et al., 2008; Lovgren et al., 2010), crescimento intrauterino restrito (CIUR), DPP e parto pretermo (Gomez et al., 2008).

O Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) desenvolve várias linhas de pesquisa inseridas na área de concentração em Perinatologia, do Programa de Pós Graduação em Saúde da Mulher. Dentre essas, destaca-se a linha de pesquisa “Aspectos hemodinâmicos, genéticos, imunológicos e bioquímicos da pré- eclâmpsia”, a qual pesquisa fatores fisiopatológicos envolvidos na gênese da PE há mais de 30 anos. A linha de pesquisa em questão está consolidada no serviço, com diversos artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, além de estudos apresentados em eventos científicos. A correlação entre o evento fisiopatológico de invasão placentária e a chamada “incisura bilateral” foi demonstrada de maneira metodologicamente

interessante nos estudos de Aguiar et al., quando biópsias de leito placentário foram analisadas e comparadas com o resultado prévio da dopplerfluxometria (de Aguiar et al., 2001). Teixeira et al., em estudo realizado no CEMEFE do HC-UFG, descreveu o uso da dopplerfluxometria de artérias uterinas associada à dosagem de fatores pró e antiangiogênicos como possíveis preditores para o desenvolvimento de PE (Teixeira et al., 2011).

1.1 Motivação e Justificativa do trabalho

Após a conclusão da residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, iniciei em 2009 uma nova etapa na minha formação de médica especialista ao ingressar na residência de Medicina Fetal do HC-UFG. Durante um ano de residência, quando pude acompanhar de perto pacientes acometidas pela PE e pesquisas referentes ao assunto, passei a me interessar especialmente por esta doença, principalmente ao constatar a importância do impacto de um diagnóstico precoce e intervenção adequada para uma boa evolução da gestação. Nos últimos três anos, minha motivação e interesse pelo estudo da PE e suas repercussões no prognóstico materno-fetal foram determinantes na escolha do tema como dissertação de mestrado.

1.2 Objetivos

O objetivo do estudo consiste em avaliar a capacidade de prever a ocorrência de PE através de parâmetros do Doppler das artérias uterinas em um grupo de risco clínico e epidemiológico para o desenvolvimento da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceito

A PE representa uma doença exclusiva da gravidez, sendo caracterizada pelo início recente de hipertensão e proteinúria, usualmente após 20 semanas de gestação (Jim et al., 2010). Em mais de 80% dos casos, a doença se manifesta depois de 34 semanas de gravidez (Huppertz, 2008; Odibo et al., 2011).

A PE consiste em uma doença sistêmica que envolve a disfunção endotelial materna, resultado da deficiente invasão endovascular do citotrofoblasto extraviloso fetal nas artérias espiraladas maternas (Cudihy and Lee, 2009). A síndrome materna da PE é caracterizada por elevação dos níveis pressóricos, proteinúria e possíveis danos a diferentes órgãos e sistemas, incluindo o fígado, rins, cérebro, coração e pulmões. O espectro da doença pode variar entre casos leves com pequeno envolvimento sistêmico (PE leve) a casos com prejuízos significativos a múltiplos órgãos (PE grave). Em cerca de 30% dos casos, a doença pode causar insuficiência placentária com conseqüente CIUR ou óbito fetal (Jim et al., 2010).

Sumariamente, a doença parece ser uma das variantes da inadequada adaptação imunológica no nível da interface materno-fetal, acometendo pacientes com diferentes graus de susceptibilidade, causada por intolerância materna insuficiente aos antígenos paternos e combinações desfavoráveis de receptores leucocitários maternos determinados geneticamente e antígenos fetais (Cudihy and Lee, 2009).

2.2 Etiologia e Fatores de Risco

Apesar da etiologia da PE ainda não estar definitivamente estabelecida, as múltiplas evidências associam a doença à invasão trofoblástica deficiente das artérias espiraladas maternas. A isquemia placentária resultante pode explicar muitas anormalidades clínicas e laboratoriais que caracterizam a doença (Bahado-Singh and Jodicke, 2010).

Múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento da PE têm sido descritos (tabela 1). Entretanto, a maioria destes fatores não é altamente preditiva da doença e, muito menos, passível de modificação (Norwitz, 2010). Os fatores de risco incluem nuliparidade, idade materna acima de 35 anos, história familiar, história prévia de PE, hipertensão arterial crônica (HAC), doença renal, tireoidopatias, diabetes *mellitus* (DM), obesidade, trombofilias, doenças autoimunes, primipaternidade, exposição limitada ao esperma, inseminação artificial heteróloga, fertilização *in vitro* com doação de oócito, parceiro com mulheres anteriores com história de PE, gestação múltipla, hidropisia fetal, cromossomopatias (trissomia do 13 e triploidias) e mola hidatiforme (Dekker et al., 1995).

A PE é cerca de duas vezes mais comum nas primigestas se comparado às multigestas. Entretanto, é também comum nas multigestas que apresentam novos parceiros, sugerindo que a exposição prévia aos antígenos paternos possa ser um fator protetor (Jim et al., 2010). A observação de que a PE é, de fato, uma doença do casal, reafirma o papel da interação entre fatores paternos e maternos na etiologia da doença. Observações recentes revelaram que múltiparas com novos parceiros e exposição prévia reduzida ao sêmen (como nos casos de uso de preservativo e fertilização assistida com sêmen de doador) apresentam os mesmos riscos observados nas pacientes primigestas (Cudihy and Lee, 2009).

Pai e mãe podem conferir ao conceito atributos genéticos que permitem uma maior ou menor probabilidade de desenvolver o grau de invasão trofoblástica que sustenta uma gestação saudável. Interessante saber que mulheres e homens que foram eles mesmos produtos de uma gestação complicada por PE têm significativamente maior risco de ter uma criança também produto de uma gestação complicada pela doença (Cudihy and Lee, 2009).

Numerosos fatores de risco, incluindo as doenças crônicas, e manifestações clínicas da PE apresentam a disfunção endotelial como princípio comum. Espera-se que pacientes portadoras de HAC, doença renal, DM, obesidade, dislipidemia e trombofilias apresentem disfunção preexistente de células endoteliais (Cudihy and Lee, 2009).

As adaptações metabólicas da inflamação sistêmica, como o estresse oxidativo, a resistência à insulina e a hiperlipidemia observados em uma gestação normal são intensificados na PE e estes fatores de risco são comuns aos da obesidade. Uma alteração comum a ambas as patologias consiste na redução do fluxo sanguíneo que resulta em disfunção endotelial sistêmica (Myatt and Webster, 2008).

Interessantemente, muitos dos fatores constitucionais ou genéticos maternos que aumentam o risco da PE, como obesidade, dislipidemia, raça negra e síndrome metabólica também representam fatores de risco para doença cardiovascular em fases mais avançadas da vida (Roberts and Catov, 2008). Complicações gestacionais e doença coronariana podem apresentar mecanismos comuns (Davison et al., 2004). Foi demonstrado que as mulheres com história prévia de PE apresentam maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, doença renal e DM ao longo de suas vidas (Cudihy and Lee, 2009; Thadhani and Solomon, 2008). A PE recorrente, ao contrário da doença que ocorre apenas na primeira gestação, resulta no aumento do risco de doença cardiovascular em idades mais avançadas (Roberts and Lain, 2002).

Tabela 1: Fatores de risco para desenvolvimento da pré-eclâmpsia

Fatores relacionados a gestante	Nuliparidade Idade História familiar Passado de pré-eclâmpsia Hipertensão arterial crônica Doença renal/tireoideopatias Resistência a Insulina/Diabetes/Obesidade Trombofilias Doenças autoimunes
Fatores relacionados ao casal	Primipaternidade Exposição limitada a esperma Inseminação artificial heteróloga Fertilização in vitro com doação de oócito Parceiro com mulheres anteriores com PE
Fatores relacionados a Gravidez	Gestação múltipla Hidropisia fetal Cromossomopatias (trissomia do13 e triploidias) Mola hidatiforme

Fonte: (Dekker et al., 1995)

2.3 Classificação e Diagnóstico

Segundo os critérios estabelecidos pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEPWG), a PE pode ser clinicamente caracterizada nas formas leve e grave (Reis et al., 2010; NHBPEPWG, 2000). Esta classificação tem sido amplamente utilizada por basear-se em critérios clínicos objetivos, refletindo seu prognóstico e orientando a condução da gestação que se acompanha desta importante causa de morbidade e mortalidade obstétricas (Reis et al., 2010).

A PE leve é caracterizada por duas medidas de pressão arterial sistólica (PAS) superiores ou iguais a 140 mmHg e/ou de pressão arterial diastólica (PAD) superiores ou iguais a 90 mmHg, separadas por um período de 4 a 6 horas, e proteinúria de fita mostrando valores maiores ou iguais a 1+ ou proteinúria de 24 horas maior ou igual a 300 mg, após 20 semanas de gestação em paciente previamente normotensa (ACOG, 2002; Turner, 2010).

Já a PE grave caracteriza-se por um ou mais dos seguintes critérios: PAS maior ou igual a 160 mmHg ou PAD maior ou igual a 110 mmHg em repouso; proteinúria em níveis nefróticos; oligúria súbita (volume urinário inferior a 500 ml em 24 horas); distúrbios cerebrais ou visuais; edema pulmonar ou cianose; dor epigástrica ou em quadrante abdominal superior direito; disfunção hepática ; trombocitopenia; e restrição do crescimento fetal (ACOG, 2002; Cudihy and Lee, 2009; Turner, 2010). Portanto, a PE grave deve ser diagnosticada se houver evidências de doença significativa em órgãos alvo, mesmo quando houver apenas níveis moderadamente elevados de pressão arterial (PA) (Turner, 2010).

Apesar da clássica classificação clínica, estudos mais recentes têm sugerido uma nova classificação baseada na época de início das manifestações clínicas. Esses estudos propõem a classificação em: PE precoce – pacientes que apresentam início da sintomatologia abaixo de 34 semanas; e PE tardia – aquelas nas quais os sintomas iniciam-se após 34 semanas (Berthold, 2008; Valensise et al., 2008; von Dadelszen et al., 2003). A distinção entre PE precoce e tardia é um conceito mais moderno que está sendo aceito como um melhor indicador do significado da doença, se comparado à terminologia clássica PE leve *versus* PE grave (Turner, 2010).

Numerosas observações sugerem que a PE precoce possa ser uma doença diferente da PE tardia. Distúrbios de sensibilidade ao oxigênio nas placentas de pacientes com PE precoce *versus* PE tardia e controles representam a primeira evidência molecular da existência de duas doenças distintas (Rolfo et al., 2010). A PE precoce está associada à redução na perfusão placentária, enquanto na PE tardia esta redução pode não ser o principal componente (figura 1) (Rasmussen and Irgens, 2008). Alguns estudos (Rasmussen and Irgens, 2008; Roberts and Catov, 2008) sugerem a possibilidade de origens genéticas distintas para a doença precoce e tardia, sendo o componente genético mais acentuado na modalidade precoce (Dekker et al., 1995; Reis et al., 2010). Considerando as diferenças entre as duas formas, com etiologias e adaptações hemodinâmicas diversas, nota-se a importância da abordagem individualizada.

Valensise et al. demonstraram que a adaptação cardiovascular materna durante a fase latente da doença e no pós-parto sofre influência das disfunções placentárias e ocorre de maneira diferente entre as duas formas da doença (Valensise et al., 2008). Assim, pacientes que

evoluem para um quadro de PE precoce apresentam débito cardíaco baixo e resistência vascular sistêmica elevada.

A PE precoce associa-se principalmente à remodelação placentária incorreta, com evidências de lesões isquêmicas ao exame da placenta (Espinoza et al., 2010; Bahado-Singh and Jodicke, 2010; Onwudiwe et al., 2008). Desse modo, pacientes com PE precoce apresentam Doppler de artérias uterinas anormal (Onwudiwe et al., 2008). É a doença precoce, responsável pelos partos antes de 34 semanas de gestação e encontrada em cerca de 0,5% das gestações, que está associada ao CIUR, fetos pequenos para a idade gestacional e risco elevado de morbimortalidade perinatal, assim como complicações maternas a curto e longo prazo e risco de recorrência em gestações futuras (Onwudiwe et al., 2008; Bahado-Singh and Jodicke, 2010; Roberts and Catov, 2008; von Dadelszen et al., 2003; Reis et al., 2010). Os eventos adversos são significativamente mais frequentes nesta modalidade de PE, quando comparado aos observados na PE tardia (Bahado-Singh and Jodicke, 2010).

A PE tardia, por sua vez, está mais associada a fatores constitucionais maternos, como índice de massa corporal aumentado (Valensise et al., 2008). Pode ser mais considerada como consequência de doença vascular materna subjacente ou desequilíbrio metabólico, resultando em deterioração da função placentária próxima ao termo (Bahado-Singh and Jodicke, 2010). A forma tardia parece ser decorrente de produtos da placenta que interagem com o endotélio vascular, desencadeando lesão endotelial sistêmica, exacerbação de resposta inflamatória materna e liberação de agentes vasopressores (Sibai, 2008; Reis et al., 2010).

Nas pacientes acometidas pela PE tardia, o índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas é normal ou pouco aumentado. O envolvimento no desenvolvimento fetal é menor e o resultado perinatal é mais favorável. As gestantes que evoluem para essa forma de PE apresentam débito cardíaco aumentado e resistência vascular sistêmica diminuída (Valensise et al., 2008).

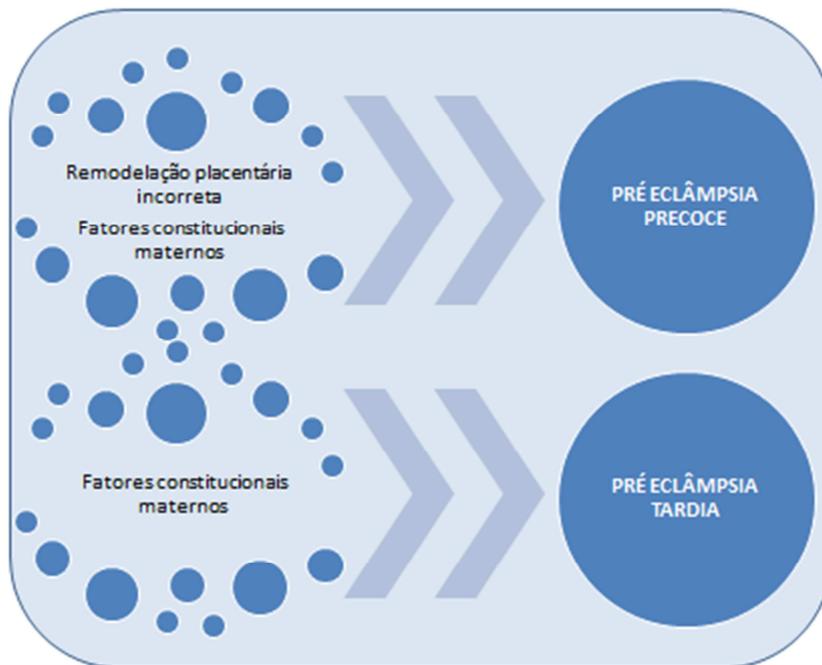


Figura 1: Pré-eclâmpsia precoce e tardia
 Fonte: (Roberts and Catov, 2008)

2.4 Manifestações Clínicas

Pacientes com PE podem apresentar uma grande variedade de manifestações clínicas, tanto maternas quanto fetais (Sibai et al., 2005). Muitas das manifestações clínicas desta doença hipertensiva já estão evidentes nos critérios diagnósticos para a classificação clínica, isto é, PE leve e PE tardia. As manifestações clínicas da PE podem surgir a qualquer momento, desde o segundo trimestre até as primeiras semanas pós parto. Entretanto, as alterações iniciais tem início tardiamente no primeiro trimestre (Norwitz, 2010). Sinais da doença podem ceder em 6 a 12 semanas pós-parto (Turner, 2010).

A mulher com PE estabelecida apresenta vasoconstrição, disfunção múltipla de órgãos secundária à perfusão reduzida, evidências de ativação da cascata de coagulação e perda da integridade endotelial (Roberts and Lain, 2002).

A síndrome HELLP (*Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts*) representa uma variante grave da PE, ocorrendo em aproximadamente 1:1000 gestações (Davison et al., 2004) e em cerca de 20% das mulheres portadoras de PE grave (Cudihy and Lee, 2009). Representa

uma intercorrência gestacional caracterizada por hemólise, disfunção hepática e trombocitopenia (Turner, 2010). Pode ou não ocorrer associada à proteinúria e hipertensão, apesar da maioria das pacientes também apresentar sintomas de PE (ACOG, 2002; Turner, 2010). A síndrome HELLP é considerada como uma forma grave da doença; portanto, a assistência obstétrica deve incluir a interrupção da gravidez, mesmo não havendo proteinúria ou hipertensão associadas (Turner, 2010).

Nos casos de PE grave, complicados ou não pela síndrome HELLP, podem também estar presentes DPP, falência renal, hematoma hepático subcapsular, parto pretermo ou mesmo óbito materno ou fetal (ACOG, 2002; Cudihy and Lee, 2009).

2.5 Fisiopatologia

Apesar de décadas de intensas pesquisas, a PE permanece como um dos grandes mistérios da ciência médica (Cudihy and Lee, 2009). Muitos pesquisadores a consideram como o estágio final de uma doença, isto é, o ponto final de uma cadeia de eventos que se iniciou muito antes dos sinais e sintomas serem evidentes, mesmo antes da gestação (Fisher, 2004).

Os conhecimentos sobre a patogênese da PE têm mudado significativamente ao longo do tempo, refletindo a natureza heterogênea dessa doença (Sibai et al., 2005). A heterogenicidade da PE é exemplificada pela observação de que a isquemia uteroplacentária crônica pode ser mais relevante na patogênese da PE precoce que na PE tardia (Bahado-Singh and Jodicke, 2010; Onwudiwe et al., 2008; Espinoza et al., 2010). De fato, a dopplerfluxometria anormal das artérias uterinas no segundo trimestre está associada a maior risco de desenvolver PE abaixo de 34 semanas, se comparado ao risco de desenvolver a doença acima de 34 semanas (Espinoza et al., 2010).

Certamente, a classificação clínica da doença (PE leve *versus* PE grave) reflete também diferentes vias no processo de patogênese. Particularmente nas pacientes com PE grave, a presença dos citotrofoblastos anormalmente diferenciados no interior da parede uterina desencadeia o início do processo de morte celular programada em algumas subpopulações de citotrofoblastos dispersos na decídua. Este processo, que em teoria pode provocar uma

destruição rápida da interface materno-fetal, pode contribuir para o rápido desenvolvimento dos sintomas (Fisher, 2004).

2.5.1 Hipóteses

Inúmeras teorias vêm sendo propostas para explicar a gênese da PE, mas até o momento nenhuma foi aceita de forma definitiva. Atualmente, dois fatores são considerados importantes no mecanismo fisiopatológico desta doença: o quadro da peroxidação lipídica e o da resposta inflamatória sistêmica exacerbada. Sob vários aspectos, estas duas hipóteses se confundem em uma só, visto que podem ser entendidas como processos complementares, em que a primeira situação clínica é capaz de desencadear a segunda. Parece que gestações com invasão trofoblástica deficiente tendem a desenvolver hipóxia tissular, levando a produção aumentada de peróxido lipídico no tecido placentário e elevação desta substância na circulação fetoplacentária. A capacidade dos peróxidos lipídicos de lesar células endoteliais é conhecida de longa data, sendo este o ponto de contato entre as duas teorias, já que a resposta inflamatória sistêmica, na maior parte das vezes, se inicia com a lesão endotelial. No entanto, o mecanismo que desencadeia a resposta inflamatória sistêmica exacerbada nas pacientes portadoras de PE não está bem esclarecido, embora se saiba que o quadro de deportação trofoblástica sistêmica seja capaz de ativar esta resposta (Cabral et al., 2002).

Diversos mecanismos têm sido implicados na fisiopatologia da PE, incluindo isquemia uteroplacentária, má adaptação imunológica, toxicidade à lipoproteína de baixa densidade, fatores genéticos, necrose/apoptose trofoblástica aumentada e resposta inflamatória materna exagerada ao trofoblasto (Espinoza et al., 2010). O papel da interação imunológica entre mãe e feto no processo anormal de implantação é sustentado por dados que sugerem a exposição a antígenos paternos como fator protetor do desenvolvimento da doença (Roberts and Lain, 2002).

O conceito de dois estágios da PE introduzido pelo Oxford Group (Roberts and Catov, 2008; Roberts and Gammill, 2005) apresenta o primeiro estágio como redução na perfusão placentária, e o segundo como a resposta materna a esta perfusão inadequada. Neste modelo, a perfusão placentária reduzida poderia resultar em CIUR e/ou parto prematuro, mas a síndrome materna da PE somente ocorreria nas mulheres cujos fatores constitucionais (genética,

comportamento, ambiente, entre outros) conferissem à mãe sensibilidade aos efeitos da reduzida perfusão placentária. Sendo assim, a PE pode ser compreendida como uma doença com diferentes manifestações, dependendo da contribuição relativa de fatores constitucionais maternos e perfusão placentária reduzida. Desta forma, a doença pode resultar primariamente da perfusão placentária inadequada, com mínima contribuição materna; de uma contribuição similar de ambos os fatores (maternos e fetais); ou predominantemente da elevada sensibilidade materna com redução mínima na perfusão placentária.

Recentemente, foi proposta outra denominação para os estágios da patogênese da PE: estágio pré-clínico (nas primeiras 20 semanas de gestação) e estágio clínico (normalmente, após a 20ª semana de gestação) (Cudihy and Lee, 2009). O estágio pré-clínico ocorre logo após a implantação quando um subtipo de trofoblastos, descritos como citotrofoblastos extravilosos, promove uma invasão deficiente das artérias espiraladas maternas, com remodelamento arterial ausente ou incompleto, prejudicando a adequada perfusão placentária (Cudihy and Lee, 2009; Redman and Sargent, 2005). Por sua vez, o estágio clínico da PE, considerado como síndrome materna, é caracterizado pelos efeitos de uma resposta inflamatória generalizada deflagrada por uma placenta hipóxica, resultante do remodelamento incompleto das artérias espiraladas maternas. Consequentemente, o ambiente inflamatório causa disfunção endotelial generalizada, com manifestações em vários órgãos maternos, caracterizando a clássica síndrome da PE (Cudihy and Lee, 2009).

2.5.2 Alterações Fisiológicas

A gravidez caracteriza-se por alterações funcionais e estruturais no sistema cardiovascular necessárias para as demandas do feto e da placenta em crescimento (Myatt and Webster, 2008; Pilalis et al., 2007). Inúmeras adaptações fisiológicas ocorrem durante uma gestação normal, como a expansão do volume plasmático, a queda na pressão arterial média (PAM) e na resistência vascular sistêmica (RVS) e o aumento no débito cardíaco (30 a 50% durante a gravidez) (Myatt and Webster, 2008; Jim et al., 2010). Alterações nessa adaptação cardiovascular associam-se a complicações na gravidez como hipertensão gestacional, PE e CIUR (Pilalis et al., 2007).

Por volta da sexta a oitava semanas de gestação, o volume sanguíneo aumenta em cerca de 45% para alcançar aproximadamente 5 litros em torno de 32 semanas (Myatt and Webster, 2008). A queda dos níveis pressóricos é maior no início do segundo trimestre e representa o resultado da interação de vários fatores, entre eles a refratariedade vascular à angiotensina II, aumento dos níveis de prostaciclina endotelial e produção de óxido nítrico. Além disso, plasma e eritrócitos tem seus volumes aumentados em cerca de 40% e 25%, respectivamente, durante a gestação. Essas mudanças ocorrem precocemente, por volta da quarta semana de gestação, com um pico em torno da vigésima oitava semana (Jim et al., 2010).

O aumento na massa eritrocitária é inferior ao aumento no volume plasmático, o que contribui para a anemia fisiológica durante a gestação (Jim et al., 2010). A hemodiluição fisiológica reduz a viscosidade sanguínea, permitindo a perfusão placentária (Myatt and Webster, 2008). Apesar de 30% a 50% de aumento no volume plasmático ao termo, há uma redução da atividade da renina plasmática, um aumento nos níveis de peptídeo natriurético atrial e uma consequente redução na pressão sanguínea sistêmica em decorrência da queda na RVS (Jim et al., 2010).

As adaptações vasculares de uma gestação normal que resultam em um aumento preferencial na perfusão placentária não ocorrem na PE. Os vasos sanguíneos das mulheres acometidas pela doença podem ser submetidos a modificações mínimas e, portanto, na PE, essas modificações não se estendem além da mucosa (decídua). Além disso, poucos trofoblastos são encontrados nestes vasos sanguíneos, e aqueles presentes não expressam o fenótipo endotelial. Nestas pacientes, a falência adaptativa resulta em redução substancial do suprimento sanguíneo placentário (Roberts and Lain, 2002).

2.5.3 Função Placentária

Gestações com maior carga placentária, como gestações gemelares e molares, apresentam maior risco de desenvolver PE, um achado que reafirma o papel central da placenta na etiologia e patogênese da doença (Cudihy and Lee, 2009; Barton and Sibai, 2008). É também evidente que a presença do feto não é necessária, pois mulheres que desenvolvem mola hidatiforme, quando há uma mínima quantidade de tecido fetal, apresentam risco aumentado de PE (Roberts and Lain, 2002).

Sabe-se que a placentação anormal e a inadequada invasão trofoblástica nas artérias espiraladas exercem um papel importante na base do processo de desenvolvimento da PE (Lovgren et al., 2010). Na gravidez normal, os vasos localizados no chamado leito placentário sofrem intensas transformações morfológicas e funcionais. Durante o estabelecimento da circulação útero-placentária, o trofoblasto extraviloso invade as arteríolas espiraladas, estendendo-se através da decídua até o terço médio do miométrio, causando uma verdadeira erosão de sua parede (de Aguiar et al., 2001). A conseqüência desta invasão arterial fisiológica é a substituição do endotélio e a degeneração da maioria das fibras músculo-elásticas das arteríolas espiraladas (substituição da túnica muscular média) (de Aguiar et al., 2001; Davison et al., 2004), com remoção da camada muscular da parede dos vasos deciduais (Roberts and Catov, 2008). Em conseqüência desta invasão, as arteríolas tornam-se gradualmente dilatadas, com seu diâmetro interno consideravelmente aumentado, favorecendo a perfusão placentária (de Aguiar et al., 2001; Roberts and Catov, 2008). Esse processo determina também a perda dos neurotransmissores simpáticos presentes na parede vascular, promovendo uma denervação funcional, e estas arteríolas tornam-se insensíveis às substâncias vasoativas (de Aguiar et al., 2001). As artérias espiraladas sofrem, então, um remodelamento durante a gestação, sendo transformadas em vasos de alta para baixa resistência (Lovgren et al., 2010). Embora a gravidez seja um processo fisiológico, em algumas situações o processo de invasão trofoblástica pode se dar de forma anômala, fazendo com que as artérias espiraladas não sofram as modificações fisiológicas, principalmente em sua porção miometrial. O exemplo clássico desta situação é a PE (de Aguiar et al., 2001).

Nas pacientes com PE, a extensão da invasão vascular pelos citotrofoblastos é variável, mas frequentemente superficial, com invasão endovascular significativamente rudimentar, tornando extremamente difícil encontrar vasos maternos com citotrofoblastos (Fisher, 2004). A média do diâmetro externo das artérias espiraladas nas mulheres com PE é inferior à metade de vasos similares nas gestações não complicadas. O diâmetro reduzido pode resultar em perfusão placentária alterada, o que tem sido confirmado pela avaliação dopplerfluxométrica das artérias uterinas de pacientes acometidas pela doença (Myatt and Webster, 2008).

A invasão trofoblástica normal é única nos seus aspectos espacial e temporal, e envolve interações de adesão e degradação. Durante o processo de placentação normal, ocorrem mudanças nos padrões de expressão dos receptores durante a migração trofoblástica, incluindo redução das moléculas que restringem a invasão e aumento daqueles receptores que a permitem. O equilíbrio dessas alterações promotoras e restritivas permite a invasão efetiva dos vasos sanguíneos maternos pelos citotrofoblastos, a restituição das células endoteliais maternas e o remodelamento da parede dos vasos. Muitas dessas modificações adaptativas parecem estar desreguladas na PE, como a expressão de moléculas de adesão e a transformação dos citotrofoblastos em células de fenótipo epitelial para endotelial (Roberts and Lain, 2002).

Os citotrofoblastos produzem enzimas proteolíticas e a própria implantação exige expressão meticulosamente regulada de moléculas de adesão específicas para interações entre células e entre células e matriz extracelular. Além disso, como muitas funções das células trofoblásticas são características das células endoteliais, a placentação propriamente dita parece requerer uma habilidade do trofoblasto endovascular em alterar seu fenótipo para mimetizar células vasculares endoteliais (Roberts and Lain, 2002). O processo de transformação do fenótipo dos citotrofoblastos de epitelial para endotelial é conhecido como pseudovasculogênese, cujas vias moleculares regulatórias podem envolver uma vasta coleção de fatores de transcrição, fatores de crescimento e citocinas (Davison et al., 2004). Análises imunohistoquímicas de biópsias de parede uterina de pacientes com PE mostraram que os citotrofoblastos invasivos mantêm a expressão de receptores de adesão característica das células progenitoras, não ocorrendo a transformação em receptores que promovem invasão e/ou aquisição do fenótipo endotelial (Fisher, 2004).

O trofoblasto invade a porção decidual das artérias espiraladas entre 8 e 12 semanas de gestação (Gomez et al., 2006). Já está estabelecido que o processo de implantação e invasão trofoblástica das artérias espiraladas com subsequente remodelamento encontra-se essencialmente completo entre 20 e 22 semanas de gestação. Portanto, apesar da PE ser usualmente diagnosticada na gestação tardia, as rotas da doença tem seu início na primeira metade da gravidez (Roberts and Lain, 2002).

Recentemente, tem sido demonstrado que quanto mais precoce a redução da resistência ao fluxo nas artérias uterinas ocorre, melhor é o processo de placentação e maior o peso fetal ao nascimento. Adicionalmente, um estudo recente demonstrou, pela primeira vez, que a normalização tardia no fluxo das artérias uterinas pode estar associada ao DPP, scores baixos de Apgar e maiores taxas de mortalidade perinatal (Gomez et al., 2006).

2.5.4 Disfunção Endotelial

A gestação por si só representa um estado de estresse oxidativo como resultado da elevação no metabolismo materno e da atividade metabólica placentária. A placenta hipóxica resultante da inadequada invasão trofoblástica exibe estresse oxidativo aumentado na PE, manifestado pelo aumento na formação de radicais livres, de peróxidos lipídicos placentários e de isoprostanos, e pela redução nas defesas antioxidantes (Myatt and Webster, 2008).

A hipóxia placentária provoca liberação de citocinas e fatores inflamatórios, resultando em dano endotelial materno (Turner, 2010). A PE tem sido reconhecida como uma síndrome caracterizada por profunda disfunção do endotélio vascular (Takata et al., 2002). As funções das células endoteliais incluem mediação do tônus vascular, regulação da troca de nutrientes, modulação do processo inflamatório e execução de papel primário na angiogênese (Cudihy and Lee, 2009).

O dano ao endotélio causa um desequilíbrio entre tromboxano e prostaciclina, resultando em comprometimento da circulação uteroplacentária (Turner, 2010). Uma importante consequência funcional da disfunção do endotélio consiste em alterações no processo de liberação do óxido nítrico (Takata et al., 2002). Produção reduzida de óxido nítrico e prostaciclina e produção aumentada de tromboxano, endotelina e reatividade vascular aumentada à angiotensina II nas pacientes com PE também sugerem anormalidades na função endotelial (Myatt and Webster, 2008).

A disfunção endotelial generalizada pode ser responsável por todos os aspectos clínicos da síndrome materna na PE (Davison et al., 2004). A capacidade de vasodilatação diminuída nos leitos vasculares provoca hipertensão. A permeabilidade endotelial aumentada causa inúmeros efeitos nos órgãos alvo: proteinúria nos rins, cefaléia e distúrbios visuais no sistema nervoso,

dor abdominal associada à congestão hepática, dispnéia associada ao edema pulmonar e, finalmente, convulsões eclâmpicas decorrentes da isquemia focal secundária ao vasoespasm cerebral (Cudihy and Lee, 2009).

2.5.5 Perfunção Sistêmica

As mudanças fisiopatológicas da PE reafirmam o conceito de perfunção sistêmica materna reduzida, como demonstra a forma plena da doença (Roberts and Lain, 2002; Roberts, 1998). A redução do fluxo sanguíneo é significativa a virtualmente todos os órgãos da mulher acometida pela doença, sendo causada em parte por intensa vasoconstricção. O processo de vasoconstricção é secundário à sensibilidade aumentada aos vasopressores circulantes, assim como ao aumento da atividade simpática (Roberts and Lain, 2002; Friedman et al., 1991; Roberts, 1998). A perfunção é também comprometida pela ativação da cascata de coagulação com coagulação intravascular e formação de microtrombos, e redução no volume plasmático secundário à vasoconstricção e extravasamento endotelial (Roberts and Lain, 2002).

Como citado anteriormente, a redução na perfunção placentária pode ser necessária para o desenvolvimento da PE, mas certamente não é suficiente. Acredita-se que a implantação anormal deve interagir com fatores maternos para resultar na síndrome da PE. Portanto, genética, comportamento e fatores ambientais poderiam representar fatores de predisposição à PE. Esses fatores “constitucionais”, influenciados de forma única pelas alterações fisiológicas da gravidez, interagem com fatores placentários fetais induzidos pela perfunção placentária reduzida, culminando nas alterações fisiopatológicas da PE. De fato, todos esses fatores raramente contribuem de forma isolada. Ao contrário, é a combinação de vários graus de redução na perfunção placentária e fatores constitucionais maternos que culmina no desenvolvimento da PE (Roberts and Lain, 2002; Ness and Roberts, 1996).

2.6 Predição

Um dos maiores objetivos da medicina materno-fetal consiste em detectar os casos de risco para desenvolvimento de determinada patologia nos estágios iniciais da gestação, possibilitando a realização de intervenções que melhorem os resultados maternos e fetais (Llurba et al., 2009).

Atualmente, a predição da PE possui benefícios limitados, pois nem o desenvolvimento da doença ou sua progressão de leve a grave podem ser prevenidos na maioria das pacientes, e não há cura com exceção do parto. Entretanto, a identificação acurada das mulheres em risco, o diagnóstico precoce e o manejo oportuno e apropriado podem melhorar os resultados maternos e, conseqüentemente, os resultados perinatais (Norwitz, 2010). O cuidado diferenciado de gestações de risco para o desenvolvimento de PE também resulta em maior concentração das pesquisas, com o intuito de aprimorar os conhecimentos acerca da fisiopatologia e tratamento desta condição (Poon et al., 2009b).

Os guidelines propostos pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) em relação aos cuidados de pré-natal recomendam que o risco de uma mulher desenvolver PE baseado na história clínica deve ser determinado na primeira consulta, e a frequência do atendimento pré-natal baseado neste risco (NCCWCH, 2008; Poon et al., 2009b). No entanto, o rastreamento baseado nas características demográficas maternas e história clínica identifica apenas cerca de 30% das gestações destinadas a desenvolver PE (Onwudiwe et al., 2008; Poon et al., 2009a). A taxa de detecção de PE quando se usa testes adicionais é substancialmente maior se comparada àquela obtida quando o rastreamento é baseado apenas na história materna. A utilização de métodos combinados, sejam eles biofísicos ou bioquímicos, resultaria em maior taxa de detecção, possibilitando uma assistência materno-fetal adequada e precoce com conseqüente redução na morbimortalidade do binômio mãe-feto (Onwudiwe et al., 2008; Poon et al., 2009b). A habilidade em predizer quais mulheres estarão sob risco de desenvolver PE nas fases precoces da gestação pode resultar em redução da mortalidade fetal e materna através da supervisão diferenciada por médicos especializados em gravidez de alto risco, assim como da programação do parto em centros terciários (Levine and Lindheimer, 2009).

Um bom teste de rastreamento para PE deve ser simples, seguro, rápido, de baixo custo e boa reprodutibilidade, e possibilitar uma oportunidade de intervir no processo de prevenção do desenvolvimento da doença, ou pelo menos permitir resultados fetais e maternos mais favoráveis (Norwitz, 2010).

2.6.1 Métodos Biofísicos

2.6.1.1 Doppler de Artérias uterinas

A dopplerfluxometria de artérias uterinas tem revolucionado a investigação do desenvolvimento vascular placentário (Bahado-Singh and Jodicke, 2010). O fluxo sanguíneo através da circulação uteroplacentária pode ser estudado de forma não invasiva utilizando o ultrassom com Doppler (Llurba et al., 2009; Martin et al., 2001). Nos últimos anos, pesquisas avaliaram o uso do Doppler de artérias uterinas no primeiro e segundo trimestres da gestação como um método de rastreamento para predição do desenvolvimento da PE, CIUR, DPP e parto pretermo (Campbell, 2005; Gomez et al., 2005; Gomez et al., 2006).

O primeiro estudo da circulação útero-placentária por meio da dopplerfluxometria foi publicado em 1983 (Campbell et al., 1983; de Aguiar et al., 2001). Em 1985, Giles et al correlacionaram anormalidades no Doppler de artérias uterinas com anormalidades no Doppler de artéria umbilical e resultados fetais desfavoráveis (Giles et al., 1985; Lovgren et al., 2010).

Os achados ao Doppler de artérias uterinas sugerem que existe um vasto espectro de placentação inadequada, com lesão placentária grave associada à PE precoce e lesão placentária leve associada à doença tardia (Onwudiwe et al., 2008). Nas populações de alto risco, o ultrassom com Doppler revela que as mulheres com fluxo sanguíneo materno-placentário reduzido que não se normaliza até o final do segundo trimestre apresentam maior probabilidade de desenvolver PE. Este achado sugere que os defeitos anatômicos no processo de placentação estão presentes antes dos sinais clínicos da doença (Fisher, 2004).

Normalmente, observa-se uma redução na resistência ao fluxo nas artérias uterinas no decorrer da gestação (Norwitz, 2010). A redução na resistência dopplerfluxométrica no

segundo trimestre da gestação correlaciona-se clinicamente com risco reduzido de desenvolvimento da PE (Bahado-Singh and Jodicke, 2010). Ao contrário, resistência aumentada ao fluxo sanguíneo uteroplacentário para a idade gestacional constitui um traço precoce do desenvolvimento da doença (Norwitz, 2010). Baseado nestes dados, a elevada resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas determinada pelos parâmetros ultrassonográficos de Doppler tem sido utilizada como método de rastreamento para PE (Espinoza et al., 2010; Espinoza et al., 2007; Papageorghiou et al., 2005). Dois tipos de análises técnicas do Doppler de artérias uterinas tem sido considerados para a predição da PE, assim como de outras doenças associadas à distúrbios de placentação: avaliação da presença da incisura protodiastólica e mensuração do IP médio (Norwitz, 2010).

2.6.1.2 Incisura Protodiastólica

Em 1986, a incisura protodiastólica (figura 2) foi descrita como parâmetro dopplerfluxométrico de análise qualitativa da artéria uterina (Fleischer et al., 1986; de Aguiar et al., 2001). Embora diversos índices sejam utilizados para análise da dopplerfluxometria da circulação útero-placentária, vários autores (Chan et al., 1995; Harrington et al., 1996; Park et al., 1996; Thaler et al., 1992) consideram a persistência da incisura bilateral das artérias uterinas como o melhor parâmetro para este fim. Alguns autores restringiram seu uso devido à subjetividade de avaliação da sua presença e sua contribuição limitada para o rastreamento de algumas complicações gestacionais (Papageorghiou et al., 2001; Papageorghiou et al., 2005), enquanto outros descrevem boa concordância entre examinadores diferentes na sua detecção (Farrell et al., 1998).

A incisura protodiastólica é uma característica dos vasos de alta resistência, podendo representar a elasticidade do vaso. Parece ser dependente de interações materno placentárias, refletindo a transformação decidual das artérias espiraladas (Gomez et al., 2006; Hafner et al., 2000).

A fisiopatologia da incisura protodiastólica de artérias uterinas não é completamente compreendida. Entretanto, dois modelos teóricos têm sido utilizados para explicar a sua presença (Espinoza et al., 2010). Mo et al. (1988) propuseram que a incisura representa o resultado do refluxo de sangue decorrente da resistência elevada no leito placentário. Por outro lado, Talbert et al. (1995) formularam a hipótese de que a incisura é resultado do

aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, secundária a uma menor complacência da parede arterial.

Estudos que utilizaram gel para embolizar a circulação uterina em animais gestantes mostraram que a presença da incisura nas artérias uterinas está associada à redução substancial do fluxo sanguíneo (Ochi et al., 1998; Ochi et al., 1995). De fato, Ochi et al. observaram que a embolização progressiva das artérias espiraladas em animais gestantes produziu a incisura protodiastólica apenas quando o fluxo sanguíneo uterino estava reduzido em aproximadamente um terço e a resistência vascular aumentada em 3 a 4 vezes os valores normais (Ochi et al., 1998; Ochi et al., 1995). Em conjunto, estas evidências indicam que a persistência da incisura de artérias uterinas pode estar associada à redução substancial do fluxo arterial uterino (Espinoza et al., 2010).

A presença da incisura bilateral nas artérias uterinas no segundo trimestre está associada ao maior risco de desenvolver PE (Espinoza et al., 2010; Espinoza et al., 2007; Papageorghiou et al., 2001; Papageorghiou et al., 2005). Nas gestações de evolução normal, as incisuras protodiastólicas desaparecem até a vigésima sexta semana de gestação (Fleischer et al., 1986; de Aguiar et al., 2001). A adequada invasão trofoblástica do leito placentário, revelada por histologia típica de alterações fisiológicas, resulta na ausência de incisura protodiastólica bilateral ao exame dopplerfluxométrico das artérias uterinas maternas. Ao contrário, a persistência da incisura bilateral constitui bom marcador da ausência de alterações fisiológicas nas artérias da junção decídua-miometrial (de Aguiar et al., 2001).

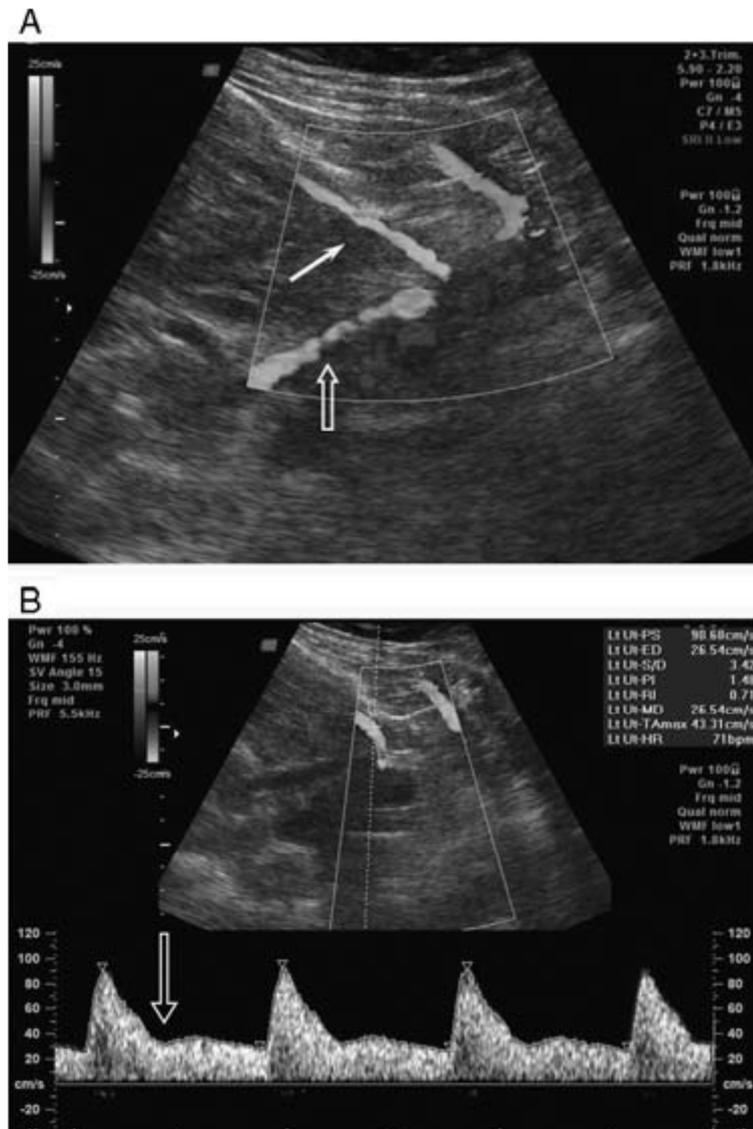


Figura 2: Incisura protodiastólica. (A) Artéria uterina e artéria ilíaca externa indicadas, respectivamente, pela seta branca e pela seta com interior negro. (B) Incisura protodiastólica. Fonte: (Roberts and Catov, 2008)

2.6.1.3 IP Médio

O IP, de forma isolada ou em associação com a presença da incisura protodiastólica, é rotineiramente o índice mais utilizado para avaliação dos padrões de onda dopplerfluxométrica das artérias uterinas (Gomez et al., 2008).

O IP das artérias uterinas reflete a resistência vascular total, distal ao ponto de mensuração, e reflete informações sobre o tamanho da placenta e a superfície de troca dos vasos placentários (Gomez et al., 2006; Hafner et al., 2000).

Ao longo de uma gestação normal, o comportamento do IP médio demonstra um declínio significativo e progressivo, assim como observado com a incisura protodiastólica (Gomez et al., 2008). Pacientes que desenvolvem PE durante a gravidez apresentam IP das artérias uterinas aumentado no primeiro e segundo trimestres da gestação (Plasencia et al., 2008).

Plasencia et al. (2008) avaliaram o IP das artérias uterinas em 3.107 pacientes e salientaram que 77% das pacientes que desenvolveram PE precoce e 27% das que desenvolveram PE tardia apresentaram o IP das artérias uterinas acima do percentil 90 entre 11 e 13 semanas de gestação. Os autores realizaram nova avaliação dopplerfluxométrica das artérias uterinas entre 21 e 24 semanas nessas pacientes e observaram que ocorreu persistência dos valores do IP das artérias uterinas acima do percentil 90 em 94% dos casos de PE precoce, em 74% dos casos de PE tardia e em 37% dos casos que não desenvolveram PE.

A associação de fatores maternos com o IP das artérias uterinas entre 11⁺⁰ a 13⁺⁶ semanas de gestação apresenta bons resultados na predição da PE precoce (Brandao et al., 2012; Onwudiwe et al., 2008). O uso isolado do IP como método de predição da doença detecta aproximadamente 95% das pacientes acometidas antes de 34 semanas de gestação (Brandao et al., 2012; Plasencia et al., 2008). Gestantes com medidas anormais e persistentes de IP médio representam o grupo de maior risco para eventos adversos perinatais (Gomez et al., 2006).

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Trata-se de um estudo longitudinal e prospectivo, realizado no período de janeiro de 2011 a março de 2012. Durante este período, foram recrutadas gestantes com fatores de risco para PE (tabela 1), nos intervalos gestacionais compreendidos entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas. As avaliações foram realizadas durante consultas de acompanhamento pré-natal habitual no Serviço de Pré-natal de Alto Risco do HC-UFMG e sua realização não implicou em quaisquer alterações na condução dos casos.

3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

As pacientes matriculadas no Serviço de Pré-natal de Alto Risco do HC-UFMG foram selecionadas considerando a presença de fatores de risco (tabela 1) para o desenvolvimento de PE.

Com relação aos fatores de exclusão, podemos dividi-los em dois grupos: fatores de pré-exclusão, isto é, fatores responsáveis pela exclusão de pacientes no momento da seleção para início do estudo; e fatores de pós-exclusão, ou seja, aqueles que surgiram durante a realização do estudo e que foram responsáveis pela exclusão de pacientes previamente selecionadas.

Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos a seguir:

- Fatores de Inclusão
 - Idade superior a 18 anos.
 - Ausência de malformações fetais.
 - Presença de fator de risco clínico e/ou epidemiológico para desenvolvimento de PE (tabela 1).

- Fatores de pré-exclusão
 - Idade inferior a 18 anos. Por exigência do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e devido a implicações legais, o termo de consentimento livre e esclarecido destas pacientes deve ser assinado pelos responsáveis legais mediante comprovação, nestes casos representados exclusivamente pelos pais. As pacientes com idade inferior a 18 anos muitas vezes encontram-se sozinhas no momento da consulta de pré-natal ou durante a realização de exames complementares, ou tendo como acompanhante parceiros, amigos ou demais parentes, representando uma limitação funcional dos nossos serviços públicos de saúde.
 - Ausência de fatores de risco para o desenvolvimento de PE.
- Fatores de pós-exclusão
 - Registro incompleto das informações em prontuário, com critérios diagnósticos duvidosos para PE.
 - Perda de dados no seguimento das pacientes, seja por falha no contato com as mesmas ou por preenchimento inadequado dos prontuários, resultando em evolução gestacional indefinida.
 - Desenvolvimento de hipertensão gestacional. Nestes casos, os sumários de alta das pacientes foram inconclusivos, resultando em dúvidas quanto ao diagnóstico fidedigno de PE.

3.1.2 Cálculo Amostral

Considerando a presença de fatores de risco para o desenvolvimento de PE (tabela 1) e de acordo com o cálculo amostral, foram selecionadas 81 pacientes matriculadas no Pré-natal de Alto Risco do HC-UFMG. Para o cálculo da amostra, utilizou-se o programa *Stacalc*; Epi info CDC Atlanta, versão 3.5.3 (26 de janeiro de 2011). Considerou-se o erro alfa (α) 5% e o erro beta (β) 20%. A amostra estimada foi superior a 52 pacientes, semelhante aos estudos de Bujold et al. (2003) e Teixeira et al. (2011).

Conforme apresentado no diagrama da figura 3, das 81 pacientes selecionadas, foram excluídas 19 pacientes da amostra: 11 pacientes não foram encontradas para obtenção dos dados relativos ao parto e 8 apresentaram, ao sumário de alta, diagnóstico de elevação de

pressão arterial sem a presença de proteinúria ou outros dados que permitissem, a partir dos critérios estabelecidos, o diagnóstico de PE. O estudo avaliou, portanto, um total de 62 pacientes, das quais 50 não desenvolveram PE e 12 foram acometidas pela doença. Das 12 pacientes que desenvolveram PE, 5 apresentaram a forma precoce da doença, enquanto 7 apresentaram a forma tardia.

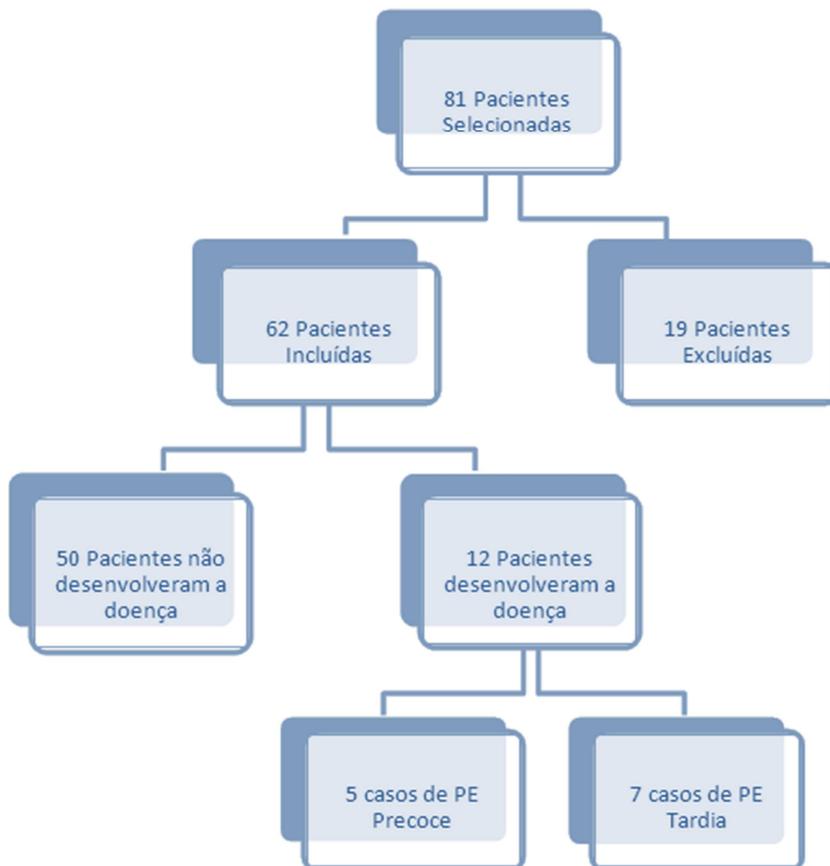


Figura 3: Diagrama de fluxo da seleção dos casos para o estudo, incluindo sua evolução.

3.1.3 Características das Gestantes Selecionadas

As características das gestantes selecionadas foram avaliadas no primeiro momento, ou seja, na abordagem realizada entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação (tabela 2 e 3). Considerando as variáveis qualitativas (tabela 2), em relação à paridade, 25 (40,3%) pacientes eram nulíparas. Considerando a cor da pele, a maioria das pacientes (27; 43,5%) se caracterizou como faioderma. Em relação ao peso, 28 (45,2%) pacientes apresentaram IMC (índice de massa corporal) alterado, caracterizando sobrepeso ou obesidade.

Tabela 2: Características das pacientes selecionadas no momento da primeira avaliação (variáveis qualitativas)

Características	N	% do Grupo
Gestações		
1	21	33,9
≥ 2	41	66,1
Paridade		
0	25	40,3
1	17	27,4
2	13	21,0
≥ 3	7	11,3
Cor da pele		
Faioderma	27	43,5
Leucoderma	17	27,4
Melanoderma	18	29,0
IMC		
≤ 24 (normal)	34	54,8
> 24 (sobrepeso + obesidade)	28	45,2

IMC: índice de massa corporal

Quanto às variáveis quantitativas (tabela 3), a média de idade materna encontrada foi de 29,8 anos, mediana de IMC de 23,2 kg/m² e média de PAM de 90,8 mmHg.

Tabela 3: Características das pacientes selecionadas no momento da primeira avaliação (variáveis quantitativas)

Características	Média \pm Desvio Padrão *
	Mediana \pm Intervalo Interquartil **
Idade materna	29,8 \pm 6,2 *
IMC	23,2 \pm 7,8 **
PAM	90,8 \pm 7,9 *

IMC: índice de massa corporal

PAM: pressão arterial média

Quanto aos fatores de risco apresentados pelas pacientes, a história prévia de PE respondeu pela maioria dos casos (22,6%), seguida pela nuliparidade (17,7%) (tabela 04).

Tabela 4: Distribuição da frequência dos fatores de risco para desenvolvimento de PE

Fatores de risco	N	% do Grupo
Diabetes <i>mellitus</i>	5	8,0
História familiar de PE	4	6,5
Gemelaridade na gestação atual	1	1,6
Hipertensão arterial crônica	11	17,7
Idade \geq 35 anos	3	4,8
Lupus eritematoso sistêmico	2	3,2
Obesidade	8	12,3
História prévia de PE	14	22,6
Nuliparidade	11	17,7
Trombofilias	3	4,8

3.2 Métodos

As pacientes incluídas no estudo foram submetidas a duas avaliações:

- Primeira avaliação (entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação)
 - Avaliação clínica: foi preenchido um formulário para cada paciente onde constavam as seguintes variáveis: idade materna (em anos); paridade; peso e altura (cálculo do índice de massa corporal - IMC); cor da pele (determinada pela própria paciente);
 - Determinação da idade gestacional (em semanas), segundo a data da última menstruação, com confirmação pelo ultrassom de primeira metade da gestação;
 - Medida da PA: pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) para cálculo da PAM, em mmHg;
 - Doppler das artérias uterinas: para cálculo do IP médio das artérias uterinas.
- Segunda avaliação (entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas)
 - Medida da PA: foram avaliados PAS e PAD para cálculo da PAM (em mmHg);
 - Doppler das artérias uterinas: para cálculo do IP médio e avaliação da persistência da incisura protodiastólica bilateral.

As medidas de PAS e PAD utilizadas em ambos os momentos de avaliação foram as aferidas nas consultas de pré-natal que antecederam, por minutos, a realização do exame das artérias uterinas pelo Doppler.

As informações sobre a história obstétrica e a evolução das gestações foram obtidas por meio de busca ativa nos prontuários e contato telefônico direto dos pesquisadores com as pacientes, sendo em seguida confeccionado um banco de dados para posterior análise estatística. Este processo apresentou como objetivo o diagnóstico de PE no decorrer de cada gestação, identificando a idade gestacional ao diagnóstico e a evolução de cada paciente.

3.2.1 Estudo Dopplerfluxométrico das Artérias Uterinas

O exame com Doppler das artérias uterinas foi realizado por dois pesquisadores, simultaneamente na grande maioria dos exames, nos intervalos gestacionais referentes a 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas. Utilizou-se o aparelho de ultrassom com Doppler colorido *SONOACE 8800® – Medison Co, Ltd*, com sonda linear de 7,5 mHz. As artérias uterinas direita e esquerda foram identificadas pelo Doppler colorido no corte longitudinal lateral ao útero e ondas de velocidade de fluxo (OVF) foram obtidas com a paciente em decúbito dorsal e cabeceira levemente elevada em ambos os intervalos do estudo. Foram insonadas sempre as duas artérias uterinas em seu terço proximal e Doppler pulsátil foi utilizado para obter três OVF consecutivas. A seguir, o IP foi medido e avaliou-se a morfologia da OVF à procura da presença da incisura protodiastólica. Este processo foi repetido com a artéria uterina contralateral para cálculo do IP médio dos dois vasos.

A avaliação da presença de incisura protodiastólica foi realizada em ambos os intervalos do estudo. Porém, considerando que nas gestações de evolução normal as incisuras protodiastólicas desaparecem até a vigésima sexta semana de gestação (Fleischer et al., 1986; de Aguiar et al., 2001), foi considerado como exame alterado a persistência da incisura bilateral no segundo intervalo do estudo. A ausência bilateral da incisura no segundo momento de avaliação dopplerfluxométrica foi considerada como exame normal, conforme definido na literatura (Fleischer et al., 1986).

3.2.2 Critérios Diagnósticos para Pré-eclâmpsia

O diagnóstico de PE foi realizado de acordo com os critérios definidos pelo NHBPEPWG (2000). Segundo essa classificação, a PE é definida como elevação da pressão arterial após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos $\geq 140 \times 90$ mmHg em duas medidas com intervalo de quatro a seis horas), acompanhada pela presença de proteinúria (1+ ou mais na medida de proteinúria de fita ou proteinúria 24 horas $> 0,3$ g/24 horas). A sobreposição de PE em pacientes com HAC foi considerada quando um dos seguintes fatos estava presente:

- Elevações intensas da pressão arterial ($> 160 \times 110$ mmHg);
- Proteinúria maciça (mais de 2,0 gramas em 24 horas);
- Os níveis pressóricos aumentavam significativamente após período de bom controle;
- A creatinina sérica atingia valores superiores a 1,2 mg/dL.

3.3 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo COEP da UFMG sob o número 00914112300005149 (anexo 2), sendo respeitados todos os princípios de pesquisa em humanos. Todas as pacientes acompanhadas participaram voluntariamente e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo COEP, esclarecendo, entre outros, sobre os objetivos, a segurança, o tipo de exame proposto e a ausência de vantagens ou prejuízos para seu acompanhamento pré-natal habitual (Anexo 1).

3.4 Análise Estatística

Todas as variáveis categóricas foram avaliadas de acordo com a sua frequência absoluta e relativa (porcentagem). O teste para normalidade de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para se verificar a normalidade de todas as variáveis quantitativas. Para a análise descritiva de variáveis com distribuição normal, os resultados foram expressos na forma de média \pm desvio padrão. Quando a variável apresentou distribuição não normal, os resultados foram expressos na forma de mediana \pm intervalo interquartil (Q3-Q1).

O grupo de pacientes acometidas pela PE foi comparado ao grupo de pacientes que não desenvolveram a doença e, dentro dos casos de PE, o grupo que desenvolveu a forma precoce foi comparado ao grupo que desenvolveu a forma tardia. Para as variáveis categóricas, utilizou-se o Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico quando 20% das caselas da tabela de contingência apresentaram valor esperado entre 1 e 5 e 80% valor esperado maior do que 5. Quando mais de 20% das caselas apresentaram valor esperado entre 1 e 5, utilizou-se o Teste Qui-quadrado de Pearson exato. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o Teste t de *Student* quando as mesmas apresentaram distribuição normal e o Teste *Mann Whitney* para as variáveis de distribuição não normal. Os valores de IP médio foram descritos através do *Box-plot*.

Nas comparações das variáveis entre os dois momentos de avaliação (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação) para cada grupo (PE e não PE, PE precoce e PE tardia), utilizou-se o Teste t Pareado para as variáveis quantitativas de distribuição normal e o Teste *Wilcoxon* para as variáveis quantitativas de distribuição não normal. Já para as comparações das diferenças das variáveis nos dois momentos de avaliação entre os grupos (PE e não PE, PE precoce e PE tardia), foram utilizados o Teste t de *Student* para variáveis de distribuição normal e o Teste *Mann Whitney* para as variáveis de distribuição não normal. O nível de significância utilizado foi de 0,05 e nível de confiança de 0,95.

Na avaliação da incisura protodiastólica como método de predição da PE entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foram utilizados cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Para a avaliação do IP médio como método preditor de PE entre 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação e entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foram utilizados a análise de Teste Diagnóstico via Curva ROC, cálculos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Na avaliação combinada entre o IP médio da segunda avaliação e presença da incisura protodiastólica foram calculados sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

Para realização da análise estatística utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 13.0.

4. RESULTADOS

4.1 Comparação das variáveis entre os grupos de pacientes acometidas ou não acometidas pela PE, nos dois momentos do estudo

A tabela 5 permite a observação de todos os resultados demográficos, características da gestação e resultados dos exames realizados no primeiro momento de avaliação, isto é, entre 16⁺⁰ e 19⁺⁶ semanas de gestação. Das pacientes que desenvolveram PE, 9,5% eram primigestas. Neste mesmo grupo, a média de idade materna foi de 30 anos, IMC médio de 24,6, idade gestacional média de 16,5 semanas, PAM de 93,8 mmHg e IP médio de 1,31. Na análise do total de pacientes (n=62), para o primeiro momento de avaliação, não houve diferença significativa entre o grupo com posterior desenvolvimento de PE e o grupo de pacientes que se mantiveram normotensas no que diz respeito ao número de gestações, idade materna, cor da pele, IMC, idade gestacional em que os exames foram realizados e PAM. Apenas a variável IP médio mostrou-se significativamente maior no grupo de pacientes acometidas pela doença.

Tabela 5: Comparação das variáveis obtidas na primeira avaliação entre as pacientes não acometidas e acometidas pela doença

Variáveis	Não PE	PE	Valor p
Gestações *			
1	19 (90,5)	2 (9,5)	0,336 ³
≥ 2	31 (75,6)	10 (24,4)	
Cor da pele *			
Faioderma	22 (81,5)	5 (18,5)	1,000 ³
Leucoderma	14 (82,4)	3 (17,6)	
Melanoderma	14 (77,8)	4 (22,2)	
Idade materna **	29,8 ± 6,6	30,0 ± 4,4	0,921 ¹
Pressão arterial média (PAM) **	90,0 ± 8,3	93,8 ± 5,5	0,130 ¹
Índice de pulsatilidade médio **	1,11 ± 0,24	1,31 ± 0,17	0,010 ¹
Índice de massa corporal (IMC) ***	23,2 ± 9,0	24,6 ± 7,9	0,219 ²
Idade gestacional ***	17,5 ± 3,0	16,5 ± 1,0	0,059 ²

* n (%); ** média ± desvio padrão; *** mediana ± intervalo interquartil

¹ Teste t-Student

² Teste Mann-Whitney

³ Teste Qui-quadrado Exato de Pearson

Com relação ao segundo momento de avaliação, compreendido entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação (tabela 6), o grupo de pacientes que desenvolveu PE apresentou média de idade de 25 anos, média de PAM de 91,7 mmHg e média de IP médio de 1,16. Na análise do total de pacientes (n=62), para o segundo momento de avaliação, não houve diferença significativa entre o grupo com posterior desenvolvimento de PE e o grupo de pacientes que se mantiveram normotensas no que diz respeito à idade gestacional em que os exames foram realizados e PAM. A variável IP médio mostrou-se significativamente maior no grupo de pacientes acometidas pela doença. A incisura bilateral das artérias uterinas foi observada em 18 das 62 pacientes avaliadas (29%), sendo presente em 50% dos casos de PE e ausente em 93,2% das pacientes que não desenvolveram a doença. Considerando esses dados, a presença de incisura bilateral protodiastólica verificada no momento da segunda avaliação, ou seja, entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foi capaz de prever o aparecimento das manifestações clínicas de PE com 75% de sensibilidade, 82% de especificidade, VPP de 50% e VPN de 93%.

Tabela 6: Comparação das variáveis obtidas na segunda avaliação entre as pacientes não acometidas e acometidas pela doença

Variáveis	Não PE	PE	Valor p
Idade gestacional ***	26,0 ± 2,0	25,0 ± 1,0	0,508 ²
Pressão arterial média (PAM) ***	83,3 ± 10,0	91,7 ± 16,7	0,064 ²
Índice de pulsatilidade médio **	0,86 ± 0,15	1,16 ± 0,19	< 0,0001 ¹
Incisura bilateral			
Sim *	9 (50,0)	9 (50,0)	< 0,0001 ³
Não *	41 (93,2)	3 (6,8)	

* n (%); ** média ± desvio padrão; *** mediana ± intervalo interquartil

¹ Teste t-Student

² Teste Mann-Whitney

³ Teste Qui-quadrado Exato de Pearson

Quando comparadas as diferenças de idade gestacional, PAM e IP médio entre os dois momentos de avaliação entre os grupos de pacientes com PE e de pacientes que não desenvolveram a doença (tabela 7), não se verificou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 7: Comparação das diferenças encontradas para cada uma das variáveis entre os dois momentos de avaliação, nos grupos de pacientes não acometidas e acometidas pela doença

Variáveis	Não PE *	PE *	Valor p ¹
Diferença da idade gestacional	8,0 ± 1,0	9,0 ± 2,0	0,196
Diferença da pressão arterial média (PAM)	- 6,7 ± 10,0	-6,7 ± 12,5	0,584
Diferença do índice de pulsatilidade médio	- 0,25 ± 0,26	- 0,15 ± 0,22	0,099

Diferença=variável avaliada entre 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas – variável avaliada entre 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação

* Mediana ± intervalo interquartil

¹ Teste Mann-Whitney

A análise da tabela 8 demonstra que, quando comparados os dois intervalos gestacionais estudados, houve significativa redução nos valores de IP médio nos grupos de pacientes acometidas e não acometidas pela doença. O grupo de pacientes que se mantiveram normotensas apresentou diminuição nos valores de PAM. Para o grupo de pacientes com PE, não houve diferença significativa nos valores de PAM nos dois intervalos avaliados.

Tabela 8: Comparação das variáveis clínicas entre os dois intervalos de tempo estudados

Variáveis	PE			Não PE		
	1ª Avaliação ^A	2ª Avaliação ^B	Valor-p	1ª Avaliação ^A	2ª Avaliação ^B	Valor-p
IP médio *	1,31 ± 0,17	1,16 ± 0,19	0,009 ²	1,11 ± 0,24	0,86 ± 0,15	< 0,0001 ²
PAM **	93,3 ± 5,8	91,7 ± 16,7	0,067 ¹	90,8 ± 13,3	83,3 ± 10,00	< 0,0001 ¹

* média ± desvio padrão; ** mediana ± intervalo interquartil

PAM: pressão arterial média; IP médio: índice de pulsatilidade médio

¹ Teste *Wilcoxon*

² Teste *t-Student* Pareado

^A 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas

^B 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas

A figura 4 apresenta um gráfico com o comportamento do IP médio realizado nos dois momentos de avaliação (16⁺⁰ a 19⁺⁶ e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação), entre os dois grupos de gestantes (acometidas e não acometidas pela PE). Em ambos os grupos de pacientes, a média do IP médio foi maior no período entre 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação.

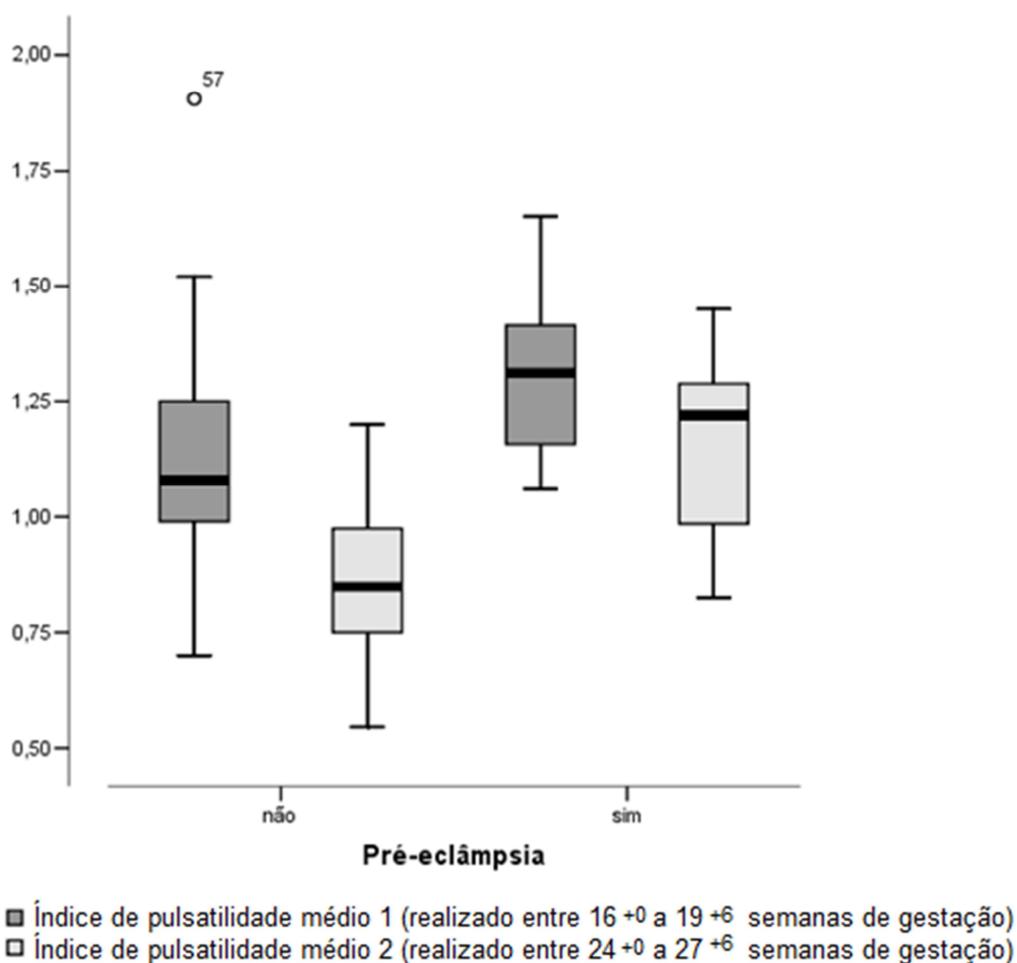


Figura 4: Gráfico com o comportamento do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas nos dois períodos de avaliação, entre os grupos de gestantes normotensas e com desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

4.2 Comparação das variáveis entre os grupos de pacientes acometidas pelas formas precoce e tardia da PE, nos dois momentos do estudo

No intervalo de 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação, para as variáveis número de gestações, idade materna, IMC, idade gestacional no momento de realização dos exames, PAM e IP médio não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de PE precoce e PE tardia (tabela 9). O mesmo foi observado durante a avaliação das variáveis no segundo intervalo gestacional analisado (24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação) (tabela 10).

Tabela 9: Comparação das variáveis da primeira avaliação em relação à PE precoce e PE tardia

Variáveis	PE Precoce	PE Tardia	Valor p
Gestações *			
1	0 (0,0)	2 (100,0)	0,576 ³
2	2 (66,7)	1 (33,3)	
≥3	3 (42,9)	4 (57,1)	
Idade materna **	32,0 ± 5,8	28,6 ± 2,8	0,197 ¹
Índice de massa corporal (IMC) ***	26,0 ± 16,5	23,0 ± 7,0	0,193 ²
Idade gestacional ***	16,0 ± 1,0	17,0 ± 1,0	0,185 ²
Pressão arterial média (PAM) **	93,3 ± 8,5	94,3 ± 2,5	0,819 ¹
Índice de pulsatilidade médio **	1,30 ± 0,23	1,31 ± 0,14	0,928 ¹

* n (%); ** média ± desvio padrão; *** mediana ± intervalo interquartil

¹ Teste t-Student

² Teste Mann-Whitney

³ Teste Qui-quadrado Exato de Pearson

Tabela 10: Comparação das variáveis da segunda avaliação em relação à PE precoce e tardia

Variáveis	PE Precoce	PE Tardia	Valor p
Idade gestacional ***	25,0 ± 1,0	25,0 ± 2,0	0,332 ²
Pressão arterial média (PAM) **	90,7 ± 8,3	88,6 ± 8,6	0,682 ¹
Índice de pulsatilidade médio **	1,18 ± 0,15	1,15 ± 0,23	0,819 ¹
Incisura bilateral *			
Sim	4 (44,4)	5 (55,6)	1,0 ³
Não	1 (33,3)	2 (66,7)	

* n (%); ** média ± desvio padrão; *** mediana ± intervalo interquartil

¹ Teste t-Student

² Teste Mann-Whitney

³ Teste Qui-quadrado Exato de Pearson

Para o grupo de pacientes acometidas pela variedade precoce da doença, a comparação dos valores de PAM e IP médio obtidos no primeiro momento (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação) com aquelas obtidas no segundo momento de avaliação (24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação) não mostrou significância estatística (tabela 11).

Tabela 11: Comparação das variáveis entre os dois momentos de avaliação para o grupo PE precoce

Variáveis	1ª Avaliação ^A	2ª Avaliação ^B	Valor p
Pressão arterial média (PAM) *	93,3 ± 8,5	90,7 ± 8,3	0,456 ¹
Índice de pulsatilidade médio *	1,30 ± 0,23	1,18 ± 0,15	0,193 ¹

* média ± desvio padrão

¹ Teste t-Student Pareado

^A 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas

^B 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas

Em relação à PE tardia, a comparação das variáveis entre os dois momentos do estudo (16⁺⁰ a 19⁺⁶ e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação) mostrou-se significativa apenas para a variável IP médio (tabela 12).

Tabela 12: Comparação das variáveis entre os dois momentos de avaliação para o grupo PE tardia

Variáveis	1ª Avaliação ^A	2ª Avaliação ^B	Valor p
Pressão arterial média (PAM) *	94,3 ± 2,5	88,6 ± 8,6	0,127 ¹
Índice de pulsatilidade médio *	1,31 ± 0,14	1,15 ± 0,23	0,037 ¹

* média ± desvio padrão

¹ Teste t-Student Pareado

^A 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas

^B 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas

4.3 Curvas ROC: Avaliação do IP médio de artérias uterinas como método de predição da PE

A curva ROC construída a partir dos dados obtidos no primeiro momento de avaliação das pacientes (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação) apresenta uma área de 0,767, com intervalo de confiança de 95% de 0,643 a 0,890 e valor p de 0,004 (figura 5, tabela 14). De acordo com as definições estatísticas (tabela 13), o resultado da área sob a curva ROC (AUC) revela que o IP

médio realizado no primeiro momento do estudo pode ser classificado como método regular de diagnóstico de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,7 a 0,8.

Tabela 13: Valores para interpretação da área sob a curva ROC na eficiência estatística

Área (AUC)	Qualidade do diagnóstico
0,9 a 1,0	Excelente
0,8 a 0,9	Bom
0,7 a 0,8	Regular
0,6 a 0,7	Ruim
0,5 a 0,6	Insignificante

Fonte: (Martinez et al., 2003)

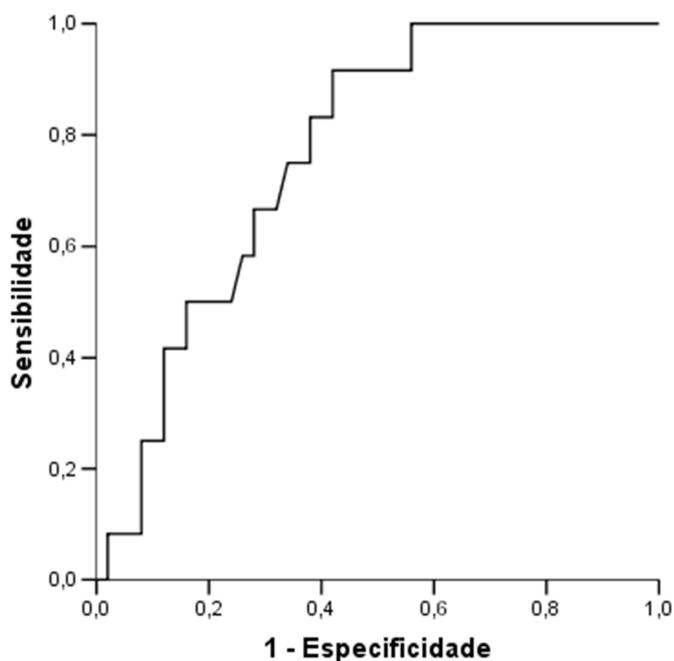


Figura 5: Gráfico com a Curva ROC dos valores de IP médio obtidos no primeiro momento de avaliação.

Tabela 14: Dados Curva ROC do primeiro momento de avaliação

AUC	IC95% AUC	Valor p
0,767	0,643 - 0,890	0,004

AUC - Área sob a Curva ROC

IC - Intervalo de Confiança

A determinação dos valores de IP médio obtidos no primeiro momento de avaliação considerados como pontos de corte para a predição de PE foi realizada a partir de cinco

critérios: alta especificidade; alta sensibilidade; alto VPP; alto VPN; e alta sensibilidade e alta especificidade (tabela 15). Para este último critério, foram encontrados dois pontos de corte. O ponto de corte que apresentou melhor resultado no critério de alta especificidade (98%) foi 1,59; nos critérios de alta sensibilidade (91,7%) e alto VPN (96,7%), 1,12; no critério de alto VPP, nenhum ponto foi encontrado; e no critério de alta sensibilidade (91,7% e 83,3%) e especificidade (58% e 62%), foram encontrados, respectivamente, os pontos de corte de 1,12 e 1,14.

Tabela 15: Pontos de corte do IP médio obtidos através da Curva ROC, no primeiro momento de avaliação

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Critério
≥1,59	0,083	0,980	0,499	0,817	Alta especificidade
≥1,12	0,917	0,580	0,344	0,967	Alta sensibilidade
Nenhum	-	-	-	-	Alto VPP
≥1,12	0,917	0,580	0,344	0,967	Alto VPN
≥1,12	0,917	0,580	0,344	0,967	Alta sensibilidade e alta especificidade
≥1,14	0,833	0,620	0,345	0,939	Alta sensibilidade e alta especificidade

VPP: Valor preditivo positivo

VPN: Valor preditivo negativo

Em relação aos dados obtidos no segundo momento de avaliação (24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação), a curva ROC apresenta uma área de 0,890, com intervalo de confiança 95% de 0,788 a 0,992 e valor p menor que 0,0001 (figura 6, tabela 16). De acordo com a tabela 14, o resultado da área sob a curva ROC (AUC) revela que o IP médio realizado no segundo momento do estudo pode ser classificado como bom método preditor de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,8 a 0,9.

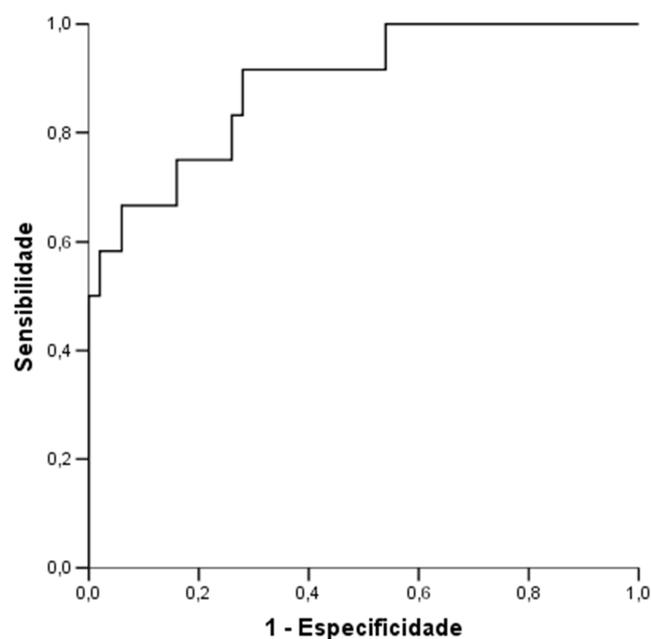


Figura 6: Gráfico com a Curva ROC dos valores de IP médio obtidos no segundo momento de avaliação.

Tabela 16: Dados Curva ROC do segundo momento de avaliação

AUC	IC95% AUC	Valor p
0,890	0,788 - 0,992	< 0,0001

AUC - Área sob a Curva ROC
 IC - Intervalo de Confiança

A determinação dos valores de IP médio obtidos no segundo momento de avaliação considerados como pontos de corte para a predição de PE foi também realizada a partir de cinco critérios: alta especificidade; alta sensibilidade; alto VPP; alto VPN; e alta sensibilidade e alta especificidade (tabela 17). Para este último critério, foram encontrados dois pontos de corte. O ponto de corte que apresentou melhor resultado nos critérios de alta especificidade (98%) e alto VPP (87,5%) foi 1,17; nos critérios de alta sensibilidade (91,7%), e alto VPN (97,3%), 0,95; e no critério de alta sensibilidade (91,7% para os dois pontos) e especificidade (70% e 72%), foram encontrados, respectivamente, os pontos de corte de 0,93 e 0,95.

Tabela 17: Pontos de corte do IP médio obtidos através da Curva ROC no segundo momento de avaliação

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Critério
$\geq 1,17$	0,583	0,980	0,875	0,907	Alta especificidade
$\geq 0,95$	0,917	0,720	0,440	0,973	Alta sensibilidade
$\geq 1,17$	0,583	0,980	0,875	0,907	Alto VPP
$\geq 0,95$	0,917	0,720	0,440	0,973	Alto VPN
$\geq 0,95$	0,917	0,720	0,440	0,973	Alta sensibilidade e alta especificidade
$\geq 0,93$	0,917	0,700	0,423	0,972	Alta sensibilidade e alta especificidade

VPP: Valor preditivo positivo

VPN: Valor preditivo negativo

4.4 Utilização da associação IP médio e incisura protodiastólica como métodos preditores de PE entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação

Considerando o ponto de corte de IP médio realizado entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação que se mostrou mais sensível ($\geq 0,95$), a utilização da associação IP médio e incisura protodiastólica como métodos preditores de PE demonstrou sensibilidade reduzida quando comparada ao uso isolado do IP médio.

Tabela 18: Análise da predição da pré-eclâmpsia com a associação dos exames

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Incisura protodiastólica bilateral presente e IP médio* $\geq 0,95$	0,889	0,667	0,727	0,857

* Índice de pulsatilidade médio realizado entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação

5. DISCUSSÃO

5.1 Da pré-eclâmpsia

A PE é uma das condições mais intrigantes e desafiadoras da ciência médica. Apesar de intensas pesquisas e do rápido avanço do conhecimento, sua etiologia ainda não está completamente esclarecida. Além disto, o fato de ser uma doença exclusiva da gestação humana limita o desenvolvimento de modelos animais. Atualmente a busca de um entendimento fisiopatológico sinaliza um caminho para o rastreamento, predição e acompanhamento mais efetivo e precoce da doença, minimizando ou mesmo retardando seu agravamento. Apesar da etiologia da PE ainda não estar definitivamente estabelecida, as múltiplas evidências associam a doença à invasão trofoblástica deficiente das artérias espiraladas maternas (Bahado-Singh and Jodicke, 2010).

Enquanto não existem medidas terapêuticas efetivas para a prevenção da PE, recomenda-se que o risco de uma mulher desenvolver a doença deve ser avaliado, de forma a permitir a determinação de um plano adequado de atendimento pré-natal (GDG, 2008). Desta forma, a assistência pré-natal precoce e efetiva poderia evitar a maioria dos óbitos decorrentes da PE (Brandao et al., 2012; Huppertz, 2008).

5.2 Dos objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade do Doppler das artérias uterinas em predizer a ocorrência de PE em uma população de gestantes de risco para esta doença.

O Doppler das artérias uterinas tem sido bastante investigado como um marcador que reflete o desenvolvimento ou perfusão do leito vascular placentário (Bahado-Singh and Jodicke, 2010;

de Aguiar et al., 2001; Gomez et al., 2006; Llurba et al., 2009; Onwudiwe et al., 2008). O uso do Doppler de artérias uterinas em vários momentos da gestação pode representar uma grande oportunidade para detecção precoce da PE (Lovgren et al., 2010). Até o presente, não existem intervenções profiláticas que possam reduzir substancialmente o risco da doença (Onwudiwe et al., 2008). Portanto, a possibilidade de estratificação da assistência pré-natal é provavelmente o maior benefício do rastreamento com Doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação (Kurdi et al., 1998).

5.3 Da amostra

Neste estudo, acompanhou-se prospectivamente um grupo de gestantes de risco para a PE, em momentos que correspondem ao processo de invasão trofoblástica. A seleção de um grupo de pacientes de risco para o desenvolvimento de PE foi realizada considerando que este seria o grupo que mais se beneficiaria do exame proposto. Algumas gestantes apresentaram condições associadas à disfunção endotelial prévias à gestação, como HAC e DM, enquanto algumas apresentaram fatores de risco não relacionados à injúria ou disfunção endotelial, como história prévia ou familiar de PE. Por um ponto de vista, foi criado um grupo heterogêneo, mas com um risco similar de desenvolver PE. Na atualidade, este critério de seleção reflete a real demanda obstétrica dos nossos serviços de pré-natal de alto risco.

5.4 Dos métodos

Os resultados deste estudo demonstram a possibilidade de acesso à circulação uteroplacentária pelo ultrassom transabdominal nos dois períodos de avaliação (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação; 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas de gestação). Utilizando o mapeamento colorido, foi possível visualizar ambas as artérias uterinas e obter ondas satisfatórias em todas as pacientes examinadas.

Alguns grupos que avaliaram os métodos de predição de PE, entre eles Poon et al (2009a) e Martin et al (2001), avaliaram o Doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional, no mesmo momento utilizado para avaliação da translucência nucal. Os

resultados de Poon et al (2009a) revelaram valores maiores de IP das artérias uterinas nas pacientes que desenvolveram PE precoce e tardia, quando comparados ao grupo de pacientes que não desenvolveu a doença. No estudo de Martin et al (2001), o valor de IP médio superior ou igual a 2,35 apresentou sensibilidade de 27% para predição de PE e de 60% para predição dos casos nos quais foi necessário interromper a gestação antes de 32 semanas em consequência de complicações secundárias ao desenvolvimento desta doença.

Neste estudo, o primeiro período gestacional utilizado para realização do Doppler de artérias uterinas foi assim definido com base no momento mais provável de admissão das gestantes no serviço de pré-natal de alto risco no sistema público de saúde em nosso país. Para a definição do segundo período gestacional de avaliação dopplerfluxométrica das artérias uterinas, foram consideradas a fisiopatologia da doença em questão, isto é, o provável momento de conclusão do processo de invasão trofoblástica das artérias espiraladas, assim como a avaliação de dados já apresentados na literatura de estudos que utilizaram avaliação do Doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação (Onwudiwe et al., 2008; Plasencia et al., 2008).

5.5 Dos resultados

Nossos dados demonstram que a presença de incisura bilateral protodiastólica no momento da segunda avaliação, ou seja, entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, foi capaz de predizer o diagnóstico de PE com 75% de sensibilidade, 82% de especificidade, VPP de 50% e VPN de 93%. A presença da incisura bilateral no segundo intervalo do estudo sugere, portanto, um risco aumentado para o desenvolvimento de PE. Estes dados são corroborados pelos encontrados por Espinoza et al (2010) que, após avaliação dopplerfluxométrica realizada entre 23 e 25 semanas de gestação, concluíram que a incisura protodiastólica representa um fator de risco independente para o desenvolvimento da doença.

Ao contrário, os dados deste estudo sugerem também que entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, a ausência da incisura protodiastólica de artérias uterinas confere às pacientes 93% de probabilidade do não desenvolvimento de PE ao longo de suas gestações. Comparativamente, Aguiar et al (2001) concluíram, após avaliar a associação entre a presença da incisura protodiastólica nas artérias uterinas maternas e as alterações histopatológicas dos

vasos útero-placentários, que a adequada invasão trofoblástica do leito placentário, revelada por histologia típica de alterações fisiológicas, resulta na ausência de incisura protodiastólica bilateral das artérias uterinas maternas. Estes dados corroboram os mecanismos fisiopatológicos da doença, ou seja, o possível papel da invasão trofoblástica inadequada no desenvolvimento da PE.

Com relação à perfusão das artérias uterinas, a análise dos dados obtidos no primeiro período do estudo (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação) demonstra que maiores valores de IP médio foram encontrados nas pacientes que desenvolveram PE (média 1,31) quando comparados aos valores encontrados nas pacientes que não desenvolveram a doença (média 1,11; $p < 0,05$). Desta forma, as pacientes que apresentaram maiores índices de pulsatilidade médio das artérias uterinas apresentaram maior incidência de PE no decorrer da gestação. Estes resultados foram similares aos previamente reportados por Llurba et al. (2009) e Onwudiwe et al. (2008). O estudo de Llurba et al. (2009) realizou avaliações dopplerfluxométricas no período de 19 a 22 semanas de gestação. Estes autores observaram que o IP médio de artérias uterinas foi capaz de identificar 70,6% das gestações que subsequentemente desenvolveram PE precoce e 23,5% daquelas que desenvolveram PE tardia. Onwudiwe et al. (2008) avaliaram gestantes no período de 22 a 24 semanas e observaram valores de IP médio significativamente maiores nas pacientes que desenvolveram PE e hipertensão gestacional quando comparado ao grupo que não desenvolveu a doença.

De acordo com as definições estatísticas (tabela 13), o resultado da área sob a curva ROC (AUC 0,767) revela que o IP médio realizado no primeiro momento do estudo pode ser classificado como método regular de diagnóstico de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,7 a 0,8. Entretanto, neste mesmo período de avaliação, não foi encontrado um valor de IP médio que apresentasse alto valor preditivo positivo. O valor de IP médio superior ou igual a 1,12 foi coincidente para três dos cinco critérios avaliados na curva ROC: alta sensibilidade, alto VPN e alta sensibilidade e especificidade. Este dado sugere que as pacientes portadoras de fatores de risco para PE, avaliadas no período de 16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas de gestação e que apresentem valores de IP médio superiores ou iguais a 1,12, necessitam acompanhamento pré-natal mais frequente para adequada vigilância dos níveis pressóricos e possível diagnóstico precoce desta doença.

No segundo período do estudo (24^{+0} a 27^{+6} semanas de gestação), os valores de IP médio identificados foram maiores no grupo de pacientes acometidas pela PE (média 1,16) quando comparado aos encontrados no grupo de pacientes sadias (média 0,86; $p < 0,0001$). De forma semelhante, Plasencia et al. (2008) avaliaram o Doppler de artérias uterinas como método preditor de PE em dois períodos gestacionais (11^{+0} a 13^{+6} semanas e 21^{+0} a 24^{+6} semanas) e encontraram médias do logaritmo do IP significativamente maiores no grupo de pacientes que desenvolveram PE, quando comparado ao grupo de pacientes não acometidas pela doença.

Em relação aos dados obtidos no segundo momento de avaliação (24^{+0} a 27^{+6} semanas de gestação), o resultado da área sob a curva ROC (AUC 0,890) revela que o IP médio realizado no segundo momento do estudo pode ser classificado como bom método preditor de PE, pois a área se encontra no intervalo de 0,8 a 0,9. Comparativamente, Espinoza et al (2010), ao avaliar gestações no período de 23 a 25 semanas, demonstraram que a presença do IP médio de artérias uterinas superior ao percentil 95 e/ou a presença da incisura bilateral representou AUC de 0,619 para predição de PE e AUC de 0,821 para predição da variedade precoce da doença. No segundo intervalo do estudo, nota-se um valor de IP médio (maior ou igual a 0,95) coincidente para os mesmos três critérios observados no primeiro momento de avaliação: alta sensibilidade, alto VPN e alta sensibilidade e especificidade. Por conseguinte, os dados sugerem que as pacientes portadoras de fatores de risco para PE avaliadas no período gestacional de 24^{+0} a 27^{+6} semanas que apresentarem IP médio superior a 0,95 merecem vigilância adequada e atenção especial no que concerne ao diagnóstico precoce da doença.

Entre 24^{+0} a 27^{+6} semanas de gestação, para valores de IP médio superiores ou iguais a 0,95, observamos maior sensibilidade para predição do desenvolvimento de PE com o uso isolado do IP médio, se comparado à sensibilidade encontrada para a associação IP médio e incisura protodiastólica (88,9%), o que poderia ser explicado pelo número pequeno de pacientes com persistência da incisura ($n=18$).

Ao realizarmos a estratificação das pacientes que desenvolveram PE nos subgrupos de PE precoce e PE tardia, não encontramos diferenças significativas para as variáveis IP médio e incisura protodiastólica em relação à predição desta doença. Neste estudo, estas variáveis não foram capazes de predizer o desenvolvimento da variedade precoce ou tardia da doença, o que pode ser justificado pelo número reduzido de gestações avaliadas. Quando uma amostra

maior foi avaliada (3347 gestantes), Onwudiwe et al (2008) demonstraram que o IP médio das artérias uterinas apresentou uma contribuição independente e significativa na predição da PE e observaram taxas estimadas de detecção de PE precoce e tardia de 100% e 56,4%, respectivamente. De forma contrária aos nossos dados, a avaliação da persistência da incisura protodiastólica em 4190 gestações únicas, foi considerada por Espinoza et al. (2010) como variável independente para o desenvolvimento não somente de PE, como também da forma precoce da doença.

Considerando a população estudada e os intervalos utilizados para realização dos exames, os resultados sugerem que a medida do IP médio das artérias uterinas, assim como a avaliação da persistência da incisura bilateral nestes mesmos vasos, representam métodos de rastreamento e predição de PE em um grupo de pacientes portadoras de fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Nossos resultados demonstram que a identificação precoce do comprometimento do IP médio de artérias uterinas e da persistência da incisura bilateral está associada ao pior prognóstico da pressão arterial sistêmica durante a gestação e corroboram clinicamente a importância da placentação inadequada no desenvolvimento da PE.

Portanto, o presente estudo contribui para demonstrar que a avaliação da circulação uteroplacentária em pacientes portadoras de fatores de risco para PE, com início ainda na primeira metade da gestação, pode possibilitar uma assistência pré-natal diferenciada associada a intervenções oportunas, com repercussões importantes nas estatísticas de morbimortalidade materna e fetal decorrentes desta doença.

6. CONCLUSÃO

O Doppler de artérias uterinas representa um método útil, não invasivo, que permite o acesso precoce e indireto das modificações induzidas pela gravidez na circulação uteroplacentária. Comparadas às gestações com resultados normais, as gestações complicadas pela PE mostraram uma prevalência significativamente maior de incisura bilateral e medidas de IP médio maiores em cada um dos intervalos estudados. Portanto, para uma população portadora de fatores de risco para o desenvolvimento de PE, a persistência da incisura bilateral entre 24⁺⁰ e 27⁺⁶ semanas de gestação, assim como a observação de valores de IP médio superiores aos pontos de corte evidenciados pelas curvas ROC de ambos os intervalos do estudo (16⁺⁰ a 19⁺⁶ semanas e 24⁺⁰ a 27⁺⁶ semanas), apresentam boa capacidade de predição desta disfunção hipertensiva no decorrer destas gestações.

REFERÊNCIAS

- ACOG (2002). ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *In: Obstetrics and gynecology* 99, 159-167.
- BAHADO-SINGH, R.O., and JODICKE, C. (2010). Uterine artery Doppler in first-trimester pregnancy screening. *In: Clinical obstetrics and gynecology* 53, 879-887.
- BERTHOLD, H. (2008). Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *In: Hypertension* 51, 970-975.
- BRANDAO, A.H., PEREIRA, L.M., GONCALVES, A.C., REIS, Z.S., LEITE, H.V., and CABRAL, A.C. (2012). Comparative Study of Endothelial Function and Uterine Artery Doppler Velocimetry between Pregnant Women with or without Preeclampsia Development. *In: Journal of pregnancy* 2012, 909315.
- BUJOLD, E., CHAIWORAPONGSA, T., ROMERO, R., GERVASI, M.T., ESPINOZA, J., GONCALVES, L.F., BERMAN, S., YOON, B.H., and KIM, Y.M. (2003). Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia. *In: The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 14, 305-312.
- CABRAL, A.C.V., LÁZARO, J.F., and VITRAL, Z.N.R. (2002). Concentração sérica materna da proteína C reativa em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia. *In: RBGO* 24, 9-13.
- CAMPBELL, S. (2005). First-trimester screening for pre-eclampsia. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 26, 487-489.
- CAMPBELL, S., DIAZ-RECASENS, J., GRIFFIN, D.R., COHEN-OVERBEEK, T.E., PEARCE, J.M., WILLSON, K., and TEAGUE, M.J. (1983). New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *In: Lancet* 1, 675-677.
- CHAN, F.Y., PUN, T.C., LAM, C., KHOO, J., LEE, C.P., and LAM, Y.H. (1995). Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry--which criterion performs best? *In: Obstetrics and gynecology* 85, 596-602.
- CUDIHY, D., and LEE, R.V. (2009). The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *In: Journal of Obstetrics and Gynaecology* 29, 576-582.
- DAVISON, J.M., HOMUTH, V., JEYABALAN, A., CONRAD, K.P., KARUMANCHI, S.A., QUAGGIN, S., DECHEND, R., and LUFT, F.C. (2004). New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *In: Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 15, 2440-2448.
- DE AGUIAR, R.A.L.P., CABRAL, A.C.V., and LANA, A.M.A. (2001). Associação entre a incisura diastólica das artérias uterinas e a histologia do leito placentário em grávidas com pré-eclâmpsia. *In: RBGO* 23, 431-438.
- DEKKER, G.A., DE VRIES, J.I., DOELITZSCH, P.M., HUIJGENS, P.C., VON BLOMBERG, B.M., JAKOBS, C., and VAN GEIJN, H.P. (1995). Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 173, 1042-1048.

- ESPINOZA, J., KUSANOVIC, J.P., BAHADO-SINGH, R., GERVASI, M.T., ROMERO, R., LEE, W., VAISBUCH, E., MAZAKI-TOVI, S., MITTAL, P., GOTTSCH, F., *et al.* (2010). Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *In: Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 29, 1103-1115.
- ESPINOZA, J., ROMERO, R., NIEN, J.K., GOMEZ, R., KUSANOVIC, J.P., GONCALVES, L.F., MEDINA, L., EDWIN, S., HASSAN, S., CARSTENS, M., *et al.* (2007). Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 196, 326 e321-313.
- FARRELL, T., CHIEN, P.F., and MIRES, G.J. (1998). The reliability of the detection of an early diastolic notch with uterine artery Doppler velocimetry. *In: British journal of obstetrics and gynaecology* 105, 1308-1311.
- FISHER, S.J. (2004). The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *In: Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2, 53.
- FLEISCHER, A., SCHULMAN, H., FARMAKIDES, G., BRACERO, L., GRUNFELD, L., ROCHELSON, B., and KOENIGSBERG, M. (1986). Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 154, 806-813.
- FRIEDMAN, S.A., TAYLOR, R.N., and ROBERTS, J.M. (1991). Pathophysiology of preeclampsia. *In: Clinics in perinatology* 18, 661-682.
- GDG (2008). The Guideline Development Group. *In.*
- GILES, W.B., TRUDINGER, B.J., and BAIRD, P.J. (1985). Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *In: British journal of obstetrics and gynaecology* 92, 31-38.
- GOMEZ, O., FIGUERAS, F., FERNANDEZ, S., BENNASAR, M., MARTINEZ, J.M., PUERTO, B., and GRATACOS, E. (2008). Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32, 128-132.
- GOMEZ, O., FIGUERAS, F., MARTINEZ, J.M., DEL RIO, M., PALACIO, M., EIXARCH, E., PUERTO, B., COLL, O., CARARACH, V., and VANRELL, J.A. (2006). Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 28, 802-808.
- HAFNER, E., SCHUCHTER, K., METZENBAUER, M., and PHILIPP, K. (2000). Uterine artery Doppler perfusion in the first and second pregnancies. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16, 625-629.
- HARRINGTON, K., COOPER, D., LEES, C., HECHER, K., and CAMPBELL, S. (1996). Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 7, 182-188.
- HUPPERTZ, B. (2008). Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *In: Hypertension* 51, 970-975.
- JIM, B., SHARMA, S., KEBEDE, T., and ACHARYA, A. (2010). Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *In: Cardiology in review* 18, 178-189.
- KRAUSS, T., PAUER, H.U., and AUGUSTIN, H.G. (2004). Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *In: Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 23, 101-111.

- KURDI, W., CAMPBELL, S., AQUILINA, J., ENGLAND, P., and HARRINGTON, K. (1998). The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 12, 339-345.
- LEVINE, R.J., LAM, C., QIAN, C., YU, K.F., MAYNARD, S.E., SACHS, B.P., SIBAI, B.M., EPSTEIN, F.H., ROMERO, R., THADHANI, R., *et al.* (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *In: The New England journal of medicine* 355, 992-1005.
- LEVINE, R.J., and LINDHEIMER, M.D. (2009). First-trimester prediction of early preeclampsia: a possibility at last! *In: Hypertension* 53, 747-748.
- LLURBA, E., CARRERAS, E., GRATACOS, E., JUAN, M., ASTOR, J., VIVES, A., HERMOSILLA, E., CALERO, I., MILLAN, P., GARCIA-VALDECASAS, B., *et al.* (2009). Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *In: Obstetrics and gynecology international* 2009, 275613.
- LOVGREN, T.R., DUGOFF, L., and GALAN, H.L. (2010). Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. *In: Clinical obstetrics and gynecology* 53, 888-898.
- MARTIN, A.M., BINDRA, R., CURCIO, P., CICERO, S., and NICOLAIDES, K.H. (2001). Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 18, 583-586.
- MARTINEZ, E.Z., LOZADA-NETO, F., and FERREIRA, B.B. (2003). A curva ROC para testes diagnósticos. *In: Cadernos Saúde Coletiva* 11, 7-31.
- MO, L.Y., BASCOM, P.A., RITCHIE, K., and MCCOWAN, L.M. (1988). A transmission line modelling approach to the interpretation of uterine Doppler waveforms. *In: Ultrasound in medicine & biology* 14, 365-376.
- MOORE SIMAS, T.A., CRAWFORD, S.L., SOLITRO, M.J., FROST, S.C., MEYER, B.A., and MAYNARD, S.E. (2007). Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 197, 244 e241-248.
- MYATT, L., and WEBSTER, R.P. (2008). Is vascular biology in preeclampsia better? *In: Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7, 375-384.
- NCCWCH (2008). *Antenatal Care: Routine care for the healthy pregnant woman* (London, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health).
- NESS, R.B., and ROBERTS, J.M. (1996). Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 175, 1365-1370.
- NHBPEPWG (2000). Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 183, S1-S22.
- NORWITZ, E.R. (2010). Prediction of preeclampsia. *In: wwwuptodate.com*.
- OCHI, H., MATSUBARA, K., KUSANAGI, Y., TANIGUCHI, H., and ITO, M. (1998). Significance of a diastolic notch in the uterine artery flow velocity waveform induced by uterine embolisation in the pregnant ewe. *In: British journal of obstetrics and gynaecology* 105, 1118-1121.
- OCHI, H., SUGINAMI, H., MATSUBARA, K., TANIGUCHI, H., YANO, J., and MATSUURA, S. (1995). Micro-bead embolization of uterine spiral arteries and changes in uterine arterial flow velocity waveforms in the pregnant ewe. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 6, 272-276.

- ODIBO, A., ZHONG, Y., GOETZINGER, K., ODIBO, L., BICK, J., BOWER, C., and NELSON, DM. (2011). First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *In: Placenta* 1-5.
- ONWUDIWE, N., YU, C.K., POON, L.C., SPILIOPOULOS, I., and NICOLAIDES, K.H. (2008). Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32, 877-883.
- PAPAGEORGHIU, A.T., YU, C.K., BINDRA, R., PANDIS, G., and NICOLAIDES, K.H. (2001). Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 18, 441-449.
- PAPAGEORGHIU, A.T., YU, C.K., ERASMUS, I.E., CUCKLE, H.S., and NICOLAIDES, K.H. (2005). Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *In: BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 112, 703-709.
- PARK, Y.W., CHO, J.S., KIM, H.S., KIM, J.S., and SONG, C.H. (1996). The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of the uterine artery. *In: Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 15, 47-51.
- PILALIS, A., SOUKA, A.P., ANTSAKLIS, P., DASKALAKIS, G., PAPANTONIOU, N., MESOGITIS, S., and ANTSAKLIS, A. (2007). Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 29, 135-140.
- PLASENCIA, W., MAIZ, N., POON, L., YU, C., and NICOLAIDES, K.H. (2008). Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32, 138-146.
- POON, L.C., KAMETAS, N.A., MAIZ, N., AKOLEKAR, R., and NICOLAIDES, K.H. (2009a). First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *In: Hypertension* 53, 812-818.
- POON, L.C., KARAGIANNIS, G., LEAL, A., ROMERO, X.C., and NICOLAIDES, K.H. (2009b). Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 34, 497-502.
- RASMUSSEN, S., and IRGENS, L.M. (2008). History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. *In: Hypertension* 51, 1231-1238.
- REDMAN, C.W., and SARGENT, I.L. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *In: Science (New York, NY)* 308, 1592-1594.
- REIS, Z.S.N., LAGE, E.M., TEIXEIRA, P.G., PORTO, L., GUEDES, L.R., OLIVEIRA, E.C.L., and CABRAL, A.C.V. (2010). Pré-eclâmpsia precocice e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *In: Rev Bras Ginecol Obstet* 32, 584-590.
- ROBERTS, J.M. (1998). Pregnancy related hypertension. *In: In Maternal Fetal Medicine*, C.R.R. R, ed. (Philadelphia, W. B. Saunders), pp. 833-872.
- ROBERTS, J.M., and CATOV, J.M. (2008). Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *In: Hypertension* 51, 989-990.
- ROBERTS, J.M., and GAMMILL, H.S. (2005). Preeclampsia: recent insights. *In: Hypertension* 46, 1243-1249.

- ROBERTS, J.M., and LAIN, K.Y. (2002). Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *In: Placenta* 23, 359-372.
- ROLFO, A., MANY, A., RACANO, A., TAL, R., TAGLIAFERRO, A., IETTA, F., WANG, J., POST, M., and CANIGGIA, I. (2010). Abnormalities in oxygen sensing define early and late onset preeclampsia as distinct pathologies. *In: PloS one* 5, e13288.
- SIBAI, B., DEKKER, G., and KUPFERMINC, M. (2005). Pre-eclampsia. *In: Lancet* 365, 785-799.
- SIBAI, B.M. (2008). Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *In: Hypertension* 52, 805-806.
- TAKATA, M., NAKATSUKA, M., and KUDO, T. (2002). Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women.. *In: The American College of Obstetricians and Gynecologists* 100, 931-939.
- TALBERT, D.G. (1995). Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure mechanisms: a model-based synthesizing approach. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 6, 261-271.
- TEIXEIRA, P.G. (2011). Avaliação do valor preditivo do PLGF e sFIT-1 e do doppler das artérias uterinas no rastreamento da pré-eclâmpsia (Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da UFMG).
- THADHANI, R., and SOLOMON, C.G. (2008). Preeclampsia--a glimpse into the future? *In: The New England journal of medicine* 359, 858-860.
- THALER, I., WEINER, Z., and ITSKOVITZ, J. (1992). Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *In: Obstetrics and gynecology* 80, 277-282.
- TURNER, J.A. (2010). Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *In: International journal of women's health* 2, 327-337.
- VALENSISE, H., VASAPOLLO, B., GAGLIARDI, G., and NOVELLI, G.P. (2008). Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *In: Hypertension* 52, 873-880.
- VATTEN, L.J., ESKILD, A., NILSEN, T.I., JEANSSON, S., JENUM, P.A., and STAFF, A.C. (2007). Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 196, 239 e231-236.
- VICTORA, C.G., AQUINO, E.M.L., LEAL, M.C., MONTEIRO, C.A., BARROS, F.C., and SZWARCOWALD, C.L. (2011). Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *In: www.thelancet.com* 11.
- VON DADELSZEN, P., MAGEE, L.A., and ROBERTS, J.M. (2003). Subclassification of preeclampsia. *In: Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 22, 143-148.

ANEXOS

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

Avaliação do Índice de Pulsatilidade (IP) das Artérias Uterinas como método de Predição da Pré-eclâmpsia na Primeira Metade da Gestação

A pré-eclâmpsia é uma doença grave na gestação, onde a pressão arterial se eleva, colocando em risco a mãe e o filho. Até o momento não se conhece exatamente como evitar o aparecimento da doença. Diversos estudos vêm sendo feitos na tentativa de entender porque a pré-eclâmpsia acontece em algumas gestantes e em determinados casos de forma grave. A doença é marcada por uma alteração nos vasos sanguíneos do organismo, que pode ser avaliada por medida da dilatação dos vasos através do aparelho de ultra-som. Um exame chamado de Doppler de artérias uterinas é capaz de medir a quantidade de sangue que chega para o seu útero e conseqüentemente, para seu bebê. Esse exame não faz parte da rotina do Hospital das Clínicas e você deve estar ciente que os objetivos estão ligados somente à pesquisa. O exame será feito durante sua consulta de pré-natal e você não terá nenhum gasto financeiro com ele. Você também não terá que fazer mais consultas de pré-natal para realizar o exame. O exame de ultrassom com Doppler não traz riscos ou desconforto para você e/ou seu bebê.

Você foi selecionada para participar do estudo por apresentar algum risco de desenvolver a doença durante a gestação. Dentre os fatores de risco, temos: primeira gestação, idade acima de 35 anos, outras pessoas na família com história da doença, pré eclâmpsia nas gestações anteriores, hipertensão crônica, doença dos rins ou da tireóide, diabetes ou obesidade, problemas na coagulação do sangue, doenças como lupus, gravidez de primeiro filho com seu parceiro atual, uso anterior de camisinha, gravidez fruto de reprodução assistida, gravidez gemelar e bebê com algum tipo de malformação.

O Centro de Medicina Fetal da UFMG (CEMEFE) é um importante centro de estudos, onde são desenvolvidas pesquisas que têm como objetivo aprimorar os métodos de diagnóstico da pré-eclâmpsia.

Nesse momento, estamos convidando você a participar desse estudo, sendo que sua aceitação ou recusa não implicará em nenhuma vantagem ou benefício para você ou seu filho. Seu acompanhamento no Hospital das Clínicas permanecerá inalterado e seu nome ou da sua criança não serão divulgados de nenhuma forma. Você poderá abandonar a pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo nenhum ao seu acompanhamento pré-natal. Todos os dados dos seus exames só serão divulgados na forma de publicações científicas ou congressos médicos, sempre mantendo em sigilo seu nome. Só os pesquisadores do CEMEFÉ terão acesso aos seus dados. Caso seja de seu interesse, os resultados estarão guardados com o pesquisador e lhe serão entregues assim que você solicitar. Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas com um dos pesquisadores (Ludmila Pereira). As dúvidas relativas aos aspectos éticos da pesquisa poderão ser esclarecidas diretamente com o comitê de ética em pesquisa (COEP – UFMG) nos telefones descritos abaixo.

1- Eu,....., portadora de documento de identidade..... expedido pela....., estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a realização do exame de Doppler das artérias uterinas para pesquisa. Participo voluntariamente deste estudo e estou ciente de que os exames realizados não trarão prejuízo à minha saúde ou à saúde do meu filho.

Assinatura da paciente: _____

Data:

Assinatura do pesquisador: _____

Data:

Ludmila Pereira - 91788754

Centro de Medicina Fetal –HC-UFMG – 3409-9422

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG): (31)3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II, 2^o andar - Campus Pampulha.

Belo Horizonte MG – CEP: 31270-901

Anexo 2: Parecer de aprovação do COEP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Minas Gerais

PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação do índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas como método de predição da pré-eclâmpsia na primeira metade da gestação
Área Temática:

Pesquisador: antonio carlos vieira cabral

Versão: 3

Instituição:

CAAE: 00914112.3.0000.5149

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 31833

Data da Relatoria: 13/06/2012

Apresentação do Projeto:

Os conhecimentos sobre a patogênese da pré-eclâmpsia têm mudado significativamente ao longo do tempo, refletindo a natureza heterogênea dessa doença. Pacientes com PE podem apresentar uma grande variedade de manifestações clínicas, tanto maternas quanto fetais, sendo que a doença pode manifestar-se durante a gestação, no momento do parto ou no pós-parto. A gravidez caracteriza-se por alterações funcionais e estruturais no sistema cardiovascular necessárias para as demandas do feto e da placenta em crescimento. Essa adaptação cardiovascular que ocorre nos estágios iniciais da gravidez caracteriza-se por elevação do fluxo sanguíneo e baixa resistência vascular. Alterações nessa adaptação cardiovascular associam-se a complicações na gravidez como: hipertensão gestacional, PE, crescimento intrauterino restrito (CIUR), ou uma combinação desses. A lesão endotelial é, hoje, considerada o ponto-chave de toda a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, estando presente no momento da segunda onda de invasão trofoblástica deficiente, ou mesmo antes, até nas manifestações clínicas mais tardias da doença, lesão renal e comprometimento do restante dos órgãos-alvo. Portanto, muito antes do aumento dos níveis pressóricos e do aparecimento da proteinúria, os sinais clássicos da doença, já existem alterações significativas no organismo materno e, a maioria delas pode ser diagnosticada por exames biofísicos (IP de artérias uterinas).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo consiste em avaliar o índice de pulsatilidade das artérias uterinas (marcador biofísico) na primeira metade da gestação, em pacientes com risco aumentado de desenvolver Pré-eclâmpsia (Anexo 1), verificando se pode ser utilizado para prever as manifestações clínicas da doença. Ao se realizar a medida do IP das artérias uterinas antes e depois do período correspondente a segunda onda de invasão trofoblástica (16 a 20 semanas e 24 a 28 semanas de Idade Gestacional), seria possível avaliar como se comporta a perfusão placentária frente a um evento fisiopatológico sabidamente deficiente em pacientes que desenvolverão pré-eclâmpsia. Seria avaliada também a utilidade desse método como preditor ou marcador de gravidade da doença e também se ele se correlaciona mais fortemente com a manifestação precoce (antes de 34 semanas de gestação) ou tardia (depois de 34 semanas de gestação) da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos Psicológicos: pelo fato da entrevista provocar lembranças desagradáveis e dolorosas referentes ao desfecho óbito.

Os benefícios: A realização desse estudo proporcionará melhor entendimento sobre a fisiopatologia da pré-eclâmpsia e poderá permitir o diagnóstico precoce de sua gravidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante. Poderá contribuir para um acompanhamento mais eficiente das mulheres com risco para pré-eclâmpsia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Aprovação do projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 05 de Junho de 2012

Assinado por:

Maria Teresa Marques Amaral

Anexo 3: Cópia da ata da defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 - FAX: (31) 3409.9640
eng@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LUDMILA MARIA GUIMARÃES PEREIRA, nº de registro 2011656359. No dia quatro de fevereiro de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "Avaliação do Doppler das artérias uterinas como método de predição da pré-eclâmpsia na primeira metade da gestação", requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/ orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Profa. Alamanda Kfoury Pereira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Alim Alves Demian	Instituição: UNIPAC	Indicação: <u>APTO</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de fevereiro de 2013.

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral [Assinatura]

Profa. Alamanda Kfoury Pereira [Assinatura]

Prof. Alim Alves Demian [Assinatura]

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Mulher
Área de Concentração em Perinatologia - UFMG

[Assinatura]
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Anexo 4: Declaração de aprovação da defesa



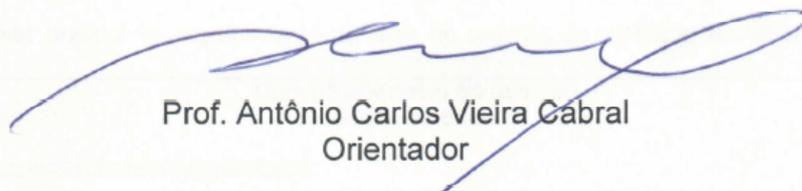
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640
cpg@medicina.ufmg.br

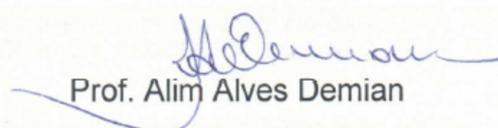


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Antônio Carlos Vieira Cabral, Alamanda Kfoury Pereira e Alim Alves Demian, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“Avaliação do Doppler das artérias uterinas como método de predição da pré-eclâmpsia na primeira metade da gestação”** apresentada pela mestranda **Ludmila Maria Guimarães Pereira** para obtenção do título de mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 04 de fevereiro de 2013.


Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Orientador


Profa. Alamanda Kfoury Pereira


Prof. Alim Alves Demian