

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Medicina

Adriana Belo Fernandes

**DOPPLERVELOCIMETRIA  
DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO PRIMEIRO  
TRIMESTRE DE GESTAÇÃO:  
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE PULSATILIDADE E  
CORRELAÇÃO COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO  
RESTRITO E PERDA GESTACIONAL**

Belo Horizonte-MG

2006

**ADRIANA BELO FERNANDES**

**DOPPLERVELOCIMETRIA  
DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO PRIMEIRO  
TRIMESTRE DE GESTAÇÃO:  
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE PULSATILIDADE E  
CORRELAÇÃO COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO  
RESTRITO E PERDA GESTACIONAL**

Dissertação apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher.

Programa de Pós Graduação em Saúde da Mulher

Área de concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Jorge Barreto Viegas Castro

Belo Horizonte-MG

2006

Às gestantes que se consultaram na Clínica Gennus  
e tornaram possível este trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Professor Doutor Mário Jorge Barreto Viegas Castro, pelo carinho e dedicação, pela inesgotável paciência e por sempre acreditar no meu potencial.

Aos meus pais José Geraldo Fernandes e Susana Aparecida Fernandes, pelo apoio incondicional.

Ao meu colega e amigo Aristóteles Santos Chaves, pela paciência, solidariedade e pelo companheirismo em todos os momentos.

Aos colegas Mário Dias Corrêa Júnior e Gui Tarcízio Mazzoni Júnior, pelo incentivo e apoio na execução desta dissertação.

A Marcos Murilo Faria e Heverton Pettersen, pela disponibilidade e pela generosidade em ceder seu magnífico banco de dados sem o qual esta dissertação não seria possível.

A Magda Carvalho Pires, pela análise estatística impecável.

A Magda Roquette Taranto Barbosa, pela cordialidade e gentileza e por realizar a revisão desta dissertação com tamanho esmero e competência.

## RESUMO

Muitos estudos já demonstraram o valor do doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação, apresentando-o como método de rastreamento eficiente para a identificação das pacientes de risco. Tais investigações correlacionam o aumento da resistência ao fluxo e a persistência de incisura protodiastólica nesses vasos com mais probabilidade de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito. O presente trabalho retrospectivo analisou o banco de dados da Clínica de Medicina Fetal Gennus (Belo Horizonte-MG). Foram incluídos os exames ultra-sonográficos realizados entre 11 e 13 semanas gestacionais, com medida do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, feitos na Clínica Gennus no período de dezembro de 1994 a março de 2004. Os dados sobre a evolução da gestação foram obtidos com as pacientes ou com os obstetras, por contato telefônico ou por carta. Aplicando-se critérios de inclusão e exclusão, os dados foram divididos em gestações: de evolução normal; que apresentaram crescimento intra-uterino restrito; que evoluíram para aborto; que evoluíram para óbito fetal intra-uterino. Os objetivos deste estudo foram: elaborar uma curva de normalidade para valores de índice de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação e verificar a correlação entre os índices de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre e a ocorrência de crescimento intra-uterino restrito, abortamento espontâneo e óbito fetal intra-útero (perda gestacional após 20 semanas). A curva de normalidade dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas durante o primeiro trimestre de gestação evidenciou diminuição progressiva dos valores com o avançar da idade gestacional. Ao compararem-se os índices de pulsatilidade das artérias uterinas (por semana gestacional) entre o grupo que evoluiu com gestações normais e os grupos que tiveram resultados gestacionais desfavoráveis, observou-se ausência de diferença significativa entre o grupo normal e o grupo que evoluiu para abortamento espontâneo, valores significativamente maiores nos grupos que evoluíram para crescimento intra-uterino restrito e decesso fetal. O aumento da resistência vascular uterina no primeiro trimestre gestacional pode ser um indicador precoce de insuficiência placentária.

Palavras chave: Artérias uterinas. Índice de pulsatilidade. Doppler. Perda gestacional. Crescimento intra-uterino restrito.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
FD	Freqüência doppler
FÉ	Freqüência emitida
FR	Freqüência recebida
GIG	Grande para a idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RN	Recém-nascido
S/D	Sístole/diástole
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
V	Velocidade do fluxo sangüíneo









# 1 INTRODUÇÃO

A gestação causa profundo impacto sobre os processos fisiológicos do corpo materno. Modificações físicas e psicológicas necessitam ocorrer para hospedar e proporcionar o desenvolvimento normal do futuro bebê. Qualquer desequilíbrio nessa delicada interação pode resultar em conseqüências desastrosas, de grande repercussão tanto pessoal quanto social, uma vez que os índices de mortalidade materna e perinatal são importantes indicadores de saúde de uma população.

O aprimoramento da assistência perinatal e a crescente evolução técnica dos métodos propedêuticos têm estimulado a realização de pesquisas visando ao estabelecimento de parâmetros para a identificação mais precoce possível daquelas gestações com maior risco de resultados adversos. Importantes avanços surgiram especificamente na área da propedêutica materno-fetal não invasiva, decorrentes do desenvolvimento da ultra-sonografia e da dopplervelocimetria.

Por esses motivos, inúmeras pesquisas buscam o desenvolvimento de métodos para rastrear quais são as gestantes de maior risco de desenvolvimento de doença hipertensiva e insuficiência placentária, visando à sua identificação o mais precocemente possível, mesmo quando os parâmetros laboratoriais de rotina apresentam-se normais. O objetivo final de tais esforços é proporcionar a efetiva aplicabilidade clínica de métodos capazes de prevenir o subsequente desenvolvimento da doença placentária

Muitos estudos já demonstraram o valor do doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação, apresentando-o como método de rastreamento

eficiente para a identificação das pacientes de risco. Tais investigações correlacionam o aumento da resistência ao fluxo e a persistência de incisura protodiastólica nesses vasos com mais probabilidade de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito.

No entanto, a identificação mais precoce das pacientes de alto risco (ainda no primeiro trimestre de gravidez) causaria importante impacto favorável sobre o prognóstico, pois permitiria o início imediato de medidas preventivas e o acompanhamento mais detalhado da gestante, o que diminuiria a incidência de complicações.

Este estudo é parte de um projeto mais abrangente de um grupo de pesquisas a respeito dos métodos propedêuticos ultra-sonográficos em Obstetrícia, com ênfase no primeiro trimestre gestacional. Inicialmente, elaborou-se uma curva de normalidade dos valores dopplervelocimétricos das artérias uterinas, uma vez que, na pesquisa de doenças, faz-se necessário, primeiramente, o estabelecimento dos parâmetros que serão considerados normais. Acredita-se que as curvas de normalidade são de crucial importância na área médica, pois possibilitam a comparação entre indivíduos de uma mesma população, permitindo a identificação daqueles que se distanciam do comportamento determinado como fisiológico.

Posteriormente, verificou-se qual a correlação existente entre a resistência vascular uterina no primeiro trimestre de gestação e a ocorrência futura de crescimento intra-uterino restrito e perda gestacional.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2.1 Anatomia da circulação uterina

Os principais vasos responsáveis pela irrigação arterial do útero são as artérias uterinas direita e esquerda, ramos das artérias ilíacas internas (também denominadas artérias hipogástricas). Estas últimas são, juntamente com as artérias ilíacas externas, ramos terminais da artéria ilíaca comum e fornecem a maior parte do suprimento sanguíneo para as vísceras pélvicas, para a porção músculo-esquelética da pelve e para a região glútea. Na maioria das vezes, quando não há variação anatômica, as artérias uterinas emergem das artérias hipogástricas um pouco acima do nível do orifício interno da cérvix uterina, entram na base do ligamento largo e seguem medialmente até as laterais do útero (FIG. 1). Nesse percurso, antes de atingirem o útero, cruzam anteriormente os ureteres na porção lateral do fórnice da vagina (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992; ROHEN; YOCOCHI, 1993).

Ao atingirem a porção supravaginal do colo uterino, cada uma das artérias uterinas divide-se em dois ramos principais: um estende-se até a porção superior da cérvix e a vagina e o outro volta-se abruptamente para cima e estende-se como um vaso altamente espiralado que segue ao longo da margem uterina. Esse ramo ascendente, que segue pelas laterais do útero, ramifica-se dando origem às artérias arqueadas, que penetram o miométrio e originam novas ramificações, progressivamente mais profundas e de menor calibre, denominadas, sucessivamente: artérias radiais, artérias basais e artérias espiraladas. As artérias basais e espiraladas são responsáveis pela irrigação do endométrio e, por isso,

têm grande importância nos fenômenos de menstruação e gravidez (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992; ROHEN; YOCOCHI, 1993).

#### FIGURA 1 – Irrigação arterial do útero e anexos.

Fonte: Kistner (*apud* REZENDE; MONTENEGRO, 1995, p.11).

Alcançando a porção superior do útero, o ramo ascendente da artéria uterina divide-se em três vasos terminais: fúndico, tubário (que segue através da mesossalpinge e irriga a maior parte do oviduto) e ovariano. Este último vaso tem particular importância, pois se anastomosa com o ramo terminal da artéria ovariana, proveniente da aorta (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992; ROHEN; YOCOCHI, 1993). A artéria ovariana adquire mais importância na perfusão da porção superior do útero durante a fase folicular do ciclo menstrual,

sendo que quanto maior o tamanho do folículo, maior a contribuição dessa artéria na irrigação do tecido uterino (CICINELLI *et al*, 2004).

A drenagem venosa do útero é realizada pelas veias uterinas, que entram nos ligamentos largos junto com as artérias. Há um plexo venoso em cada lado do colo e suas tributárias drenam para as veias ílicas internas. O sangue venoso proveniente dos ovários e da porção superior do útero é drenado para as veias ovarianas. A veia ovariana direita drena para a veia cava e a veia ovariana esquerda drena para a veia renal esquerda. O plexo venoso uterino conecta-se também com as veias que correm abaixo da escavação retouterina e com a veia retal superior (que origina a veia mesentérica inferior), formando uma anastomose porto-sistêmica (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992).

## 2.2 Hemodinâmica uterina durante a gestação e fatores que influenciam o fluxo sanguíneo útero-placentário

A gestação impõe significativas adaptações anatômicas e fisiológicas ao sistema reprodutor feminino. O útero sofre crescimento significativo devido à hipertrofia e hiperplasia das fibras musculares e seu peso aumenta cerca de 70 para 1.100 gramas ao termo da gravidez. Acompanhando o aumento do tamanho das células musculares, há acúmulo de tecido fibroso na camada muscular externa, juntamente com aumento considerável do tecido elástico. Nos primeiros meses de gravidez, a hipertrofia uterina é estimulada principalmente pela ação hormonal do estrógeno e da progesterona, uma vez que esse crescimento também é

observado quando há implantação embrionária ectópica. Após 12 semanas, o aumento uterino também está relacionado ao efeito da pressão exercida pelos produtos da concepção em expansão. No terceiro trimestre gestacional, há expressivo deslocamento das vísceras pélvicas para a acomodação do útero grávido e as artérias uterinas encontram-se deslocadas súpero-lateralmente, cruzando anteriormente as artérias ilíacas externas. A cérvice uterina apresenta-se amolecida a partir de um mês após a concepção, em consequência do aumento da vascularização, edema, hipertrofia e hiperplasia glandulares (CUNNINGHAM *et al.*, 2000; REZENDE; MONTENEGRO, 1995).

Acompanhando essas modificações anatômicas, ocorrem adaptações na hemodinâmica uterina. No entanto, não são muitas as evidências experimentais disponíveis acerca da mecânica do fluxo sanguíneo no útero humano durante a gravidez; e os fatores reguladores da perfusão útero-placentária ainda permanecem incompletamente esclarecidos. A circulação sanguínea placentária adequada depende do fluxo para o útero através das artérias uterinas e ovarianas. O diâmetro da artéria uterina e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo, aumentam progressivamente durante a gravidez, sendo que o sangue é distribuído principalmente para o endométrio e sítio placentário (DICKY; HOWER, 1995). Essa crescente vasodilatação pode ser atribuída à implantação do trofoblasto e à ação de agentes vasoreguladores.

### 2.2.1 Implantação trofoblástica

As modificações na circulação uterina durante a gravidez estão intimamente relacionadas à implantação trofoblástica e à conseqüente erosão das arteríolas espiraladas (PIJNENBORG *et al.*, 1983). Esse processo de migração do trofoblasto resulta no surgimento de uma rede vascular lacunar de aspecto sinusoidal e baixa resistência ao fluxo (BURROWS; KING; LOKE, 1996).

O trofoblasto é dotado de grande poder invasor e tem a capacidade de secretar enzimas responsáveis pela destruição da matriz intercelular, visando ao estabelecimento de um ambiente favorável para ancorar o saco gestacional à parede uterina e para proporcionar adequada nutrição hemotrófica (PIJNENBORG *et al.*, 1983). As vilosidades coriônicas responsáveis por tal nutrição são, a princípio, formadas exclusivamente por células trofoblásticas e, posteriormente, constituem-se em um eixo de tecido conectivo envolvendo a rede capilar. Algumas dessas vilosidades flutuam no espaço interviloso e outras se fixam à placa basal (CUNNINGHAM *et al.*, 2000; REZENDE; MONTENEGRO 1995).

O espaço interviloso pode ser considerado uma lacuna preenchida por sangue materno e limitada pela placa coriônica e pela placa basal. A placa coriônica apresenta os cotilédones placentários, que contêm as vilosidades responsáveis pelas trocas sangüíneas. A placa basal é a própria decídua, que se apresenta dividida em camada compacta (mais superficial, de onde partem septos placentários) e camada esponjosa (onde ocorre a dequitação). A quantidade de

sangue contida no espaço interviloso varia pouco e é de cerca de 150ml, no entanto, a velocidade do fluxo sanguíneo passa de 50ml/min na 10<sup>a</sup> semana de gestação para até 500ml/min no termo da gravidez. Essa estrutura anatômica da placenta e sua arquitetura hemodinâmica peculiar repercutem na circulação uterina, resultando na conseqüente vasodilatação (BURROWS; KING; LOKE, 1996; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; REZENDE; MONTENEGRO, 1995).

Uma alteração no mecanismo de implantação que pode resultar em comprometimento da circulação útero-placentária é a falha na ocorrência da segunda onda de invasão trofoblástica, resultando em insuficiência placentária e nas conseqüências decorrentes, como óbito fetal e crescimento intra-uterino restrito (OLOFSSON; LAURINI; MARSAL, 1993).

A primeira onda de invasão ocorre quando o trofoblasto produz as enzimas proteolíticas que erodem o endométrio, possibilitando a penetração e nutrição do blastocisto. A segunda onda, que somente se completa em torno de 20 semanas gestacionais, consiste na invasão da porção miometrial das arteríolas espiraladas e na destruição de sua camada músculo-elástica, causando alargamento do lúmen vascular, refratariedade à ação de agentes vasoreguladores e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo (JURKOVIC *et al.* , 1991; PIJNENBORG *et al.*, 1980). A falha desse mecanismo resulta em comprometimento da nutrição fetal devido à sensibilidade aumentada aos agentes vasopressores e maior secreção de fatores ativadores do endotélio vascular, além de causar repercussões sistêmicas no sistema cardiovascular materno (FIG. 2; 3) - (ROBERTS; REDMAN, 1993; ROBERTSON; BROSENS; DIXON, 1975).

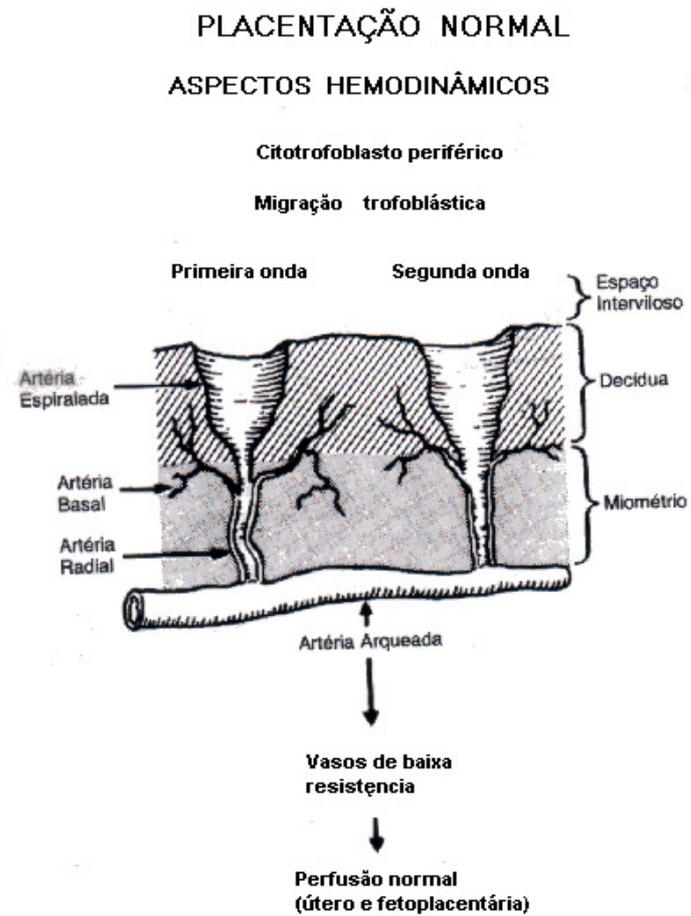


FIGURA 2 – Implantação trofoblástica normal.

Fonte: adaptado de Montenegro *et al.* (1987, p.362, apud REZENDE; MONTENEGRO, 1995)

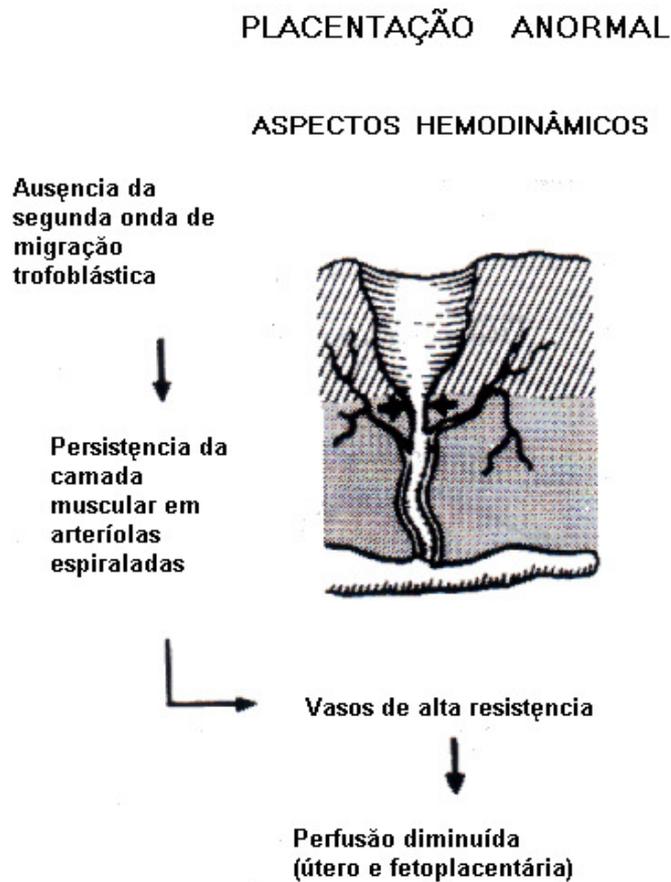


FIGURA 3 – Implantação trofoblástica anormal, caracterizada pela ausência da segunda onda de migração.

Fonte: adaptado de Montenegro *et al.* (1987, p.363, apud REZENDE; MONTENEGRO, 1995)

### 2.2.2 Substâncias vasoativas

Uma vez que modificações hemodinâmicas semelhantes são observadas no fluxo sanguíneo uterino em mulheres com gestações normais no primeiro trimestre e em mulheres com gestações ectópicas, concluiu-se que tais adaptações não dependem unicamente da invasão do trofoblasto no útero (JURKOVIC *et al.*, 1992). Esse fato é confirmado a partir da observação de que a diminuição da

resistência vascular uterina tem início durante a fase lútea, antes mesmo da implantação (JURKOVIC *et al.*, 1992).

Em 1994, Jauniaux *et al.* demonstraram que a elevação do estradiol e da progesterona é fator decisivo para a diminuição da resistência ao fluxo sanguíneo uterino com o avanço da idade gestacional (JAUNIAUX *et al.*, 1994). Outras substâncias que apresentam aumento em sua produção durante a gravidez e que podem influenciar a perfusão uterina são a relaxina e o óxido nítrico.

A relaxina é um hormônio produzido pelo corpo lúteo, pela placenta e pela decídua parietal. Seu verdadeiro papel durante a gestação humana não é totalmente conhecido. Demonstrou-se que a relaxina aumenta a resistência vascular uterina na gravidez inicial, talvez modulando os efeitos do estradiol e da progesterona. No entanto, seu real impacto sobre a regulação do fluxo sanguíneo útero-placentário permanece inconclusivo (JAUNIAUX *et al.*, 1994).

Existem estudos demonstrando outros possíveis efeitos da relaxina, tais como estimular o apagamento da cérvix uterina, diminuir a força tênsil das membranas fetais *in vitro* e auxiliar na separação da sínfise púbica durante o parto (EVANS *et al.*, 1983; MUSUMECI; VILLA, 1994; PETERSEN *et al.*, 1994).

O óxido nítrico é um potente agente vasodilatador produzido pelas células endoteliais. O aumento na sua produção durante a gravidez contribui para a maior refratariedade vascular aos efeitos de substâncias vasoconstritoras, como angiotensina II e norepinefrina. Pacientes com pré-eclâmpsia apresentam

diminuição da atividade do nitrito circulante e, por isso, o uso de medicamentos doadores de óxido nítrico vem sendo estudado como possível alternativa terapêutica (AMIT *et al.*, 1998; GANT *et al.*, 1974; SELIGMAN *et al.*, 1994; YAMAMOTO *et al.*, 2005).

### 2.3 O efeito doppler

O efeito doppler consiste na detecção da diferença na frequência de uma onda sonora que ocorre em consequência da movimentação da fonte emissora ou da fonte receptora dessa onda. Esse fenômeno é utilizado em Medicina para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos a partir de ondas de ultra-som refletidas pelas células em movimento (LEWIS *et al.*, 1989).

Esse efeito foi inicialmente descrito pelo físico austríaco Christian Doppler, em 1843, o qual observou que as estrelas apresentavam mudança na cor de sua luz conforme se afastavam (sua cor tornava-se vermelha) ou se aproximavam da Terra (sua cor tornava-se azul), pois o espectro de luz emitido era proporcional ao movimento. Posteriormente, ficou demonstrado que esse mesmo princípio que ocorre com a luz pode ser aplicado ao som (BOLLINGER; PARTSCH,, 2003).

O transdutor nos aparelhos de dopplervelocimetria utiliza cristais piezoelétricos produtores de ondas acústicas que incidem sobre as estruturas em movimento (no caso, as células sanguíneas). Os cristais recebem os ecos refletidos e geram pulsos elétricos, que serão convertidos em sinais auditivos e gráficos, sendo que

o ângulo de incidência do feixe acústico é fator crucial na obtenção de traçados adequados. Os equipamentos de doppler contínuo não permitem a visualização dos vasos estudados, como ocorre com os aparelhos de doppler pulsátil, que são acoplados ao ultra-som. No caso do doppler colorido, o fluxo em direção ao transdutor é geralmente codificado em vermelho e o que se afasta é codificado em azul (LEWIS *et al.*, 1989).

A diferença entre a frequência das ondas sonoras refletidas pelas células do sangue em movimento e aquela emitida pelo transdutor pode ser calculada comparando-se a frequência de emissão do ultra-som com a do eco recebido, o que constitui a variação doppler. O resultado (em Hertz) é verificado por meio da equação (LEWIS *et al.*, 1989):

$$FD = FR - FE = \frac{2V \times FE \times \cos \alpha}{C} \quad \text{ou} \quad V = \frac{FD \times C}{2FE \times \cos \alpha} \quad (1)$$

onde:

C = velocidade média do som nos tecidos;

COS  $\alpha$  = co-seno do ângulo de insonação;

FD = frequência doppler;

FR = frequência recebida;

FE = frequência emitida;

V = velocidade do fluxo sanguíneo.

Dessa forma, a posição do transdutor em relação ao vaso insonado influencia a frequência doppler obtida e, idealmente, o feixe sonoro deveria apresentar-se paralelo ao fluxo sanguíneo, pois o co-seno de zero (ângulo de insonação do feixe paralelo) é igual a um. No entanto, com exceção do doppler cardíaco, observou-

se que ocorre comprometimento da sensibilidade do método sempre que o ângulo de insonação é inferior a 30 graus. Isto aconteceria devido à reflexão do feixe sonoro entre o sangue e a parede do vaso. Dessa forma, alguns autores optaram pelo ângulo de incidência sonora entre 30 e 60 graus (LEWIS *et al.*, 1989).

O estudo doppler compreende a análise da morfologia da onda obtida (através da conversão dos sinais sonoros em traçados gráficos) e dos índices dopplervelocimétricos. Tais índices foram desenvolvidos para a determinação da impedância a partir da relação entre sístole e diástole, sem a necessidade de conhecimento do ângulo de insonação e da medida do diâmetro do vaso. Os índices dopplervelocimétricos arteriais são a relação sístole/diástole (S/D), o índice de pulsatilidade e o índice de resistência (HECHER *et al.*, 1995)

A relação S/D é o índice mais simples de ser calculado e apresenta aplicabilidade clínica tão importante quanto o índice de pulsatilidade ou o de resistência. Corresponde ao valor do pico sistólico sobre o nadir da onda no fluxo diastólico (ZIMMERMANN *et al.*, 1997).

O índice de pulsatilidade relaciona as velocidades sistólica e diastólica à velocidade média durante o ciclo cardíaco e apresenta boa sensibilidade na avaliação de fluxo diastólico ausente ou reverso ou na presença de incisuras. É definido pela fórmula (CALLEN, 1996):

$$IP = \frac{S - D}{M} \quad (2)$$

Onde:

D = pico diastólico;

IP = índice de pulsatilidade;

M = média das velocidade de fluxo durante o ciclo cardíaco;

S = pico sistólico

O índice de resistência estabelece a relação entre as velocidades sistólica máxima e diastólica, sendo definido pela fórmula (CALLEN, 1996):

$$IR = \frac{S - D}{S} \quad (3)$$

#### 2.4 Utilização do doppler em Obstetrícia

O estudo dopplervelocimétrico da circulação feto-placentária foi introduzido por Fitzgerald e Drumm em 1977 e, desde então, houve o incessante aperfeiçoamento das técnicas de insonação dos vasos, além do desenvolvimento de melhores equipamentos de ultra-sonografia. A dopplervelocimetria apresenta importante contribuição para a avaliação do bem-estar materno-fetal por permitir a análise não invasiva de vários vasos sangüíneos. Não há evidência confiável que demonstre que esse método possa causar algum dano ao concepto ou à gestante (BRENT; JENSH; BECKMAN,1993). O fluxo sangüíneo foi mais comumente estudado na artéria umbilical, artéria cerebral média fetal, artérias uterinas e, mais recentemente, ducto venoso (KONJE; ABRAMS; TAYLOR, 2005; NICOLAIDES; RIZZO; HECHER, 2000 ; PREFUMO *et al.*, 2002; STUART *et al.*, 1980).

O estudo dopplervelocimétrico da artéria umbilical e da artéria cerebral média do concepto permite monitoração mais eficiente da gravidez e diminuição da incidência de morte fetal intra-uterina. Isto ocorre devido à possibilidade de detecção precoce do fenômeno de centralização de fluxo, o qual indica circulação feto-placentária deficiente (DUBIEL *et al.*, 1997; HABEK *et al.*, 2004; KONJE; ABRAMS; TAYLOR, 2005).

Outro vaso sangüíneo indicador de adequada circulação fetal é o ducto venoso, que pode apresentar alterações significativas em fetos com descompensação hemodinâmica (associada ou não a defeitos cardíacos). Ele atua como regulador do sistema hemodinâmico, levando sangue oxigenado da veia umbilical diretamente ao átrio direito. Uma alteração em seu fluxo pode indicar falência cardíaca e aumento de pressão nas câmaras direitas (HECHER *et al.*, 1995; PREFUMO *et al.*, 2002).

Já o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas tem como objetivo não uma avaliação direta da circulação fetal, mas determinar se houve adequada adaptação da hemodinâmica uterina à gravidez (CAMPBELL; DIAZ-RECASENS; GRIFFIN, 1983; NICOLAIDES; RIZZO; HECHER, 2000; PAPAGEORGHIU *et al.*, 2001). Esse método vem auxiliando no diagnóstico de gestações de alto risco de evolução insatisfatória. Recentemente, o estudo da circulação útero-placentária no primeiro trimestre adquiriu mais relevância, uma vez que intervenções precoces na gravidez estão sendo pesquisadas com o objetivo de prevenir-se o aparecimento de futuras complicações (COOMARASAMY *et al.*, 2003; VAINIO *et al.*, 2002).

## 2.5 Dopplervelocimetria das artérias uterinas

O estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas foi introduzido por Campbell, Diaz-Recasens e Griffin em 1983. O traçado doppler de uma artéria uterina apresenta uma onda S (sístole), cujo pico corresponde à velocidade máxima da corrente sangüínea, seguida por uma onda D (diástole), durante um ciclo cardíaco. O contorno das ondas representa a velocidade do fluxo sangüíneo no centro do vaso insonado, onde a velocidade é maior por sofrer menos atrito com a parede vascular. A incisura protodiastólica é uma depressão de profundidade variável entre a onda S e a onda D e é conseqüência da redução da velocidade do fluxo sangüíneo após o fechamento da válvula aórtica (CAMPBELL; DIAZ-RECASENS; GRIFFIN, 1983; FARRELL; CHIEN; MIRES, 1998).

O local de insonação recomendado é o terço proximal da artéria uterina, na região inferior da parede lateral do útero (BOWER *et al.*, 1992; COHEN-OVERBEEK; PEARCE; CAMPBELL, 1985; HOLLIS *et al.*, 2001; SCHULMAN *et al.*, 1986).

Em uma mulher não grávida, o traçado dopplervelocimétrico das artérias uterinas demonstra alta resistência ao fluxo sangüíneo e presença de incisura protodiastólica. Pacientes pós-menopausadas usuárias de terapia de reposição hormonal com tibolona ou estrogênio isolado ou associado a progestogênio apresentam desaparecimento da incisura e diminuição da resistência vascular uterina (BATTAGLIA *et al.*, 2004; EXACOUSTOS *et al.*, 1999; VAN BAAL *et al.*, 1999). Já o uso de moduladores específicos dos receptores estrogênicos, como o

raloxifeno, não altera o fluxo sangüíneo das artérias uterinas na pós-menopausa (AZEVEDO *et al.*, 2004; CHITTACHAROEN; THEPPISAI; MANONAI, 2002).

O doppler das artérias uterinas pode auxiliar no diagnóstico etiológico das menorragias em mulheres na perimenopausa, pois demonstrou-se que pacientes com alterações anatomopatológicas do endométrio apresentavam índices de pulsatilidade significativamente menores quando comparadas àquelas com endométrio normal (DRAGOJEVIC *et al.*, 2004).

A monitoração do fluxo sangüíneo uterino também pode ser útil durante a realização de fertilização *in vitro*, uma vez que alguns autores demonstraram que circulação uterina de menor resistência está relacionada a maior sucesso reprodutivo nas mulheres submetidas a tal tratamento (OZTURK *et al.*, 2004; SPERNOL *et al.*, 1993; STEER *et al.*, 1995). Outros pesquisadores, no entanto, não observaram relação significativa entre o fluxo sangüíneo uterino pré-implantação e os resultados obtidos após o procedimento da fertilização *in vitro* (SCHILD *et al.*, 2001).

Além de ser utilizado em Ginecologia, o doppler das artérias uterinas vem sendo usado em Obstetrícia, especialmente no rastreamento do risco de evolução gestacional insatisfatória. A gestação de evolução normal causa aumento progressivo do fluxo diastólico devido à diminuição da resistência vascular. Esse fato foi confirmado por Bower *et al.* (1992), após estudo de 215 gestações simples e com evolução normal, entre 18 e 42 semanas. A artéria uterina localizada no

mesmo lado da placenta apresentou impedância diminuída em comparação com a artéria contralateral.

Usualmente, há desaparecimento da incisura protodiastólica em torno da 26<sup>a</sup> semana gestacional (FAY *et al.*, 1994; SCHULMAN *et al.*, 1986). A persistência da incisura após a 26<sup>a</sup> semana está relacionada a risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito (AXT-FLIEDNER, 2004,; FLEISCHER; SCHULMAN; FARMAKIDES, 1986). A principal hipótese para explicar esse fato é que tais pacientes apresentam falha na ocorrência da segunda onda de migração trofoblástica, ou seja, há permanência da camada muscular das arteríolas espiraladas, o que resulta em circulação útero-placentária de alta resistência (LIN *et al.*, 1995).

Em trabalho publicado em 1999, Sagol *et al.* concluíram, a partir de biópsia do leito placentário, que a migração trofoblástica diminuída através do endométrio e a modificação inadequada das arteríolas espiraladas estavam relacionadas à presença de índices de resistência elevados no doppler das artérias uterinas no segundo trimestre gestacional. Tal conclusão foi confirmada por Guzin *et al.* em pesquisa realizada em 2005 demonstrando correlação significativa entre doppler alterado de artérias uterinas e invasão trofoblástica inadequada em arteríolas espiraladas nas gestantes que evoluíram com pré-eclâmpsia.

Em pesquisas publicadas em 2005, El-Hamedi *et al.* e Schwarze *et al.* confirmaram que a persistência da incisura protodiastólica em artérias uterinas após 23 a 24 semanas gestacionais indica risco aumentado de desenvolvimento

de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito. Outros estudos demonstraram que há melhor eficácia na prevenção e no tratamento de futuras complicações quando são classificadas como gestantes de risco aumentado aquelas com persistência da incisura após 20 semanas (BECKER *et al.*, 2002; BOWER *et al.*, 1996; CARBILLON *et al.*, 2004; KURDI *et al.*, 1998; LOBOS; RENNIE; LEES, 2005; PAPAGEORGHIOU; YU; NICOLAIDES, 2004).

Em 2005, Yu *et al.* concluíram, a partir de um estudo multicêntrico prospectivo de 30.784 gestações, que a correlação entre elevado índice de pulsatilidade em artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez e a presença de fatores maternos de risco para pré-eclâmpsia (tais como nuliparidade, obesidade, raça negra, entre outros) aumentam as chances de identificação das pacientes de risco. A taxa de detecção de pré-eclâmpsia a partir de valores dopplervelocimétricos alterados em artérias uterinas subiu de 64% para aproximadamente 70% após a combinação desses dados com a história clínica da gestante.

Em 2005, Parra *et al.* publicaram pesquisa feita em um grupo de 949 gestantes, concluindo que a presença de valores elevados no doppler de artérias uterinas a partir de 23 semanas de gravidez é a propedêutica mais eficaz para o rastreamento de pacientes de risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. O aumento dos níveis séricos de marcadores bioquímicos de disfunção endotelial foi detectado, a partir do segundo trimestre, nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, mas a associação dessa dosagem não melhorou a taxa de detecção do doppler isolado.

A investigação de uma elevada impedância vascular uterina em um período mais precoce da gravidez também apresenta vantagens, como demonstrado por Kurdi *et al.*, em trabalho publicado em 2004. Tais pesquisadores concluíram que pacientes com índices dopplervelocimétricos elevados na 20<sup>a</sup> semana de gestação apresentaram pior prognóstico do que aquelas com doppler de artérias uterinas normal nessa idade gestacional, mesmo que os valores tenham se normalizado ao se alcançar a 26<sup>a</sup> semana.

Zeeman *et al.* (2003) demonstraram que resistência vascular uterina elevada, verificada por meio da dopplervelocimetria, relaciona-se positivamente com maior incidência de pré-eclâmpsia sobreposta em gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica.

Outra maneira de identificarem-se gestações com risco aumentado de pré-eclâmpsia e insuficiência placentária pelo doppler de artérias uterinas é o estudo da relação S/D a partir do segundo trimestre, considerando-se como valor normal até 2,6 (LIN *et al.*, 1995; PARK *et al.*, 1996; SAGOL *et al.*, 1999).

Com o intuito de verificar se a profundidade da incisura apresenta correlação com o prognóstico da gestação, são estudados os índices A/C, (D-C)/B, (D-C)/(A-C) e D-C (onde A representa o pico da sístole, B é o final da diástole, C é o início da diástole e D é o pico da diástole). Alguns autores relataram que, em gestações a partir do segundo trimestre, o cálculo da profundidade da incisura não apresenta vantagens significativas quando comparado à simples análise subjetiva da morfologia da onda, nem apresenta melhores valores preditivos que os índices

dopplervelocimétricos habituais (AARDEMA *et al.*, 2000; BOWER *et al.*, 1998). Outros pesquisadores referenciaram que a análise quantitativa da profundidade da incisura é clinicamente mais relevante na predição de pré-eclâmpsia do que o índice de resistência ou de pulsatilidade (OHKUCHI *et al.*, 2000; SATO, 1995).

O doppler permite também avaliar o impacto sobre o fluxo sanguíneo uterino do uso de drogas ou medicamentos pela gestante. Causam diminuição da impedância nas artérias uterinas: doadores de óxido nítrico, metildopa, estrogênios e progestogênios (AMIT *et al.*, 1998; DICKEY; HOER, 1996; GUNENC *et al.*, 2002). Algumas substâncias que provocam aumento da resistência vascular uterina são: cocaína, análogos de prostaglandinas, misoprostol e tabaco (ALBUQUERQUE *et al.*, 2004; MASTROGIANNIS; LUCKENBAU; O'BRIEN, 2003; TURAN *et al.*, 2003; VALENTIN *et al.*, 1995; YIP *et al.*, 2000).

Vários pesquisadores vêm estudando outras aplicações clínicas da dopplervelocimetria das artérias uterinas em Obstetrícia. É propedêutica adjuvante para o diagnóstico e controle de tratamento de gestações molares, as quais apresentam impedância vascular diminuída (ABD EL AAL *et al.*, 2003; JAUNIAUX; NICOLAIDES, 1997; KURJAK *et al.*, 1994). Piazze *et al.* (2003) descreveram relação positiva entre índice de resistência elevado em artérias uterinas no terceiro trimestre de gravidez e imaturidade pulmonar fetal.

### 2.5.1 Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação

Cada vez mais pesquisadores vêm se dedicando ao estudo do doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez, pois a detecção precoce de gestações com maior risco de desenvolvimento de insuficiência placentária e pré-eclâmpsia possibilita a utilização de intervenções terapêuticas mais eficazes (COOMARASAMY *et al.*, 2003; VAINIO *et al.*, 2002).

De acordo com Hollis *et al.* (2001), a reprodutibilidade do doppler das artérias uterinas entre 10 e 14 semanas de gestação é satisfatória, sendo que os parâmetros com maior concordância intra-observador e interobservadores foram o índice de resistência e a presença de incisura protodiastólica.

Os trabalhos publicados a respeito do comportamento da circulação uterina em gestações normais durante o primeiro trimestre constataram queda gradual dos índices dopplervelocimétricos com o evoluir da gravidez (DICKEY; HOER, 1995; DEN OUDEN; COHEN-OVERBEEK; WLADIMIROFF, 1990; JURKOVIC *et al.*, 1991; VALENTIN *et al.*, 1996).

Em 1990, Den Ouden, Cohen-Overbeek e Wladimiroff estudaram a circulação uterina em 85 gestações simples entre oito e 13 semanas, constatando a queda progressiva da impedância vascular. Não houve diferença significativa entre as artérias uterinas direitas e esquerdas, independentemente do local de implantação. Em trabalho publicado em 1991, Jurkovic *et al.*, analisando 45

gestações entre quatro e 18 semanas, confirmaram a ocorrência do aumento do fluxo sanguíneo uterino com o evoluir da gravidez.

Bernstein *et al.* (2002) avaliaram a adaptação hemodinâmica uterina durante gestações entre quatro e 12 semanas e compararam com possíveis modificações na impedância da artéria radial. Concluíram que a diminuição da resistência vascular uterina provavelmente não apresenta relação com alterações hemodinâmicas sistêmicas durante a gravidez inicial.

A diminuição progressiva da resistência vascular nas artérias espiraladas pode ser detectada a partir de cinco semanas gestacionais e, nas artérias uterinas, essa redução é verificada a partir de oito semanas (JAFFE; WARSOV, 1991; KURJAK *et al.*, 1993; MAKIKALLIO; TEKAY; JOUPPILA, 2004).

A partir do estudo do fluxo sanguíneo uterino em gestações entre 10 e 14 semanas e análise histopatológica dos produtos da concepção após interrupção da gravidez, Prefumo, Sebire e Thilaganathan (2004) afirmaram que resistência vascular uterina elevada relaciona-se com menor proporção de invasão trofoblástica decidual endovascular.

A literatura evidencia a relação entre resistência vascular uterina elevada no primeiro trimestre de gravidez e recém-nascidos com peso inferior ao adequado para a idade gestacional, refletindo o desenvolvimento de insuficiência placentária nessas gestantes, independentemente do surgimento de doença hipertensiva (HARRINGTON *et al.*, 1997; HOLLIS *et al.*, 2003). Dugoff *et al.* (2005), em

pesquisa realizada com 1.067 gestantes, encontraram que aquelas que apresentaram maiores índices de resistência em artérias uterinas entre 10 e 14 semanas de gestação tiveram cinco vezes mais chances de desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito.

Martin *et al.* (2001), acompanhando 3.324 gestantes entre 11 e 14 semanas de gravidez, demonstraram que índices de pulsatilidade elevados associam-se a desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito e pré-eclâmpsia.

Em 2005, Gomez *et al.* e Parra *et al.* publicaram trabalhos prospectivos realizados, respectivamente, com 1.091 e 949 gestantes entre 11 e 14 semanas de idade gestacional, constatando correlação positiva entre o subsequente desenvolvimento de pré-eclâmpsia e a presença de índices de pulsatilidade elevados em artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez.

Gestantes que apresentavam maiores índices de pulsatilidade em artérias uterinas entre a seis e 12 semanas tinham risco aumentado de evolução para abortamento espontâneo, de acordo com publicação de Leible *et al.* em 1998. Outros autores verificaram que mulheres com abortamento de repetição apresentaram resistência vascular uterina elevada com cinco semanas de gestação e também durante a segunda fase do ciclo menstrual, em período fora da gravidez (HABARA *et al.*, 2002; NAKATSUKA *et al.*, 2003).

Segundo Pellizzari *et al.* (2002), o doppler de artérias uterinas apresenta aplicação clínica limitada na determinação do prognóstico de ameaça de

abortamento, pois não encontraram diferença significativa nos índices dopplervelocimétricos entre gestações normais e gestações complicadas com sangramento genital entre seis e 12 semanas.

Bindra *et al.*, em trabalho publicado em 2001, verificaram que a incidência aumentada de perda gestacional e de crescimento restrito em fetos com alterações cromossômicas não apresentou relação significativa com o índice de pulsatilidade das artérias uterinas entre 11 e 14 semanas gestacionais.

Não está definida qual a relação entre a presença da incisura prodiastólica no doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre e a evolução da gestação. Em 2003, Carbilion *et al.* referenciaram, após estudo de gestações entre 12 e 14 semanas, que as gestantes com ausência de incisuras apresentaram menos incidência de hipertensão na gravidez, de crescimento intra-uterino restrito e descolamento de placenta. Os achados de Prefumo *et al.*, em 2004, relatam que recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foram menos freqüentes em gestantes que haviam apresentado ausência de incisuras ou incisura unilateral no primeiro trimestre, em comparação com as que apresentaram incisuras bilaterais.

O uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico por gestantes que apresentaram incisuras bilaterais no traçado dopplervelocimétrico das artérias uterinas entre 12 e 14 semanas de gestação foi tema de publicação de Vainio *et al.*, em 2002 e resultou em redução na incidência de doença hipertensiva específica da gravidez, em comparação com as gestantes que fizeram uso de placebo.

## **3 OBJETIVOS**

- Elaborar uma curva de normalidade para valores de índice de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação (comprimento cabeça-nádegas entre 45 e 84mm, correspondendo a 11 a 13 semanas e seis dias de gestação).
- Correlacionar os índices de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre e a ocorrência, no decorrer da gestação, de crescimento intra-uterino restrito, abortamento espontâneo e óbito fetal intra-útero (perda gestacional após 20 semanas).

# 4 PACIENTES E MÉTODOS

#### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo seccional e retrospectivo (coorte histórica).

#### 4.2 Pacientes

Os dados utilizados foram colhidos na Clínica Gennus – Núcleo de Medicina Fetal, em Belo Horizonte-MG, durante o período de dezembro de 1994 a março de 2004. As gestantes chegaram à Clínica por procura direta ou encaminhadas pelos obstetras para avaliação especializada devido a intercorrências, presença de fatores de risco ou para realização de exame ultra-sonográfico de rotina.

A idade gestacional dos fetos foi calculada pela medida do comprimento cabeça-nádega (CCN): 11 semanas, CCN entre 45 e 55mm; 12 semanas, CCN entre 56 e 68mm; 13 semanas e seis dias, CCN entre 69 e 84mm.

Nos casos em que houve necessidade de mais de uma avaliação entre 11 e 13 semanas, foram consideradas as medidas realizadas na primeira consulta, resultando no total de 2.353 exames.

#### 4.2.1 Seleção do grupo de gestações com evolução normal

##### 4.2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas, inicialmente, todas as gestantes que realizaram exame ultrassonográfico com doppler de artérias uterinas na Clínica Gennus no período de dezembro de 1994 a março de 2004, que apresentavam gestação com idade entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias (correspondendo a CCN entre 42 e 84mm) e cujos resultados perinatais e intercorrências durante a gestação puderam ser conhecidos.

##### 4.2.1.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Aborto, óbitos intra-útero e neonatal, natimorto .
- Récem-nascido (RN) grande para a idade gestacional (GIG).
- Recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG).
- Tabagismo.
- As seguintes doenças: hipertensão arterial crônica, aumento dos níveis pressóricos durante a gravidez, colagenoses, diabetes (tipo I, tipo II ou diabetes gestacional), tireoidopatias, epilepsia, miomas uterinos, câncer, anemias congênitas, insuficiência istmo-cervical, malformações uterinas, sangramento no primeiro trimestre de gestação, descolamento prematuro de placenta.

- Exposição à radiação.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, antiinflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol, anestésicos.

#### 4.2.2 Seleção do grupo de gestações que apresentaram crescimento intra-uterino restrito

##### 4.2.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas nesse grupo as gestações que resultaram em fetos (vivos ou natimortos) com peso inferior a  $-2$  desvios-padrão (inferior ao percentil 2,3).

##### 4.2.2.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Exposição à radiação.
- Tabagismo.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, antiinflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol e anestésicos.

### 4.2.3 Seleção do grupo de gestações que evoluíram para abortamento espontâneo

#### 4.2.3.1 Critérios de inclusão

Nesse grupo foram incluídas as gestações que evoluíram para óbito fetal até 20 semanas de idade.

#### 4.2.3.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Exposição à radiação.
- Tabagismo.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol e anestésicos.

### 4.2.4 Seleção do grupo de gestações que evoluíram para óbito fetal intra-útero

#### 4.2.4.1 Critérios de inclusão

As gestações que evoluíram para óbito fetal após 20 semanas de idade gestacional foram incluídas nesse grupo.

#### 4.2.4.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Exposição à radiação.
- Tabagismo.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol e anestésicos.

### 4.3 Métodos

#### 4.3.1 Exame dopplervelocimétrico

As medidas dopplervelocimétricas foram realizadas por dois examinadores habilitados pela *The Fetal Medicine Foundation*, por meio de exame ultrassonográfico via abdominal, utilizando-se sonda convexa de 3,5 a 5,0 MHz e filtro de 50 Hz. O equipamento utilizado foi *Aspen, Acusson (Acusson, Mountain View, CA, USA)*.

Após a obtenção de imagem sagital de útero e cérvix, o transdutor foi movimentado até a localização das artérias uterinas (lateralmente à cérvix) a partir do mapeamento por doppler colorido. O traçado dopplervelocimétrico foi registrado insonando-se à altura do óstio interno do colo uterino, no ramo ascendente da artéria uterina (em seu terço proximal).

Foi selecionado para análise um segmento no traçado doppler que apresentasse três a cinco ondas consecutivas e com aspecto homogêneo. O índice utilizado para o estudo foi o índice de pulsatilidade (FIG. 4 e 5).

FIGURA. 4 – Imagem ultra-sonográfica mostrando local de insonação da artéria uterina.

Fonte: Faria e Petersen (2005) na clínica Gennus, BH.

FIGURA 5 – Imagem ultra-sonográfica mostrando traçado dopplervelocimétrico do índice de pulsatilidade da artéria uterina insonada.

Fonte: Faria e Petersen (2005) na clínica Gennus, BH

#### 4.3.2 Método de coleta dos resultados

As informações utilizadas para a seleção dos grupos de estudo (aplicação dos critérios de inclusão e exclusão) foram obtidas por anamnese realizada previamente ao exame ultra-sonográfico, correspondências enviadas aos obstetras e às pacientes e telefonemas às pacientes.

#### 4.3.3 Método estatístico

Na elaboração da curva de normalidade, foram utilizados os testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) e Shapiro-Wilk (SW). A média do IP em cada CCN foi estimada por meio de regressão polinomial.

Para a comparação do IP médio dos quatro grupos estudados (gestações normais, com crescimento intra-uterino restrito, aborto e óbito fetal) em cada idade gestacional, foi utilizada a técnica estatística de análise de variância (ANOVA) e o método de Tukey para comparações múltiplas.

Foram considerados valores estatisticamente significativos o  $p < 0,005$ .

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Curva de normalidade

### a) Análise exploratória

Realizou-se estudo seccional com 1.184 fetos de gestações simples entre 11 e 13 semanas. A TAB, 1 apresenta o número de fetos, a média e o desvio-padrão do IP para cada semana gestacional.

TABELA 1

Número de fetos, média e desvio-padrão do índice de pulsatilidade por idade gestacional

<b>Idade gestacional</b>	<b>n</b>	<b>Média (dp)</b>
11	277	2,00 (0,48)
12	596	1,93 (0,49)
13	311	1,77 (0,45)

O GRAF. 1 mostra o IP *versus* CCN dos 1.184 fetos, onde se percebe que o aumento do CCN implica a diminuição do IP.

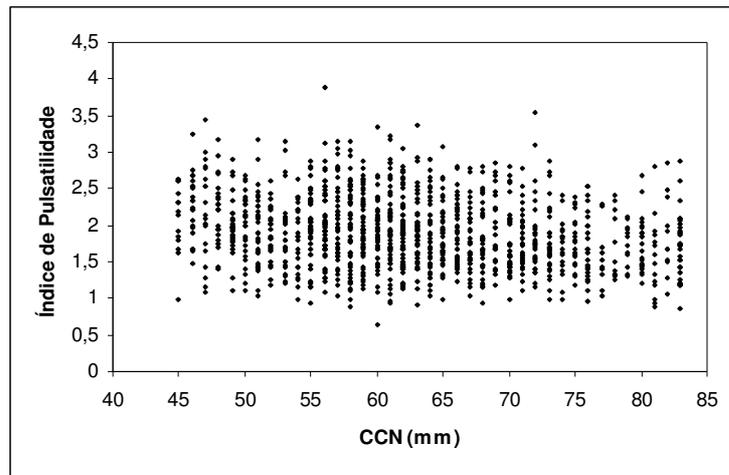


GRÁFICO 1 - Índice de pulsatilidade *versus* comprimento cabeça-nádega.

Testes de normalidade disponíveis no *software* SPSS 10.0 indicaram violação dessa suposição. Esse problema foi contornado fazendo-se uma transformação na variável em estudo (IP) a partir da raiz quadrada.

A TAB. 2 estabelece, para cada medida de CCN, o número de fetos observados, a média e desvio-padrão do IP e, ainda, os testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) e Shapiro-Wilk (SW) para a raiz quadrada do IP.

TABELA 2

Número de fetos, média, desvio-padrão e testes de normalidade do índice de pulsatilidade por comprimento cabeça-nádega

CCN	n	Media (dp)	Teste de Normalidade		CCN	n	Media (dp)	Teste de Normalidade	
			KS	SW **				KS	SW **
45	14	2,07 (0,47)	0,200*	0,130	65	40	1,87 (0,43)	0,200*	0,932
46	22	2,26 (0,43)	0,200*	0,763	66	45	1,92 (0,41)	0,095	0,067
47	20	2,18 (0,66)	0,200*	0,600	67	37	1,79 (0,42)	0,200*	0,721
48	22	2,18 (0,46)	0,200*	0,918	68	36	1,79 (0,48)	0,107	0,479
49	27	1,99 (0,40)	0,199	0,251	69	22	1,96 (0,50)	0,200*	0,504
50	29	2,00 (0,43)	0,200*	0,260	70	30	1,79 (0,47)	0,099	0,126
51	32	1,93 (0,50)	0,200*	0,902	71	29	1,81 (0,39)	0,200*	0,982
52	23	1,88 (0,38)	0,200*	0,939	72	30	1,85 (0,53)	0,051	0,025
53	26	1,88 (0,53)	0,200*	0,099	73	30	1,79 (0,47)	0,054	0,444
54	24	1,83 (0,46)	0,200*	0,444	74	18	1,69 (0,38)	0,200*	0,788
55	38	1,97 (0,49)	0,183	0,305	75	19	1,78 (0,36)	0,200*	0,691
56	50	2,02 (0,54)	0,200*	0,579	76	23	1,73 (0,47)	0,200*	0,605
57	44	2,04 (0,54)	0,200*	0,604	77	10	1,57 (0,43)	0,200*	0,420
58	55	1,99 (0,57)	0,069		78	11	1,72 (0,46)	0,134	0,060
59	52	1,97 (0,46)	0,200*		79	12	1,74 (0,28)	0,200*	0,391
60	50	1,94 (0,45)	0,180	0,240	80	22	1,74 (0,37)	0,200*	0,321
61	53	1,98 (0,55)	0,200*		81	14	1,56 (0,54)	0,200*	0,789
62	52	1,91 (0,50)	0,200*		82	11	1,85 (0,55)	0,200*	0,934
63	40	1,93 (0,50)	0,200*	0,955	83	30	1,70 (0,45)	0,200*	0,825
64	42	1,88 (0,52)	0,200*	0,263					

Limite inferior de significância, ou seja, valor- $p > 0,200$  ; \*\* Indicado para amostras com 50 observações ou menos.

## b) Curva de normalidade

A média do IP em cada CCN foi estimada por regressão polinomial. Primeiramente, ajustou-se o modelo de grau 3 (4), onde Y é o IP, X é o CCN, e  $b_i$  ( $i=0,1,2,3$ ) são os coeficientes a serem estimados.

$$Y = b_0 + b_1X + b_2X^2 + b_3X^3 \quad (4)$$

Porém, os coeficientes não foram estatisticamente significativos, como demonstra a TAB. 3.

TABELA 3

Ajuste do modelo polinomial de grau 3 para índice de pulsatilidade

<b>Coeficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
B <sub>0</sub>	2,046000	1,67	0,096
B <sub>1</sub>	-0,024940	-0,42	0,673
B <sub>2</sub>	0,0003384	0,36	0,718
B <sub>3</sub>	-0,0000018	-0,37	0,712

Ajustou-se, então, o modelo polinomial de grau 2, em que novamente os coeficientes  $b_1$  e  $b_2$  não foram estatisticamente significativos, como demonstra a TAB. 4.

TABELA 4

Ajuste do modelo polinomial de grau 2 para índice de pulsatilidade

<b>Coeficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
B <sub>0</sub>	1,5988000	8,15	0,000
B <sub>1</sub>	-0,0032470	-0,52	0,601
B <sub>2</sub>	-0,00000642	-0,13	0,895

O modelo polinomial de grau 1 apresentou resultados satisfatórios, com coeficientes estatisticamente significativos, como demonstra a TAB. 5.

TABELA 5

Ajuste do modelo polinomial de grau 2 grau 1 para índice de pulsatilidade

<b>Coeficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
B <sub>0</sub>	1,6244400	48,73	0,000
B <sub>1</sub>	-0,0040672	-7,73	0,000

O coeficiente de determinação  $R^2$  foi de 0,048. O GRAF. 2 apresenta as 1.184 observações do IP com a curva ajustada para a média.

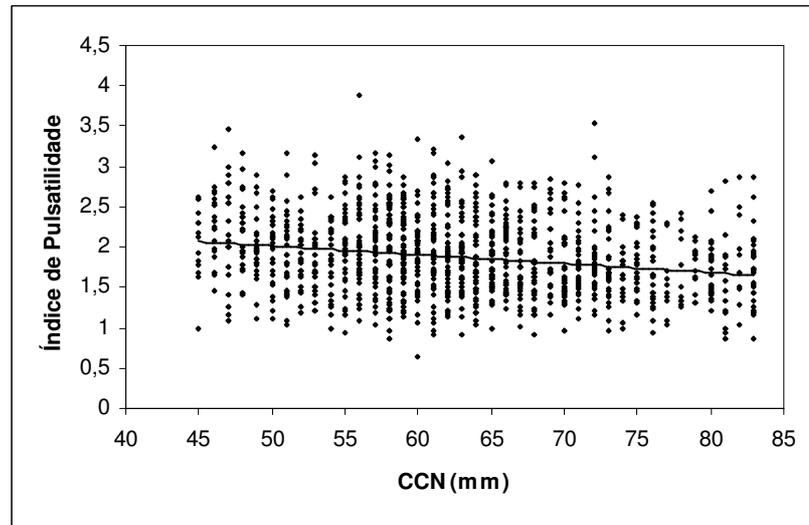


GRÁFICO 2 - Curva ajustada para a média do índice de pulsatidade.

Portanto, a equação para estimar a média do IP em cada CCN é:

$$\text{Média} = 1,624 - (0,0041 \times \text{CCN}) \quad (5)$$

A análise dos resíduos transformados demonstrou comportamento aleatório da variabilidade desses resíduos à medida que o CCN aumentou (GRÁF. 3).

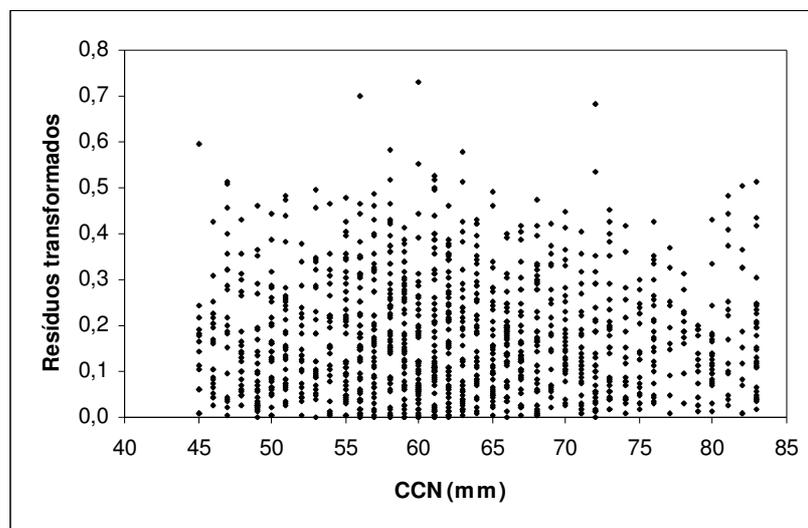


GRÁFICO 3 - Resíduos transformados *versus* Comprimento cabeça-nádega.

Portanto, não é necessário que o desvio-padrão também seja modelado em função do CCN. Para confirmar esse diagnóstico, ajustaram-se modelos polinomiais de ordens 1 e 2 e nenhum deles mostrou-se significativo (TAB. 6).

TABELA 6

Ajuste do modelo linear para os resíduos

<b>Modelo</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
Quadrático (Ordem 2)	B <sub>0</sub>	0,071429	0,618	0,537
	B <sub>1</sub>	0,002344	0,640	0,522
	B <sub>2</sub>	-0,0000198	-0,694	0,488
Linear (Ordem 1)	B <sub>0</sub>	0,150508	7,649	0,000
	B <sub>1</sub>	-0,000189	-0,610	0,542

Dessa forma, o desvio-padrão estimado é aquele fornecido pelo ajuste da média do IP, ou seja,  $dp=0,17269$ .

Para que a qualidade do ajuste da média e do desvio-padrão fosse verificada, calcularam-se os resíduos padronizados (Z score) segundo equação (6)

$$Z = \frac{\text{valor observado} - \text{média ajustada}}{\text{desvio padrão ajustado}} \quad (6)$$

Ao analisar esses resíduos versus CCN, percebe-se que eles estão dispersos de forma aleatória, a maioria distribuída em torno do valor zero e entre o 5<sup>o</sup> e o 95<sup>o</sup> percentis fornecidos pela distribuição normal.

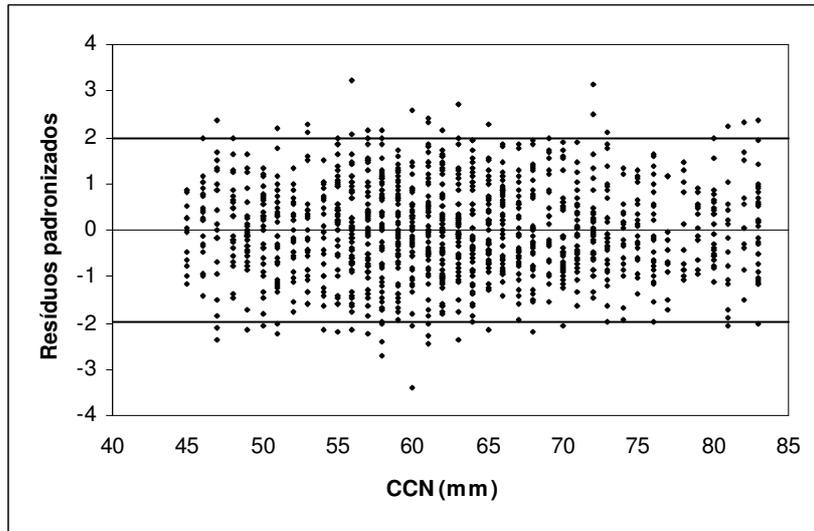
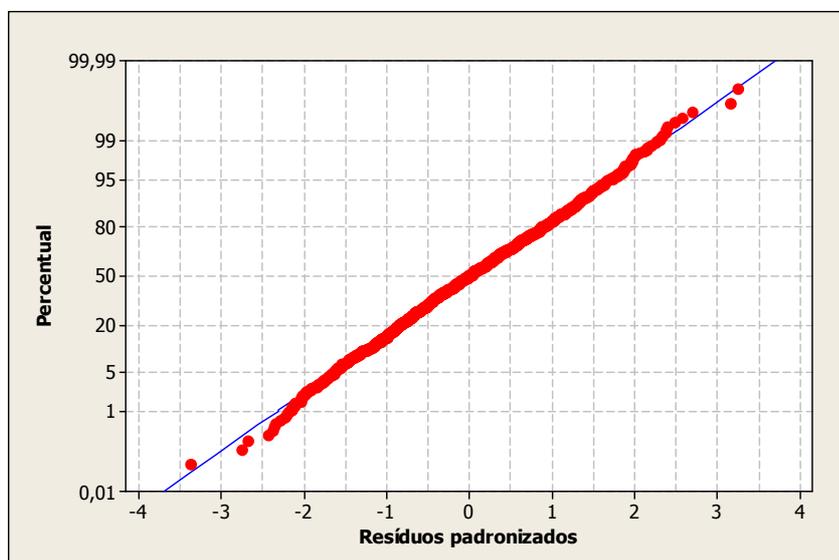


GRÁFICO 4 - Resíduos padronizados *versus* comprimento cabeça-nádega.

O gráfico de probabilidade normal (GRÁF. 5) e o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0,200$ ) confirmam que os resíduos padronizados estão normalmente distribuídos.

GRÁFICO 5 - Gráfico de probabilidade normal para os resíduos padronizados.



Portanto, o modelo ajustado para a média e o desvio-padrão é válido. O GRAF. 6 apresenta a média ajustada e o intervalo de referência de 95%.

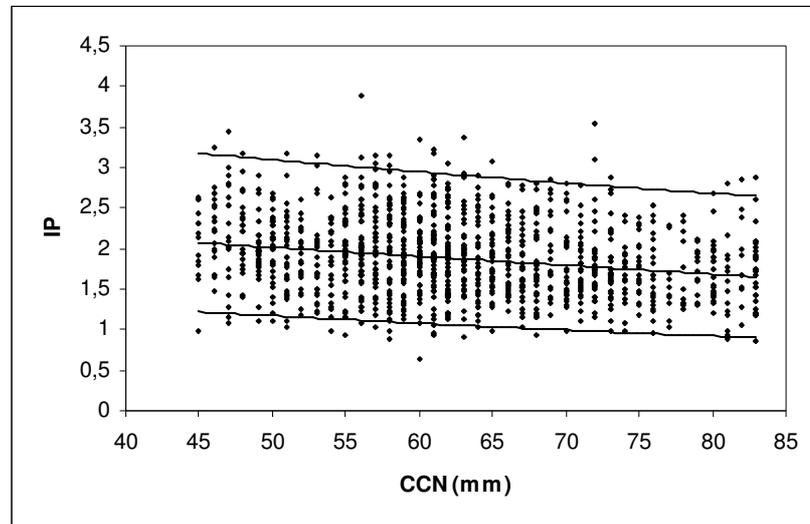


GRÁFICO 6 -: Intervalo de referência de 95% para índice de pulsatilidade.

Os valores de referência (ou valores de normalidade) podem ser calculados a partir da equação (7). Esses valores estão na TAB. 7.

$$\text{centil} = \text{média} + (K \times \text{desvio-padrão}) \quad (7)$$

TABELA 7

Valores de referência do índice de pulsatilidade

CCN	Centis						
	2,5%	5%	10%	50%	90%	95%	97,5%
45	1,28	1,41	1,56	2,16	2,86	3,07	3,27
46	1,25	1,38	1,53	2,12	2,82	3,03	3,23
47	1,23	1,35	1,50	2,09	2,78	2,99	3,18
48	1,20	1,33	1,47	2,06	2,74	2,95	3,14
49	1,18	1,30	1,44	2,02	2,70	2,91	3,10
50	1,15	1,27	1,42	1,99	2,66	2,87	3,06
51	1,13	1,25	1,39	1,96	2,63	2,83	3,02
52	1,10	1,22	1,36	1,93	2,59	2,79	2,98
53	1,08	1,20	1,34	1,89	2,55	2,75	2,94
54	1,05	1,17	1,31	1,86	2,52	2,72	2,90
55	1,03	1,15	1,28	1,83	2,48	2,68	2,86
56	1,15	1,28	1,42	2,00	2,67	2,88	3,07
57	1,14	1,26	1,41	1,98	2,65	2,86	3,05
58	1,13	1,25	1,39	1,96	2,63	2,83	3,02
59	1,12	1,23	1,38	1,94	2,61	2,81	3,00
60	1,10	1,22	1,36	1,93	2,59	2,79	2,98
61	1,09	1,21	1,35	1,91	2,57	2,77	2,96
62	1,08	1,19	1,33	1,89	2,55	2,75	2,94
63	1,06	1,18	1,32	1,88	2,53	2,73	2,92
64	1,05	1,17	1,31	1,86	2,51	2,71	2,90
65	1,04	1,16	1,29	1,84	2,49	2,69	2,88
66	1,03	1,14	1,28	1,83	2,47	2,67	2,86
67	1,01	1,13	1,27	1,81	2,46	2,65	2,84
68	1,00	1,12	1,25	1,80	2,44	2,63	2,82
69	1,02	1,14	1,27	1,82	2,46	2,66	2,85
70	1,01	1,13	1,26	1,81	2,45	2,65	2,83
71	1,00	1,12	1,25	1,79	2,43	2,63	2,81
72	0,99	1,10	1,24	1,78	2,42	2,62	2,80
73	0,98	1,09	1,23	1,77	2,40	2,60	2,78
74	0,97	1,08	1,22	1,76	2,39	2,59	2,77
75	0,96	1,07	1,21	1,74	2,37	2,57	2,75
76	0,95	1,07	1,20	1,73	2,36	2,55	2,73
77	0,94	1,06	1,19	1,72	2,35	2,54	2,72
78	0,94	1,05	1,18	1,70	2,33	2,52	2,70
79	0,93	1,04	1,17	1,69	2,32	2,51	2,69
80	0,92	1,03	1,16	1,68	2,30	2,49	2,67
81	0,91	1,02	1,15	1,67	2,29	2,48	2,66
82	0,90	1,01	1,14	1,66	2,27	2,46	2,64
83	0,89	1,00	1,12	1,64	2,26	2,45	2,62

## 5.2 Relação entre doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional e desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito, abortamento espontâneo e óbito fetal intra-útero

Realizou-se estudo com 1.454 fetos de gestações simples entre 11 e 13 semanas. O GRAF. 7 exhibe o índice pulsatilidade médio *versus* comprimento cabeça-nádega para os quatro grupos do estudo: fetos normais, aborto, óbito fetal e crescimento intra-uterino restrito (CIUR).

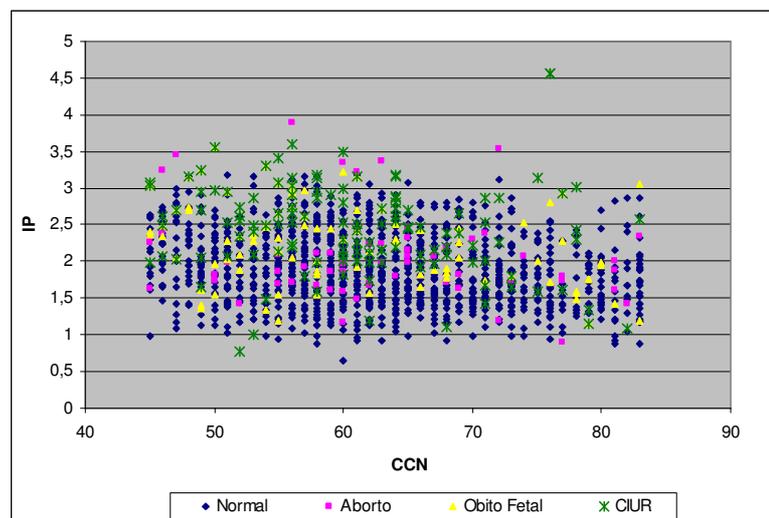


GRÁFICO 7 - Índice de pulsatilidade *versus* comprimento cabeça-nádega para os quatro grupos em estudo.

A TAB. 8 apresenta, por grupo, o número de fetos, a média e o desvio-padrão do IP em cada semana gestacional.

TABELA 8

Caracterização dos grupos em estudo por idade gestacional

	<b>Idade gestacional</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Normal (n=1184)	11	277	2,004	0,483
	12	596	1,932	0,495
	13	311	1,767	0,450
Aborto (n=57)	11	13	2,071	0,448
	12	29	2,018	0,432
	13	15	1,790	0,414
CIUR (n=126)	11	37	2,506	0,619
	12	64	2,442	0,507
	13	25	2,241	0,769
Óbito fetal (n=87)	11	35	2,309	0,607
	12	30	2,251	0,453
	13	22	2,102	0,759

Para comparar o IP médio dos quatro grupos em cada idade gestacional, utilizaram-se a técnica estatística de ANOVA e o método de Tukey para comparações múltiplas. Os GRAF. 8 e 9 contêm respectivamente, o *box-plot* do IP e a representação das médias dos grupos em cada semana gestacional avaliada.

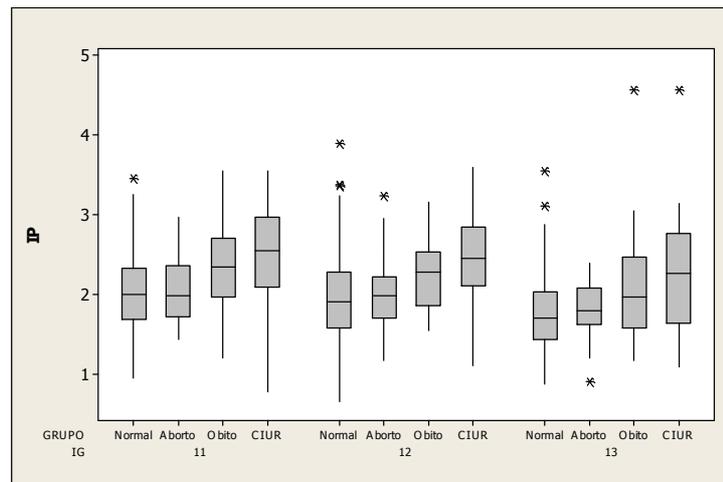


GRÁFICO 8 - *Box-plot* do índice de pulsatilidade dos grupos em cada idade gestacional avaliada.

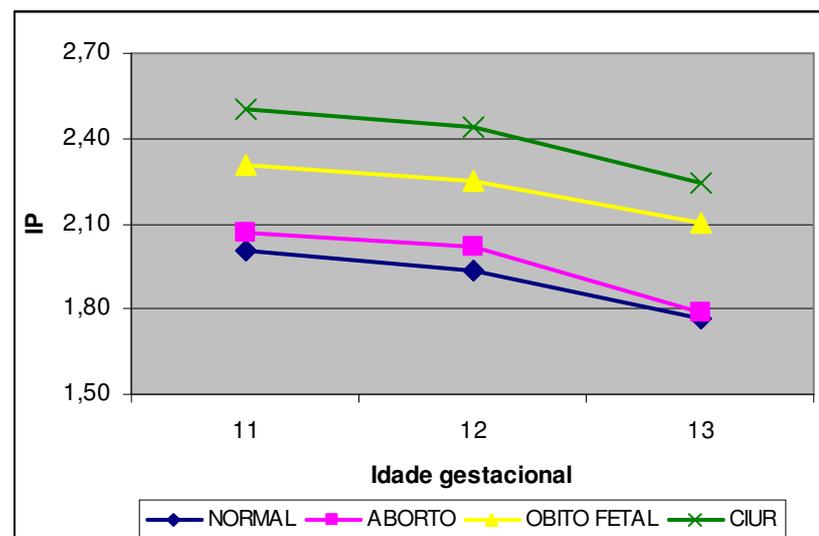


GRÁFICO 9 - Representação do índice de pulsatilidade médio dos grupos em cada idade gestacional.

Os resultados da ANOVA estão exibidos na TAB. 9 e indicam que nas três idades gestacionais em estudo houve diferença significativa entre o IP médio de pelo menos dois grupos.

TABELA 9

Análise de variância para comparação do índice de pulsatilidade entre os grupos

<b>Idade Gestacional</b>	<b>Estatística F</b>	<b>Valor-p</b>
11	13,01	0,000
12	23,60	0,000
13	9,47	0,000

A TAB. 10 apresenta os resultados do método de Tukey, que procura identificar em quais grupos reside a diferença de IP.

TABELA 10

Identificação dos grupos com diferença de índice de pulsatilidade  
(método de Tukey)

<b>Grupo</b>	<b>Idade Gestacional</b>		
	11	12	13
Normal <sup>A</sup>	2,00 <sup>CD</sup>	1,93 <sup>CD</sup>	1,77 <sup>CD</sup>
Aborto <sup>B</sup>	2,07 <sup>D</sup>	2,02 <sup>D</sup>	1,79 <sup>D</sup>
Óbito fetal <sup>C</sup>	2,31 <sup>A</sup>	2,25 <sup>A</sup>	2,10 <sup>A</sup>
CIUR <sup>D</sup>	2,51 <sup>AB</sup>	2,44 <sup>AB</sup>	2,24 <sup>AB</sup>

Letras diferentes indicam diferença estatística.

Percebe-se que, nas três idades gestacionais em estudo, o IP médio dos grupos óbito fetal e CIUR é significativamente maior do que o do grupo de fetos normais.

# 6 COMENTÁRIOS

Os profissionais que se dedicam à Medicina materno-fetal trabalham com a finalidade de proporcionar à gestante uma gravidez adequadamente monitorada, resultando um puerpério fisiológico e recém-nascido saudável. O caminho para se alcançar esse objetivo passa pelos tratamentos cada vez mais eficazes das doenças que acometem a gestante e o concepto. No entanto, o aprimoramento constante de tais tratamentos é intrinsecamente dependente de uma propedêutica eficaz e do diagnóstico precoce (Bricker e Neilson, 2003). Sem dúvida, o rastreamento de gestantes de alto risco e a instituição de medidas terapêuticas ainda no primeiro trimestre de gestação resultarão na melhora significativa dos resultados perinatais.

Fica evidente, neste trabalho, que há predomínio de dados com 12 semanas de gestação, uma vez que a maioria dos exames ultra-sonográficos no primeiro trimestre são realizados nessa idade gestacional (o que permite a determinação da cronologia da gravidez e a medida da translucência nugal). Devido ao seu uso freqüente, optou-se pela utilização da tabela de Robinson e Fleming (1975) para a determinação da idade gestacional a partir da medida do comprimento cabeça-nádegas.

O índice dopplervelocimétrico utilizado para o estudo foi o de pulsatilidade, por acredita-se que ele reflete melhor as variações na impedância vascular uterina. O exame foi feito por via abdominal, que permite melhor localização das artérias uterinas e a obtenção de traçado doppler de melhor qualidade (BOWER *et al.*, 1992; COHEN-OVERBEEK; PEARCE; CAMPBELL, 1985; HOLLIS *et al.*, 2001; SCHULMAN *et al.*, 1986).

Após confirmação da ausência de diferença estatisticamente significativa entre os índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas direitas e esquerdas, optou-se pelo uso do valor médio desses índices (média aritmética). Em estudo publicado em 1990, Den Ouden, Cohen-Overbeek, e Wladimiroff já haviam constatado que durante o primeiro trimestre gestacional há semelhança entre a impedância vascular uterina nas artérias direita e esquerda, independentemente do local de implantação do trofoblasto.

O primeiro passo no estudo de qualquer método propedêutico é a elaboração de uma tabela de normalidade. O conhecimento dos valores de referência permite diagnosticar se o paciente afasta-se do padrão considerado fisiológico para a população na qual está incluído. Na elaboração da curva de normalidade, excluímos todas as gestantes que apresentaram intercorrências passíveis de interferir no fluxo sanguíneo uterino.

Não se encontrou na literatura outro trabalho mostrando a elaboração de uma tabela dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas entre 11 e 13 semanas gestacionais (comprimento cabeça-nádegas entre 45 e 84mm), no entanto, todos os estudos a respeito do comportamento da circulação uterina no primeiro trimestre confirmam a queda gradual da impedância vascular com o evoluir da gravidez (DICKY; HOWER, 1995; JURKOVIC *et al.*, 1991; DEN OUDEN; COHEN-OVERBEEK; WLADIMIROFF, 1990; VALENTIN *et al.*, 1996).

Sabe-se que o processo de migração trofoblástica resulta na formação de uma rede vascular de baixa resistência (BURROWS; KING; LOWE, 1996;

PIJNENBORG *et al.*, 1983). A migração trofoblástica interfere, portanto, diretamente na queda da resistência vascular, o que foi comprovado por Prefumo *et al.*, em trabalho publicado em 2004, mostrando menor proporção de invasão trofoblástica decidual endovascular nos casos de maior impedância da artéria uterina.

No entanto, a queda na resistência vascular uterina na gestação inicial também apresenta relação com o aumento sistêmico dos níveis hormonais do estrógeno e da progesterona, além do processo de implantação trofoblástica em si. Isto pode ser confirmado pelo fato de que essa diminuição da impedância vascular uterina surge nas pacientes com gestação ectópica (JAUNIAUX *et al.* 1994; JURKOVIC; JAUNIAUX; CAMPBELL, 1992) e nas mulheres pós-menopausadas usuárias de terapia de reposição hormonal (BATTAGLIA *et al.*, 2004; EXACOUSTOS *et al.*, 1999; VAN BAAL *et al.*, 1999).

Para comparar os índices de pulsatilidade das gestações que evoluíram com crescimento intra-uterino restrito e perda gestacional com aquelas que tiveram evolução normal, optou-se pela comparação da média do índice de pulsatilidade em cada idade gestacional, pois não se dispunha de número suficiente de casos alterados que possibilitassem realizar a comparação em cada CCN.

As gestações que apresentaram crescimento intra-uterino restrito foram definidas, neste estudo, como aquelas que resultaram em fetos (vivos ou natimortos) com peso inferior a  $-2$  desvios-padrão. A escolha por este ponto de corte deveu-se à sua alta sensibilidade. Foram excluídas as gestantes expostas a fatores que

poderiam acometer o crescimento fetal.

Para a seleção dos outros grupos, o critério adotado foi o da Organização Mundial de Saúde, que define abortamento como a perda embrionária ou fetal até 20 semanas de idade gestacional. O decesso fetal após esse período foi denominado óbito fetal intra-útero. Os critérios de exclusão utilizados nesses grupos objetivaram excluir as gestantes expostas a fatores que pudessem contribuir para a ocorrência de perda da gestação.

Verificou-se que o grupo que evoluiu com crescimento intra-uterino restrito apresentou índices de pulsatilidade significativamente mais elevados que o grupo normal. Essa relação entre recém-nascidos com peso inferior ao adequado para a idade gestacional e elevada resistência vascular uterina no primeiro trimestre de gravidez já havia sido evidenciada nos trabalhos publicados por Dugoff *et al.* (2005), Harrington *et al.* (1997), Hollis *et al.* (2003) e Martin *et al.* (2001).

Gómez *et al.* (2005) descreveram mais altos índices de pulsatilidade nas artérias uterinas entre 11 e 14 semanas gestacionais entre as gestantes que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia e/ou crescimento intra-uterino restrito, quando comparadas com gestações de evolução normal. A ocorrência de crescimento intra-uterino restrito em gestações com maior índice de pulsatilidade em artérias uterinas no primeiro trimestre indica a possibilidade de rastreamento precoce da ocorrência de insuficiência placentária durante a gestação.

No presente estudo não houve diferença significativa na resistência vascular

uterina no primeiro trimestre entre as gestações normais e aquelas que evoluíram para abortamento. Considerando-se que abortos espontâneos ocorrem predominantemente até nove semanas de gestação, acredita-se que para detectar-se a existência de uma possível correlação positiva entre maior resistência vascular uterina e ocorrência de abortos, o doppler deverá ser realizado o mais precocemente possível. Leibe *et al.* (1998), estudando gestações entre seis e 12 semanas, registraram que aquelas com maior índice de pulsatilidade em artérias uterinas tinham risco aumentado de evolução para aborto. Resultados semelhantes foram obtidos por Habara *et al.* (2002) e Nakatsuka *et al.* (2003), que estudaram mulheres a partir de cinco semanas de gestação com história de abortos recorrentes.

Supõe-se que a ocorrência de decesso fetal nas gestações que apresentaram maior índice de pulsatilidade em artérias uterinas no primeiro trimestre tenha sido resultado do desenvolvimento de insuficiência placentária nessas pacientes. Não há trabalhos na literatura relacionando doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre e óbito fetal após 20 semanas.

Apesar de pesquisas recentes indicarem a existência de correlação positiva entre índices de pulsatilidade elevados em artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez e o subsequente desenvolvimento de pré-eclâmpsia (GOMEZ *et al.*, 2005; PARRA *et al.*, 2005), não foi possível incluir tal alteração neste estudo. Quase todas as gestantes que evoluíram com aumento dos níveis pressóricos não realizaram dosagem de proteinúria durante a gravidez, pois tal exame não foi solicitado pelos obstetras-assistentes.

A despeito da escassez de dados na literatura sobre a reprodutibilidade do exame, tendo em vista que a insonação das artérias uterinas por via abdominal no primeiro trimestre de gestação não se trata de um procedimento tecnicamente complexo, este estudo apresentou alta reprodutibilidade. Por esse motivo e pelo fato de ambos os examinadores apresentarem formação semelhante pela *The Fetal Medicine Foundation*, variações interobservadores foram desconsideradas, mesmo em se tratando de um possível viés.

Pesquisas complementares precisam ser desenvolvidas para a verificação da aplicação prática da tabela de normalidade a partir dos cálculos de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos. Isto será possível após coletar-se maior número de casos alterados, suficientes para serem comparados na tabela em cada CCN.

A incisura protodiastólica no doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional é outro parâmetro que merece melhor investigação em trabalhos que descrevam a correlação entre a presença e a profundidade dessa incisura e a evolução da gravidez.

Também estão incluídos nessa mesma linha de pesquisa projetos de estudos sobre o uso de medicamentos (principalmente o ácido acetilsalicílico) no primeiro trimestre de gestação e seu impacto sobre a circulação uterina e na prevenção de insuficiência placentária.

# 7 CONCLUSÕES

- A curva de normalidade dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas durante o primeiro trimestre de gestação (comprimento cabeça-nádega entre 45 e 84mm correspondendo a 11 a 13 semanas gestacionais) evidenciou diminuição progressiva dos valores com o avançar da idade gestacional.
- Ao compararem-se os índices de pulsatilidade das artérias uterinas (por semana gestacional) entre o grupo que evoluiu com gestações normais e os que tiveram resultados gestacionais desfavoráveis, observou-se ausência de diferença significativa entre o grupo normal e o que evoluiu para abortamento espontâneo, valores significativamente maiores nos grupos que evoluíram para crescimento intra-uterino restrito e decesso fetal.

# REFERÊNCIAS

AARDEMA, M.W. *et al.* Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2000; v.16;n.7:p.630-4.

ABD EL AAL, D.E. *et al.* Uterine artery doppler blood flow in cases of hydatidiform mole and its correlation with beta-HCG. **Eur J Obstet Gynecol**, Limerick, 2003; v.111;n.2:p.129-34.

ALBUQUERQUE, C.A. *et al.* Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. **Early Hum Dev**, Amsterdam, 2004; v.80;n.1:p.31-42.

AMIT, A. *et al.* The effect of a nitric oxide donor on Doppler flow velocity waveforms in the uterine artery during the first trimester of pregnancy. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1998; v.11:p.94-98.

AXT FLIEDNER R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. **Clin Exp Obstet Gynecol**. Philadelphia, 2004;31(1):9-11

AZEVEDO, G.D. *et al.* Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal women : a transvaginal Doppler study. **Maturitas**, Limerick, 2004; v.47;n.3:p.195-200.

BATTAGLIA, C. *et al.* Tibolone, oral or transdermal hormone replacement and colour Doppler analysis: a prospective, randomised pilot study. **Maturitas**, Limerick, 2004; v.48;n.4:p.446-55.

BECKER, R. *et al.* Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. **J Perinat Med**, Berlin, 2002; p.30;n.5:p.388-94.

BERNSTEIN, I.M. *et al.* Uterine artery hemodynamics adaptations through the menstrual cycle into early pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, 2002; v.99;n.4:p.620-4.

BINDRA, R. *et al.* Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;n.6:p.587-9.

BOLLINGER, A.; PARTSCH, H. Christian Doppler is 200 years young. **Vasa**; 2003; v.32;n.4:p.225-33.

BOWER, S. *et al.* Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1992; v.2;n.4:p.261-5.

BOWER, S.J. *et al.* Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1996; v.103;n.7:p.625-9.

BOWER, S. *et al.* Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1998; v.12:p.260-64.

BRENT, R.L.; JENSH, R.P.; BECKMAN, D.A. Medical sonography: reproductive effects and risks. *In.* CHEVERNAK, F.A.; ISAACSON, G.C.; CAMPBELL, S. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston: 1993; v.1:p.111-132.

BRICKER L. e NEILSON J.T. **Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation)**. Cochrane review in: Cochrane library, issue 3, 2003. Oxford : update software.

BURROWS, T.D.; KING, A.; LOKE, Y.W. Trophoblast migration during human placental implantation. **Hum Reprod Update**, Oxford, 1996; v.2;n.4:p.307-321.

CALLEN, W.P. **Ultrason em ginecologia e obstetrícia**. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, editora Guanabara-Koogan, 1996. p.488

CAMPBELL, S.; DIAZ-RECASENS, J.; GRIFFIN, D.R. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. **Lancet**, New York, 1983; v.1:p.675-7

CARBILLON, L. *et al.* Uteroplacental haemodynamics and uterine artery Doppler practice at 12 weeks gestation. **Gynecol Obstet Fertil**, Basel, 2003; v.31;n.4:p.378-81.

CARBILLON, L. *et al.* Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. **Fetal Diagn Ther**, 2004; v.19;n.4:p.381-4.

CHITTACHAROEN, A.; THEPPISAI, U.; MANONAI, J. Transvaginal colour Doppler sonographic evaluation of the uterus in postmenopausal women on daily raloxifene therapy. **Climateric**, 2002; v.5;n.2:p.156-9.

CICINELLI, E. *et al.* The vascular cast of the human uterus: from anatomy to physiology. **Ann N Y Acad Sci**; New York, 2004; v.1043:p.19-26.

COHEN-OVERBEEK, T.E.; PEARCE, J.M.; CAMPBELL S. The antenatal assessment of utero-placental and feto-placental blood flow using Doppler ultrasound. **Ultrasound Med Biol**, Carnforth, 1985; v.11:p.329-39.

COOMARASAMY, A. *et al.* Individualising use of aspirin to prevent pré-eclampsia : a framework for clinical decision making. **Br J Obstet Gynecol**; Oxford, 2003; v.110; p.882-8.

CUNNINGHAM, F.G. *et al.* **Willians Obstetrícia**. Editora Guanabara Koogan. 20ed, 2000. p.164-166.

DEN OUDEN, M.; COHEN-OVERBEEK, T.E.; WLADIMIROFF, J.W. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1990; v.97:p.716-9.

DICKEY, R.P.; HOWER, J.F. Ultrasonographic features of uterine blood flow during the first 16 weeks of pregnancy. **Hum Reprod**, Oxford, 1995. v.10:p.2448-52.

DICKEY, R.P.; HOWER, J.F. Relationship of estradiol and progesterone levels to uterine blood flow during early pregnancy. **Early Pregnancy**, 1996; v.2;n.2:p.113-20.

DRAGOJEVIC, S. *et al.* The role of transvaginal colour Doppler sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding. **Arch Gynecol Obstet**, 2004; p.17.

DUBIEL, M. *et al.* Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. **Early Hum Develop**, Amsterdam, 1997; v.47;p.177-184.

DUGOFF, L. *et al.* First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.193:p.1208-12.

EL-HAMED, A. *et al.* A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. **Hypertension in pregnancy**, Dallas, 2005; v.24:p.137-45.

EVANS, M.I. *et al.* Ripening of the human cervix with porcine ovarian relaxin. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1983; v.147:p.410.

EXACOUSTOS, C. *et al.* Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler : study in different phases of sequential therapy. **Fertil Steril**, Birmingham, 1999; v.71;n.3:p.536-43.

FARRELL, T.; CHIEN, P.F.W.; MIRES, G.J. The reliability of the detection of an early diastolic notch with uterine Doppler velocimetry. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1998, v.105:p.1308-11.

FAY, R.A. *et al.* Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the mid-trimester: observation on the development of a low resistance circulation. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, Boston, 1994; v.4:p.391-5.

FLEISCHER, A.; SCHULMAN, H.; FARMAKIDES, G. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1986. v.154:p.806 –13.

FITZGERALD, D.E.. DRUMM, J.E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **Br Med J**, London, 1977; v.3;n.2(spl 6100):p.1450-1.

GARDNER, E.; GRAY, D.J.; O'RAHILLY, R. **Anatomia**: estudo regional do corpo humano. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 4ed., 1988; p.469-474.

GANT, N.F. *et al.* The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, 1974, v.43:p.854.

GOMEZ, O. *et al.* Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2005; v.26:p.490-94.

GUNENC, O. *et al.* The effect of methyldopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in preeclamptic patients. **Arch Obstet Gynecol**, local, 2002; v.266;n.3:p.141-4.

GUZIN, K. *et al.* The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. **Arch Obstet Gynecol**, 2005; v.272; n.3:p.283-8.

HABARA, T. *et al.* Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. **Hum Reprod**, Oxford, 2002; v.17;n.1:p.190-4.

HABEK, D. *et al.* Fetal biophysical profile cerebro-umbilical ratio in assessment of brain damage in growth restricted fetuses. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Limerick, 2004; v.114,n.1:p.29-34.

HARRINGTON, K.F. *et al.* Doppler ultrasound of uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1996; v.7:p.182-8.

HARRINGTON, K. *et al.* Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. **Br J Obstet Gynecol**; Oxford, 1997; v.104:p.674-81.

HECHER K. *et al.* Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. **Am J Obstet Gynecol**. Saint Louis, 1995; v.173;n.1:p.10-5.

HOLLIS, B. *et al.* Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;n.6:p.593-7.

HOLLIS, B. *et al.* First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, Boston, 2003, v.22:p.373 - 6.

JAFFE, R.; WARSOFF S.L. Transvaginal color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in the normal first-trimester pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1991; v.164;n.3:p.781-85.

JAUNIAUX, E. *et al.* The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, 1994, v.84;p.338.

JAUNIAUX, E.; NICOLAIDES, K.H. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1997; v.9;n.1:p.17-21.

JURKOVIC, D. *et al.* Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. **Obstet Gynecol**; New York, 1991; v.77:p.365-9.

JURKOVIC, D. *et al.* Transvaginal color Doppler study of blood flow in ectopic pregnancies. **Fertil Steril**, Birmingham, 1992; v.52:p.68-73.

JURKOVIC, D.; JAUNIAUX, E.; CAMPBELL, S. **Doppler ultrasound investigations of pelvic circulation during the menstrual cycle and early pregnancy.** The first twelve weeks of gestation. Heidelberg. Springer-Verlag; 1992; p:78-96.

KONJE, J.C.; ABRAMS, K.R.; TAYLOR, D.J. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. **Acta Obstet Gynecol Scand**, Copenhagen, 2005; v.84;n.3:p.230-7.

KURDI, W. *et al.* The role of colour Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1998; v.12;n.5:p.339-45.

KURDI, W. *et al.* Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. **Eur J Obstet Gynecol**, Limerick, 2004; v.117;n.1:p.20-3.

KURJAK, A. *et al.* The assessment of normal early pregnancy by transvaginal color Doppler ultrasonography. **J Clin Ultrasound**, Thorofare, 1993; v.21:p.3-8.

KURJAK, A. *et al.* Transvaginal color and pulsed Doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: normal versus abnormal. **J Ultrasound Med**, New York, 1994; v.13:p.43-47.

LEIBLE, E.S. *et al.* Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, 1998; v.179;n.6:p.1587-93.

LEWIS, B.D. *et al.* Current applications of color Doppler imaging in the abdomen and extremities. **Radiographics**, 1989; v.9;n.4:p.599-631.

LIN, S. *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into myometrium of placental bed. **Obstet. Gynecol**, New York, 1995, v.85:p.760-5.

LOBOS, H.; RENNIE, J.J.; LEES, C. The natural history of fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler. **Prenat Diagn**, 2005; v.25:p.331-2.

MAKIKALLIO, K.; TEKAY, A.; JOUPPILA, P. Uteroplacental hemodynamics early human pregnancy : a longitudinal study. **Gynecol Obstet Invest**, New York, 2004; v.58;n.1:p.49-54.

MARTIN, A.M. *et al.* Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;n.6:p.583-6.

MASTROGIANNIS, D.S.; LUCKENBAU, A.; O'BRIEN, W.F. Cocaina decreases urinary prostacyclin release in pregnancy : correlation with uterine and umbilical Doppler velocimetry. **J Mater Fetal Neonatal Med**, New York, 2003; v.14;n.6:p.383-8.

MOORE, K.L. **Anatomia orientada para a clínica**. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 3ed., 1992. p.235-259.

MUSUMECI, R.; VILLA, R. Symphysis púbis separation during vaginal delivery with epidural anesthesia. Case report. **Reg Anesth**, 1994; v.19 :p.289.

NAKATSUKA, M. *et al.* Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. **J Ultrasound Med**, New York, 2003; v.22;n.1:p.27-31.

NICOLAIDES, K.H.; RIZZO, G.; HECHER, K. Screening for placental insufficiency by uterine artery Doppler. **Placental and fetal Doppler**, London, 2000; v.89;p.104.

OHKUCHI, A. *et al.* Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2000; v.16;n.2:p.171-8.

OLOFSSON, P.; LAURINI, R.N.; MARSAL, K. A high artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Limerick, 1993; v.49:p.161-8.

OSHIRO B.T., SILVER R.M., SCOTT J.R., YU H., BRANCH W. Antiphospholipid antibodies and fetal death. **Obstet Gynecol**, New York, 1996. 87; 489.

OZTURK, O. *et al.* Role of utero-ovarian vascular impedance: predictor of ongoing pregnancy in an IVF-embryo transfer programme. **Reprod Biomed Online**, 2004; v.9;n.3:p.299-305.

PAPAGEORGHIU, A.T. *et al.* Multicenter screening for pré-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. **Ultrasound Ostet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;p.441-9.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; YU, C.K.H.; NICOLAIDES, K.H. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. **Best Prsct Res Clin Obstet Gynecol**, New York, 2004, v.18;p.393-96.

PARK, Y.W. *et al.* The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of uterine artery. **J Ultrasound Med**, New York, 1996; v.15:p.47-51.

PARRA, M. *et al.* Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.193:p.1486-91.

PEDERSEN J.F., MOLSTED-PEDERSEN L. Early growth retardation in diabetic pregnancy. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1979 278 ; 18.

PELLIZZARI, P. *et al.* Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2002; v.19;n.4:p.366-70.

PETERSEN, L.K. *et al.* Relaxin-induced weakening of human fetal membranes in vitro. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Limerick, 1994; v.57:p.123.

PIAZZE, J.J. *et al.* Association between maternal-fetal doppler velocimetry and fetal lung maturity. **J Perinat Med**, Berlin, 2003; v.31;n.6:p.484-8.

PIJNENBORG, R. *et al.* Trophoblastic invasion of human deciduas from 8-18 weeks of pregnancy. **Placenta**; London, 1980; v.1;p.3-19.

PIJNENBORG, R. *et al.* Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. **Placenta**, London, 1983; v.4:p.397-414.

PREFUMO, F. *et al.* Reference values for ductus venosus Doppler flow measurements at 10-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**; Boston, 2002, v.20n.1:p.42-6.

PREFUMO, F. *et al.* The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weigth. **Obstet Gynecol**, New York, 2004; v.103;n.4:p.764-8.

PREFUMO, F.; SEBIRE, N.J.; THILAGANATHAN, B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery indices. **Hum Reprod**, Oxford, 2004; v.19;n.1:p.206-9.

REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B. **Obstetrícia fundamental**. 7ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1995;p.80-84.

ROBERTS, J..M.; REDMAN, C.W.G. Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. **Lancet**; New York, 1993, v.341;p.1447.

ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I.; DIXON, G. Uteroplacental vascular pathology. **Eur J Obstet Reprod Biol**, Limerick, 1975; v.5:p.47-65.

ROBINSON, P.; FLEMING, J.E.E. A critical evaluation of sonar crown-rump length measurements. **Br J Obstet Gynaecol**, Oxford, 1975; v.82:p.702-10.

ROHEN, J.W.; YOCOCHI, C. **Anatomia humana**. Atlas fotográfico de anatomia sistêmica e regional. 3ed. Editora Manole, São Paulo, 1993: p.338-339.

SAGOL, S. *et al.* The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with histopathology of the placental bed. **N Z J Obstet Gynecol**, New Zeland, 1999; v.39;n.3:p.324-9.

SATO, H. A study for predicting toxemia of pregnancy by the diastolic notch in pulsed Doppler flow velocity waveforms of the uterine arteries – quantitative analysis of the diastolic notch as uterine arterial index. **Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi**, Tokyo, 1995; v.47;n.10:p.1055-62.

SCHILD, R.L. *et al.* Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. **Fertil Steril**, Birmingham, 2001;v.75;n.2:p.361-6.

SCHULMAN, H. *et al.* Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1986; v.155:p.1031-6.

SCHULMAN H. The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of the uterine and umbilical arteries. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1987; 156; 889-93.

SCHWARZE, A. *et al.* Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. **Arch Gynecol Obstet**, 2005; v.271:p.46-52.

SELIGMAN, S.P. *et al.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1994, v.171;p.944.

SPERNOL, R. *et al.* Doppler flow measurements of the uterine artery. A prognostic factor for success in treatment by IVF? **Ultrasall Med**, 1993; v.14;n.4:p.175-7.

STEER, C.V. *et al.* Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. **Fertil Steril**, Birmingham, 1995; v.63;n.1:p.101-8.

STUART, B. *et al.* Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1980, v.87; p.780.

THALER, I., WEINER, Z., ITSKOVITZ, J. *Sistolic or diastolic not in uterine artery blood velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome.* **Obstet. Gynecol**, New York, 1992; 80: 277-82.

TURAN, C. et al. *Misoprostol administration in first-trimester pregnancies with embryonic demise reduces uterine arterial blood flow.* **J Matern Fetal Neonatal Méd**, New York, 2003; v.14;n.4:p.226-8.

VAINIO, M. et al. *Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches.* **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 2002; v.109;p.161-7.

VALENTIN, L. et al. *Effect of a prostaglandin E1 analogue (gemeprost) on uterine and luteal circulation in normal first trimester pregnancies: a Doppler velocimetry study.* **Eur J Obstet Gynecol**, Limerick, 1995; v.59;n.1:p.25-34.

VALENTIN, L. et al. *Uteroplacental and luteal circulation in normal first-trimester pregnancies : Doppler ultrasonographic and morphologic study.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1996; v.174;n.2:p.768-75.

VAN BAAL, W.M. et al. *Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterine and central retinal arteries in healthy postmenopausal women.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1999; v.181;n.6:p.1365-73.

WALSER E. *Sonography of arcuate uterine blood vessels.* **J Ultrasound Med**, Boston, 1985 , 4 ; 229

YAMAMOTO, T. et al. *Reduced flow-mediated vasodilation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.192;v.2:p.558-63.

YIP, S. et al. *Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy.* **Obstet Gynecol**, New York, 2000; v.95;n.2:p.232-35.

YU, C.K.H. et al. *An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.193:p.429-36.

ZEEMAN, G.G. et al. *Maternal and fetal artery Doppler findings in women with chronic hypertension who subsequently develop superimposed pre-eclampsia.* **J Matern Fetal Neonatal Med** 2003 Nov;14(5):318-23.

ZIMMERMANN, P. et al. *Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters.* **Ultrasound Obstet. Gynecol**, Boston, 1997; v.9:p.330-8.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Medicina

Adriana Belo Fernandes

**DOPPLERVELOCIMETRIA  
DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO PRIMEIRO  
TRIMESTRE DE GESTAÇÃO:  
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE PULSATILIDADE E  
CORRELAÇÃO COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO  
RESTRITO E PERDA GESTACIONAL**

Belo Horizonte-MG

2006

**ADRIANA BELO FERNANDES**

**DOPPLERVELOCIMETRIA  
DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO PRIMEIRO  
TRIMESTRE DE GESTAÇÃO:  
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE PULSATILIDADE E  
CORRELAÇÃO COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO  
RESTRITO E PERDA GESTACIONAL**

Dissertação apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher.

Programa de Pós Graduação em Saúde da Mulher

Área de concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Jorge Barreto Viegas Castro

Belo Horizonte-MG

2006

Às gestantes que se consultaram na Clínica Gennus  
e tornaram possível este trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Professor Doutor Mário Jorge Barreto Viegas Castro, pelo carinho e dedicação, pela inesgotável paciência e por sempre acreditar no meu potencial.

Aos meus pais José Geraldo Fernandes e Susana Aparecida Fernandes, pelo apoio incondicional.

Ao meu colega e amigo Aristóteles Santos Chaves, pela paciência, solidariedade e pelo companheirismo em todos os momentos.

Aos colegas Mário Dias Corrêa Júnior e Gui Tarcízio Mazzoni Júnior, pelo incentivo e apoio na execução desta dissertação.

A Marcos Murilo Faria e Heverton Pettersen, pela disponibilidade e pela generosidade em ceder seu magnífico banco de dados sem o qual esta dissertação não seria possível.

A Magda Carvalho Pires, pela análise estatística impecável.

A Magda Roquette Taranto Barbosa, pela cordialidade e gentileza e por realizar a revisão desta dissertação com tamanho esmero e competência.

## RESUMO

Muitos estudos já demonstraram o valor do doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação, apresentando-o como método de rastreamento eficiente para a identificação das pacientes de risco. Tais investigações correlacionam o aumento da resistência ao fluxo e a persistência de incisura protodiastólica nesses vasos com mais probabilidade de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito. O presente trabalho retrospectivo analisou o banco de dados da Clínica de Medicina Fetal Gennus (Belo Horizonte-MG). Foram incluídos os exames ultra-sonográficos realizados entre 11 e 13 semanas gestacionais, com medida do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, feitos na Clínica Gennus no período de dezembro de 1994 a março de 2004. Os dados sobre a evolução da gestação foram obtidos com as pacientes ou com os obstetras, por contato telefônico ou por carta. Aplicando-se critérios de inclusão e exclusão, os dados foram divididos em gestações: de evolução normal; que apresentaram crescimento intra-uterino restrito; que evoluíram para aborto; que evoluíram para óbito fetal intra-uterino. Os objetivos deste estudo foram: elaborar uma curva de normalidade para valores de índice de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação e verificar a correlação entre os índices de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre e a ocorrência de crescimento intra-uterino restrito, abortamento espontâneo e óbito fetal intra-útero (perda gestacional após 20 semanas). A curva de normalidade dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas durante o primeiro trimestre de gestação evidenciou diminuição progressiva dos valores com o avançar da idade gestacional. Ao compararem-se os índices de pulsatilidade das artérias uterinas (por semana gestacional) entre o grupo que evoluiu com gestações normais e os grupos que tiveram resultados gestacionais desfavoráveis, observou-se ausência de diferença significativa entre o grupo normal e o grupo que evoluiu para abortamento espontâneo, valores significativamente maiores nos grupos que evoluíram para crescimento intra-uterino restrito e decesso fetal. O aumento da resistência vascular uterina no primeiro trimestre gestacional pode ser um indicador precoce de insuficiência placentária.

Palavras chave: Artérias uterinas. Índice de pulsatilidade. Doppler. Perda gestacional. Crescimento intra-uterino restrito.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
FD	Freqüência doppler
FÉ	Freqüência emitida
FR	Freqüência recebida
GIG	Grande para a idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RN	Recém-nascido
S/D	Sístole/diástole
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
V	Velocidade do fluxo sangüíneo









# 1 INTRODUÇÃO

A gestação causa profundo impacto sobre os processos fisiológicos do corpo materno. Modificações físicas e psicológicas necessitam ocorrer para hospedar e proporcionar o desenvolvimento normal do futuro bebê. Qualquer desequilíbrio nessa delicada interação pode resultar em conseqüências desastrosas, de grande repercussão tanto pessoal quanto social, uma vez que os índices de mortalidade materna e perinatal são importantes indicadores de saúde de uma população.

O aprimoramento da assistência perinatal e a crescente evolução técnica dos métodos propedêuticos têm estimulado a realização de pesquisas visando ao estabelecimento de parâmetros para a identificação mais precoce possível daquelas gestações com maior risco de resultados adversos. Importantes avanços surgiram especificamente na área da propedêutica materno-fetal não invasiva, decorrentes do desenvolvimento da ultra-sonografia e da dopplervelocimetria.

Por esses motivos, inúmeras pesquisas buscam o desenvolvimento de métodos para rastrear quais são as gestantes de maior risco de desenvolvimento de doença hipertensiva e insuficiência placentária, visando à sua identificação o mais precocemente possível, mesmo quando os parâmetros laboratoriais de rotina apresentam-se normais. O objetivo final de tais esforços é proporcionar a efetiva aplicabilidade clínica de métodos capazes de prevenir o subsequente desenvolvimento da doença placentária

Muitos estudos já demonstraram o valor do doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação, apresentando-o como método de rastreamento

eficiente para a identificação das pacientes de risco. Tais investigações correlacionam o aumento da resistência ao fluxo e a persistência de incisura protodiastólica nesses vasos com mais probabilidade de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito.

No entanto, a identificação mais precoce das pacientes de alto risco (ainda no primeiro trimestre de gravidez) causaria importante impacto favorável sobre o prognóstico, pois permitiria o início imediato de medidas preventivas e o acompanhamento mais detalhado da gestante, o que diminuiria a incidência de complicações.

Este estudo é parte de um projeto mais abrangente de um grupo de pesquisas a respeito dos métodos propedêuticos ultra-sonográficos em Obstetrícia, com ênfase no primeiro trimestre gestacional. Inicialmente, elaborou-se uma curva de normalidade dos valores dopplervelocimétricos das artérias uterinas, uma vez que, na pesquisa de doenças, faz-se necessário, primeiramente, o estabelecimento dos parâmetros que serão considerados normais. Acredita-se que as curvas de normalidade são de crucial importância na área médica, pois possibilitam a comparação entre indivíduos de uma mesma população, permitindo a identificação daqueles que se distanciam do comportamento determinado como fisiológico.

Posteriormente, verificou-se qual a correlação existente entre a resistência vascular uterina no primeiro trimestre de gestação e a ocorrência futura de crescimento intra-uterino restrito e perda gestacional.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2.1 Anatomia da circulação uterina

Os principais vasos responsáveis pela irrigação arterial do útero são as artérias uterinas direita e esquerda, ramos das artérias ilíacas internas (também denominadas artérias hipogástricas). Estas últimas são, juntamente com as artérias ilíacas externas, ramos terminais da artéria ilíaca comum e fornecem a maior parte do suprimento sanguíneo para as vísceras pélvicas, para a porção músculo-esquelética da pelve e para a região glútea. Na maioria das vezes, quando não há variação anatômica, as artérias uterinas emergem das artérias hipogástricas um pouco acima do nível do orifício interno da cérvix uterina, entram na base do ligamento largo e seguem medialmente até as laterais do útero (FIG. 1). Nesse percurso, antes de atingirem o útero, cruzam anteriormente os ureteres na porção lateral do fórnice da vagina (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992; ROHEN; YOCOCHI, 1993).

Ao atingirem a porção supravaginal do colo uterino, cada uma das artérias uterinas divide-se em dois ramos principais: um estende-se até a porção superior da cérvix e a vagina e o outro volta-se abruptamente para cima e estende-se como um vaso altamente espiralado que segue ao longo da margem uterina. Esse ramo ascendente, que segue pelas laterais do útero, ramifica-se dando origem às artérias arqueadas, que penetram o miométrio e originam novas ramificações, progressivamente mais profundas e de menor calibre, denominadas, sucessivamente: artérias radiais, artérias basais e artérias espiraladas. As artérias basais e espiraladas são responsáveis pela irrigação do endométrio e, por isso,

têm grande importância nos fenômenos de menstruação e gravidez (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992; ROHEN; YOCOCHI, 1993).

#### FIGURA 1 – Irrigação arterial do útero e anexos.

Fonte: Kistner (*apud* REZENDE; MONTENEGRO, 1995, p.11).

Alcançando a porção superior do útero, o ramo ascendente da artéria uterina divide-se em três vasos terminais: fúndico, tubário (que segue através da mesossalpinge e irriga a maior parte do oviduto) e ovariano. Este último vaso tem particular importância, pois se anastomosa com o ramo terminal da artéria ovariana, proveniente da aorta (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992; ROHEN; YOCOCHI, 1993). A artéria ovariana adquire mais importância na perfusão da porção superior do útero durante a fase folicular do ciclo menstrual,

sendo que quanto maior o tamanho do folículo, maior a contribuição dessa artéria na irrigação do tecido uterino (CICINELLI *et al*, 2004).

A drenagem venosa do útero é realizada pelas veias uterinas, que entram nos ligamentos largos junto com as artérias. Há um plexo venoso em cada lado do colo e suas tributárias drenam para as veias ílicas internas. O sangue venoso proveniente dos ovários e da porção superior do útero é drenado para as veias ovarianas. A veia ovariana direita drena para a veia cava e a veia ovariana esquerda drena para a veia renal esquerda. O plexo venoso uterino conecta-se também com as veias que correm abaixo da escavação retouterina e com a veia retal superior (que origina a veia mesentérica inferior), formando uma anastomose porto-sistêmica (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988; MOORE, 1992).

## 2.2 Hemodinâmica uterina durante a gestação e fatores que influenciam o fluxo sanguíneo útero-placentário

A gestação impõe significativas adaptações anatômicas e fisiológicas ao sistema reprodutor feminino. O útero sofre crescimento significativo devido à hipertrofia e hiperplasia das fibras musculares e seu peso aumenta cerca de 70 para 1.100 gramas ao termo da gravidez. Acompanhando o aumento do tamanho das células musculares, há acúmulo de tecido fibroso na camada muscular externa, juntamente com aumento considerável do tecido elástico. Nos primeiros meses de gravidez, a hipertrofia uterina é estimulada principalmente pela ação hormonal do estrógeno e da progesterona, uma vez que esse crescimento também é

observado quando há implantação embrionária ectópica. Após 12 semanas, o aumento uterino também está relacionado ao efeito da pressão exercida pelos produtos da concepção em expansão. No terceiro trimestre gestacional, há expressivo deslocamento das vísceras pélvicas para a acomodação do útero grávido e as artérias uterinas encontram-se deslocadas súpero-lateralmente, cruzando anteriormente as artérias ilíacas externas. A cérvice uterina apresenta-se amolecida a partir de um mês após a concepção, em consequência do aumento da vascularização, edema, hipertrofia e hiperplasia glandulares (CUNNINGHAM *et al.*, 2000; REZENDE; MONTENEGRO, 1995).

Acompanhando essas modificações anatômicas, ocorrem adaptações na hemodinâmica uterina. No entanto, não são muitas as evidências experimentais disponíveis acerca da mecânica do fluxo sanguíneo no útero humano durante a gravidez; e os fatores reguladores da perfusão útero-placentária ainda permanecem incompletamente esclarecidos. A circulação sanguínea placentária adequada depende do fluxo para o útero através das artérias uterinas e ovarianas. O diâmetro da artéria uterina e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo, aumentam progressivamente durante a gravidez, sendo que o sangue é distribuído principalmente para o endométrio e sítio placentário (DICKY; HOWER, 1995). Essa crescente vasodilatação pode ser atribuída à implantação do trofoblasto e à ação de agentes vasoreguladores.

### 2.2.1 Implantação trofoblástica

As modificações na circulação uterina durante a gravidez estão intimamente relacionadas à implantação trofoblástica e à conseqüente erosão das arteríolas espiraladas (PIJNENBORG *et al.*, 1983). Esse processo de migração do trofoblasto resulta no surgimento de uma rede vascular lacunar de aspecto sinusoidal e baixa resistência ao fluxo (BURROWS; KING; LOKE, 1996).

O trofoblasto é dotado de grande poder invasor e tem a capacidade de secretar enzimas responsáveis pela destruição da matriz intercelular, visando ao estabelecimento de um ambiente favorável para ancorar o saco gestacional à parede uterina e para proporcionar adequada nutrição hemotrófica (PIJNENBORG *et al.*, 1983). As vilosidades coriônicas responsáveis por tal nutrição são, a princípio, formadas exclusivamente por células trofoblásticas e, posteriormente, constituem-se em um eixo de tecido conectivo envolvendo a rede capilar. Algumas dessas vilosidades flutuam no espaço interviloso e outras se fixam à placa basal (CUNNINGHAM *et al.*, 2000; REZENDE; MONTENEGRO 1995).

O espaço interviloso pode ser considerado uma lacuna preenchida por sangue materno e limitada pela placa coriônica e pela placa basal. A placa coriônica apresenta os cotilédones placentários, que contêm as vilosidades responsáveis pelas trocas sangüíneas. A placa basal é a própria decídua, que se apresenta dividida em camada compacta (mais superficial, de onde partem septos placentários) e camada esponjosa (onde ocorre a dequitação). A quantidade de

sangue contida no espaço interviloso varia pouco e é de cerca de 150ml, no entanto, a velocidade do fluxo sanguíneo passa de 50ml/min na 10<sup>a</sup> semana de gestação para até 500ml/min no termo da gravidez. Essa estrutura anatômica da placenta e sua arquitetura hemodinâmica peculiar repercutem na circulação uterina, resultando na conseqüente vasodilatação (BURROWS; KING; LOKE, 1996; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; REZENDE; MONTENEGRO, 1995).

Uma alteração no mecanismo de implantação que pode resultar em comprometimento da circulação útero-placentária é a falha na ocorrência da segunda onda de invasão trofoblástica, resultando em insuficiência placentária e nas conseqüências decorrentes, como óbito fetal e crescimento intra-uterino restrito (OLOFSSON; LAURINI; MARSAL, 1993).

A primeira onda de invasão ocorre quando o trofoblasto produz as enzimas proteolíticas que erodem o endométrio, possibilitando a penetração e nutrição do blastocisto. A segunda onda, que somente se completa em torno de 20 semanas gestacionais, consiste na invasão da porção miometrial das arteríolas espiraladas e na destruição de sua camada músculo-elástica, causando alargamento do lúmen vascular, refratariedade à ação de agentes vasoreguladores e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo (JURKOVIC *et al.* , 1991; PIJNENBORG *et al.*, 1980). A falha desse mecanismo resulta em comprometimento da nutrição fetal devido à sensibilidade aumentada aos agentes vasopressores e maior secreção de fatores ativadores do endotélio vascular, além de causar repercussões sistêmicas no sistema cardiovascular materno (FIG. 2; 3) - (ROBERTS; REDMAN, 1993; ROBERTSON; BROSENS; DIXON, 1975).

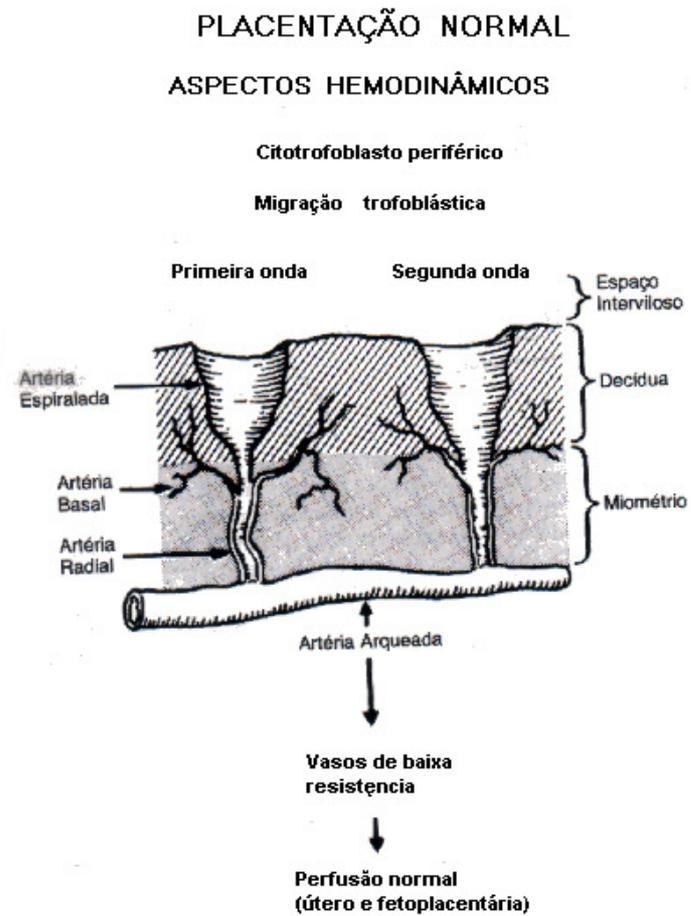


FIGURA 2 – Implantação trofoblástica normal.

Fonte: adaptado de Montenegro *et al.* (1987, p.362, apud REZENDE; MONTENEGRO, 1995)

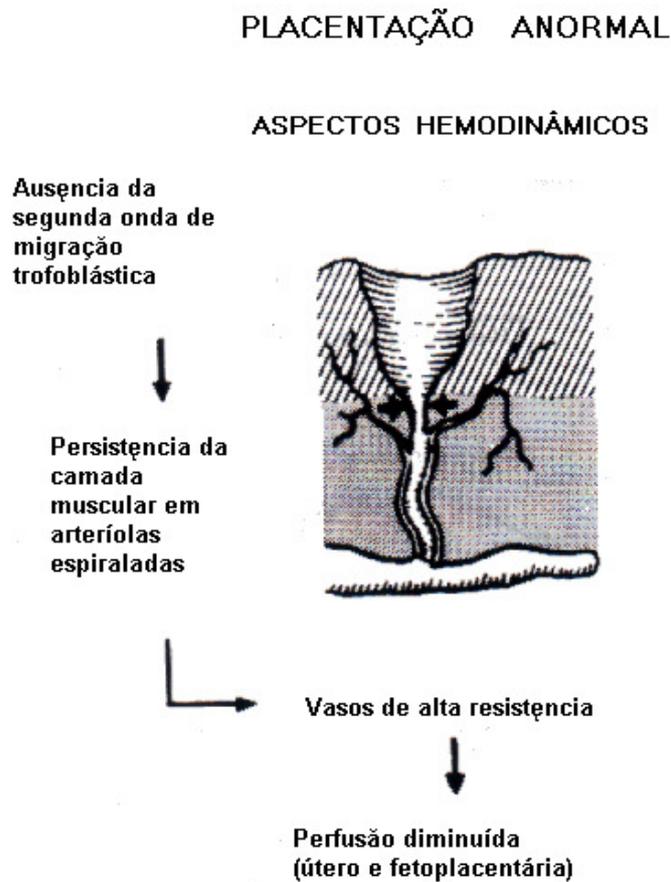


FIGURA 3 – Implantação trofoblástica anormal, caracterizada pela ausência da segunda onda de migração.

Fonte: adaptado de Montenegro *et al.* (1987, p.363, apud REZENDE; MONTENEGRO, 1995)

### 2.2.2 Substâncias vasoativas

Uma vez que modificações hemodinâmicas semelhantes são observadas no fluxo sanguíneo uterino em mulheres com gestações normais no primeiro trimestre e em mulheres com gestações ectópicas, concluiu-se que tais adaptações não dependem unicamente da invasão do trofoblasto no útero (JURKOVIC *et al.*, 1992). Esse fato é confirmado a partir da observação de que a diminuição da

resistência vascular uterina tem início durante a fase lútea, antes mesmo da implantação (JURKOVIC *et al.*, 1992).

Em 1994, Jauniaux *et al.* demonstraram que a elevação do estradiol e da progesterona é fator decisivo para a diminuição da resistência ao fluxo sanguíneo uterino com o avanço da idade gestacional (JAUNIAUX *et al.*, 1994). Outras substâncias que apresentam aumento em sua produção durante a gravidez e que podem influenciar a perfusão uterina são a relaxina e o óxido nítrico.

A relaxina é um hormônio produzido pelo corpo lúteo, pela placenta e pela decídua parietal. Seu verdadeiro papel durante a gestação humana não é totalmente conhecido. Demonstrou-se que a relaxina aumenta a resistência vascular uterina na gravidez inicial, talvez modulando os efeitos do estradiol e da progesterona. No entanto, seu real impacto sobre a regulação do fluxo sanguíneo útero-placentário permanece inconclusivo (JAUNIAUX *et al.*, 1994).

Existem estudos demonstrando outros possíveis efeitos da relaxina, tais como estimular o apagamento da cérvix uterina, diminuir a força tênsil das membranas fetais *in vitro* e auxiliar na separação da sínfise púbica durante o parto (EVANS *et al.*, 1983; MUSUMECI; VILLA, 1994; PETERSEN *et al.*, 1994).

O óxido nítrico é um potente agente vasodilatador produzido pelas células endoteliais. O aumento na sua produção durante a gravidez contribui para a maior refratariedade vascular aos efeitos de substâncias vasoconstritoras, como angiotensina II e norepinefrina. Pacientes com pré-eclâmpsia apresentam

diminuição da atividade do nitrito circulante e, por isso, o uso de medicamentos doadores de óxido nítrico vem sendo estudado como possível alternativa terapêutica (AMIT *et al.*, 1998; GANT *et al.*, 1974; SELIGMAN *et al.*, 1994; YAMAMOTO *et al.*, 2005).

### 2.3 O efeito doppler

O efeito doppler consiste na detecção da diferença na frequência de uma onda sonora que ocorre em consequência da movimentação da fonte emissora ou da fonte receptora dessa onda. Esse fenômeno é utilizado em Medicina para avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos a partir de ondas de ultra-som refletidas pelas células em movimento (LEWIS *et al.*, 1989).

Esse efeito foi inicialmente descrito pelo físico austríaco Christian Doppler, em 1843, o qual observou que as estrelas apresentavam mudança na cor de sua luz conforme se afastavam (sua cor tornava-se vermelha) ou se aproximavam da Terra (sua cor tornava-se azul), pois o espectro de luz emitido era proporcional ao movimento. Posteriormente, ficou demonstrado que esse mesmo princípio que ocorre com a luz pode ser aplicado ao som (BOLLINGER; PARTSCH,, 2003).

O transdutor nos aparelhos de dopplervelocimetria utiliza cristais piezoelétricos produtores de ondas acústicas que incidem sobre as estruturas em movimento (no caso, as células sanguíneas). Os cristais recebem os ecos refletidos e geram pulsos elétricos, que serão convertidos em sinais auditivos e gráficos, sendo que

o ângulo de incidência do feixe acústico é fator crucial na obtenção de traçados adequados. Os equipamentos de doppler contínuo não permitem a visualização dos vasos estudados, como ocorre com os aparelhos de doppler pulsátil, que são acoplados ao ultra-som. No caso do doppler colorido, o fluxo em direção ao transdutor é geralmente codificado em vermelho e o que se afasta é codificado em azul (LEWIS *et al.*, 1989).

A diferença entre a frequência das ondas sonoras refletidas pelas células do sangue em movimento e aquela emitida pelo transdutor pode ser calculada comparando-se a frequência de emissão do ultra-som com a do eco recebido, o que constitui a variação doppler. O resultado (em Hertz) é verificado por meio da equação (LEWIS *et al.*, 1989):

$$FD = FR - FE = \frac{2V \times FE \times \cos \alpha}{C} \quad \text{ou} \quad V = \frac{FD \times C}{2FE \times \cos \alpha} \quad (1)$$

onde:

C = velocidade média do som nos tecidos;

COS  $\alpha$  = co-seno do ângulo de insonação;

FD = frequência doppler;

FR = frequência recebida;

FE = frequência emitida;

V = velocidade do fluxo sanguíneo.

Dessa forma, a posição do transdutor em relação ao vaso insonado influencia a frequência doppler obtida e, idealmente, o feixe sonoro deveria apresentar-se paralelo ao fluxo sanguíneo, pois o co-seno de zero (ângulo de insonação do feixe paralelo) é igual a um. No entanto, com exceção do doppler cardíaco, observou-

se que ocorre comprometimento da sensibilidade do método sempre que o ângulo de insonação é inferior a 30 graus. Isto aconteceria devido à reflexão do feixe sonoro entre o sangue e a parede do vaso. Dessa forma, alguns autores optaram pelo ângulo de incidência sonora entre 30 e 60 graus (LEWIS *et al.*, 1989).

O estudo doppler compreende a análise da morfologia da onda obtida (através da conversão dos sinais sonoros em traçados gráficos) e dos índices dopplervelocimétricos. Tais índices foram desenvolvidos para a determinação da impedância a partir da relação entre sístole e diástole, sem a necessidade de conhecimento do ângulo de insonação e da medida do diâmetro do vaso. Os índices dopplervelocimétricos arteriais são a relação sístole/diástole (S/D), o índice de pulsatilidade e o índice de resistência (HECHER *et al.*, 1995)

A relação S/D é o índice mais simples de ser calculado e apresenta aplicabilidade clínica tão importante quanto o índice de pulsatilidade ou o de resistência. Corresponde ao valor do pico sistólico sobre o nadir da onda no fluxo diastólico (ZIMMERMANN *et al.*, 1997).

O índice de pulsatilidade relaciona as velocidades sistólica e diastólica à velocidade média durante o ciclo cardíaco e apresenta boa sensibilidade na avaliação de fluxo diastólico ausente ou reverso ou na presença de incisuras. É definido pela fórmula (CALLEN, 1996):

$$IP = \frac{S - D}{M} \quad (2)$$

Onde:

D = pico diastólico;

IP = índice de pulsatilidade;

M = média das velocidade de fluxo durante o ciclo cardíaco;

S = pico sistólico

O índice de resistência estabelece a relação entre as velocidades sistólica máxima e diastólica, sendo definido pela fórmula (CALLEN, 1996):

$$IR = \frac{S - D}{S} \quad (3)$$

#### 2.4 Utilização do doppler em Obstetrícia

O estudo dopplervelocimétrico da circulação feto-placentária foi introduzido por Fitzgerald e Drumm em 1977 e, desde então, houve o incessante aperfeiçoamento das técnicas de insonação dos vasos, além do desenvolvimento de melhores equipamentos de ultra-sonografia. A dopplervelocimetria apresenta importante contribuição para a avaliação do bem-estar materno-fetal por permitir a análise não invasiva de vários vasos sangüíneos. Não há evidência confiável que demonstre que esse método possa causar algum dano ao concepto ou à gestante (BRENT; JENSH; BECKMAN,1993). O fluxo sangüíneo foi mais comumente estudado na artéria umbilical, artéria cerebral média fetal, artérias uterinas e, mais recentemente, ducto venoso (KONJE; ABRAMS; TAYLOR, 2005; NICOLAIDES; RIZZO; HECHER, 2000 ; PREFUMO *et al.*, 2002; STUART *et al.*, 1980).

O estudo dopplervelocimétrico da artéria umbilical e da artéria cerebral média do concepto permite monitoração mais eficiente da gravidez e diminuição da incidência de morte fetal intra-uterina. Isto ocorre devido à possibilidade de detecção precoce do fenômeno de centralização de fluxo, o qual indica circulação feto-placentária deficiente (DUBIEL *et al.*, 1997; HABEK *et al.*, 2004; KONJE; ABRAMS; TAYLOR, 2005).

Outro vaso sangüíneo indicador de adequada circulação fetal é o ducto venoso, que pode apresentar alterações significativas em fetos com descompensação hemodinâmica (associada ou não a defeitos cardíacos). Ele atua como regulador do sistema hemodinâmico, levando sangue oxigenado da veia umbilical diretamente ao átrio direito. Uma alteração em seu fluxo pode indicar falência cardíaca e aumento de pressão nas câmaras direitas (HECHER *et al.*, 1995; PREFUMO *et al.*, 2002).

Já o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas tem como objetivo não uma avaliação direta da circulação fetal, mas determinar se houve adequada adaptação da hemodinâmica uterina à gravidez (CAMPBELL; DIAZ-RECASENS; GRIFFIN, 1983; NICOLAIDES; RIZZO; HECHER, 2000; PAPAGEORGHIU *et al.*, 2001). Esse método vem auxiliando no diagnóstico de gestações de alto risco de evolução insatisfatória. Recentemente, o estudo da circulação útero-placentária no primeiro trimestre adquiriu mais relevância, uma vez que intervenções precoces na gravidez estão sendo pesquisadas com o objetivo de prevenir-se o aparecimento de futuras complicações (COOMARASAMY *et al.*, 2003; VAINIO *et al.*, 2002).

## 2.5 Dopplervelocimetria das artérias uterinas

O estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas foi introduzido por Campbell, Diaz-Recasens e Griffin em 1983. O traçado doppler de uma artéria uterina apresenta uma onda S (sístole), cujo pico corresponde à velocidade máxima da corrente sangüínea, seguida por uma onda D (diástole), durante um ciclo cardíaco. O contorno das ondas representa a velocidade do fluxo sangüíneo no centro do vaso insonado, onde a velocidade é maior por sofrer menos atrito com a parede vascular. A incisura protodiastólica é uma depressão de profundidade variável entre a onda S e a onda D e é conseqüência da redução da velocidade do fluxo sangüíneo após o fechamento da válvula aórtica (CAMPBELL; DIAZ-RECASENS; GRIFFIN, 1983; FARRELL; CHIEN; MIRES, 1998).

O local de insonação recomendado é o terço proximal da artéria uterina, na região inferior da parede lateral do útero (BOWER *et al.*, 1992; COHEN-OVERBEEK; PEARCE; CAMPBELL, 1985; HOLLIS *et al.*, 2001; SCHULMAN *et al.*, 1986).

Em uma mulher não grávida, o traçado dopplervelocimétrico das artérias uterinas demonstra alta resistência ao fluxo sangüíneo e presença de incisura protodiastólica. Pacientes pós-menopausadas usuárias de terapia de reposição hormonal com tibolona ou estrogênio isolado ou associado a progestogênio apresentam desaparecimento da incisura e diminuição da resistência vascular uterina (BATTAGLIA *et al.*, 2004; EXACOUSTOS *et al.*, 1999; VAN BAAL *et al.*, 1999). Já o uso de moduladores específicos dos receptores estrogênicos, como o

raloxifeno, não altera o fluxo sangüíneo das artérias uterinas na pós-menopausa (AZEVEDO *et al.*, 2004; CHITTACHAROEN; THEPPISAI; MANONAI, 2002).

O doppler das artérias uterinas pode auxiliar no diagnóstico etiológico das menorragias em mulheres na perimenopausa, pois demonstrou-se que pacientes com alterações anatomopatológicas do endométrio apresentavam índices de pulsatilidade significativamente menores quando comparadas àquelas com endométrio normal (DRAGOJEVIC *et al.*, 2004).

A monitoração do fluxo sangüíneo uterino também pode ser útil durante a realização de fertilização *in vitro*, uma vez que alguns autores demonstraram que circulação uterina de menor resistência está relacionada a maior sucesso reprodutivo nas mulheres submetidas a tal tratamento (OZTURK *et al.*, 2004; SPERNOL *et al.*, 1993; STEER *et al.*, 1995). Outros pesquisadores, no entanto, não observaram relação significativa entre o fluxo sangüíneo uterino pré-implantação e os resultados obtidos após o procedimento da fertilização *in vitro* (SCHILD *et al.*, 2001).

Além de ser utilizado em Ginecologia, o doppler das artérias uterinas vem sendo usado em Obstetrícia, especialmente no rastreamento do risco de evolução gestacional insatisfatória. A gestação de evolução normal causa aumento progressivo do fluxo diastólico devido à diminuição da resistência vascular. Esse fato foi confirmado por Bower *et al.* (1992), após estudo de 215 gestações simples e com evolução normal, entre 18 e 42 semanas. A artéria uterina localizada no

mesmo lado da placenta apresentou impedância diminuída em comparação com a artéria contralateral.

Usualmente, há desaparecimento da incisura protodiastólica em torno da 26<sup>a</sup> semana gestacional (FAY *et al.*, 1994; SCHULMAN *et al.*, 1986). A persistência da incisura após a 26<sup>a</sup> semana está relacionada a risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito (AXT-FLIEDNER, 2004,; FLEISCHER; SCHULMAN; FARMAKIDES, 1986). A principal hipótese para explicar esse fato é que tais pacientes apresentam falha na ocorrência da segunda onda de migração trofoblástica, ou seja, há permanência da camada muscular das arteríolas espiraladas, o que resulta em circulação útero-placentária de alta resistência (LIN *et al.*, 1995).

Em trabalho publicado em 1999, Sagol *et al.* concluíram, a partir de biópsia do leito placentário, que a migração trofoblástica diminuída através do endométrio e a modificação inadequada das arteríolas espiraladas estavam relacionadas à presença de índices de resistência elevados no doppler das artérias uterinas no segundo trimestre gestacional. Tal conclusão foi confirmada por Guzin *et al.* em pesquisa realizada em 2005 demonstrando correlação significativa entre doppler alterado de artérias uterinas e invasão trofoblástica inadequada em arteríolas espiraladas nas gestantes que evoluíram com pré-eclâmpsia.

Em pesquisas publicadas em 2005, El-Hamedi *et al.* e Schwarze *et al.* confirmaram que a persistência da incisura protodiastólica em artérias uterinas após 23 a 24 semanas gestacionais indica risco aumentado de desenvolvimento

de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito. Outros estudos demonstraram que há melhor eficácia na prevenção e no tratamento de futuras complicações quando são classificadas como gestantes de risco aumentado aquelas com persistência da incisura após 20 semanas (BECKER *et al.*, 2002; BOWER *et al.*, 1996; CARBILLON *et al.*, 2004; KURDI *et al.*, 1998; LOBOS; RENNIE; LEES, 2005; PAPAGEORGHIOU; YU; NICOLAIDES, 2004).

Em 2005, Yu *et al.* concluíram, a partir de um estudo multicêntrico prospectivo de 30.784 gestações, que a correlação entre elevado índice de pulsatilidade em artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez e a presença de fatores maternos de risco para pré-eclâmpsia (tais como nuliparidade, obesidade, raça negra, entre outros) aumentam as chances de identificação das pacientes de risco. A taxa de detecção de pré-eclâmpsia a partir de valores dopplervelocimétricos alterados em artérias uterinas subiu de 64% para aproximadamente 70% após a combinação desses dados com a história clínica da gestante.

Em 2005, Parra *et al.* publicaram pesquisa feita em um grupo de 949 gestantes, concluindo que a presença de valores elevados no doppler de artérias uterinas a partir de 23 semanas de gravidez é a propedêutica mais eficaz para o rastreamento de pacientes de risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. O aumento dos níveis séricos de marcadores bioquímicos de disfunção endotelial foi detectado, a partir do segundo trimestre, nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, mas a associação dessa dosagem não melhorou a taxa de detecção do doppler isolado.

A investigação de uma elevada impedância vascular uterina em um período mais precoce da gravidez também apresenta vantagens, como demonstrado por Kurdi *et al.*, em trabalho publicado em 2004. Tais pesquisadores concluíram que pacientes com índices dopplervelocimétricos elevados na 20<sup>a</sup> semana de gestação apresentaram pior prognóstico do que aquelas com doppler de artérias uterinas normal nessa idade gestacional, mesmo que os valores tenham se normalizado ao se alcançar a 26<sup>a</sup> semana.

Zeeman *et al.* (2003) demonstraram que resistência vascular uterina elevada, verificada por meio da dopplervelocimetria, relaciona-se positivamente com maior incidência de pré-eclâmpsia sobreposta em gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica.

Outra maneira de identificarem-se gestações com risco aumentado de pré-eclâmpsia e insuficiência placentária pelo doppler de artérias uterinas é o estudo da relação S/D a partir do segundo trimestre, considerando-se como valor normal até 2,6 (LIN *et al.*, 1995; PARK *et al.*, 1996; SAGOL *et al.*, 1999).

Com o intuito de verificar se a profundidade da incisura apresenta correlação com o prognóstico da gestação, são estudados os índices A/C, (D-C)/B, (D-C)/(A-C) e D-C (onde A representa o pico da sístole, B é o final da diástole, C é o início da diástole e D é o pico da diástole). Alguns autores relataram que, em gestações a partir do segundo trimestre, o cálculo da profundidade da incisura não apresenta vantagens significativas quando comparado à simples análise subjetiva da morfologia da onda, nem apresenta melhores valores preditivos que os índices

dopplervelocimétricos habituais (AARDEMA *et al.*, 2000; BOWER *et al.*, 1998). Outros pesquisadores referenciaram que a análise quantitativa da profundidade da incisura é clinicamente mais relevante na predição de pré-eclâmpsia do que o índice de resistência ou de pulsatilidade (OHKUCHI *et al.*, 2000; SATO, 1995).

O doppler permite também avaliar o impacto sobre o fluxo sanguíneo uterino do uso de drogas ou medicamentos pela gestante. Causam diminuição da impedância nas artérias uterinas: doadores de óxido nítrico, metildopa, estrogênios e progestogênios (AMIT *et al.*, 1998; DICKEY; HOER, 1996; GUNENC *et al.*, 2002). Algumas substâncias que provocam aumento da resistência vascular uterina são: cocaína, análogos de prostaglandinas, misoprostol e tabaco (ALBUQUERQUE *et al.*, 2004; MASTROGIANNIS; LUCKENBAU; O'BRIEN, 2003; TURAN *et al.*, 2003; VALENTIN *et al.*, 1995; YIP *et al.*, 2000).

Vários pesquisadores vêm estudando outras aplicações clínicas da dopplervelocimetria das artérias uterinas em Obstetrícia. É propedêutica adjuvante para o diagnóstico e controle de tratamento de gestações molares, as quais apresentam impedância vascular diminuída (ABD EL AAL *et al.*, 2003; JAUNIAUX; NICOLAIDES, 1997; KURJAK *et al.*, 1994). Piazze *et al.* (2003) descreveram relação positiva entre índice de resistência elevado em artérias uterinas no terceiro trimestre de gravidez e imaturidade pulmonar fetal.

### 2.5.1 Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação

Cada vez mais pesquisadores vêm se dedicando ao estudo do doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez, pois a detecção precoce de gestações com maior risco de desenvolvimento de insuficiência placentária e pré-eclâmpsia possibilita a utilização de intervenções terapêuticas mais eficazes (COOMARASAMY *et al.*, 2003; VAINIO *et al.*, 2002).

De acordo com Hollis *et al.* (2001), a reprodutibilidade do doppler das artérias uterinas entre 10 e 14 semanas de gestação é satisfatória, sendo que os parâmetros com maior concordância intra-observador e interobservadores foram o índice de resistência e a presença de incisura protodiastólica.

Os trabalhos publicados a respeito do comportamento da circulação uterina em gestações normais durante o primeiro trimestre constataram queda gradual dos índices dopplervelocimétricos com o evoluir da gravidez (DICKEY; HOER, 1995; DEN OUDEN; COHEN-OVERBEEK; WLADIMIROFF, 1990; JURKOVIC *et al.*, 1991; VALENTIN *et al.*, 1996).

Em 1990, Den Ouden, Cohen-Overbeek e Wladimiroff estudaram a circulação uterina em 85 gestações simples entre oito e 13 semanas, constatando a queda progressiva da impedância vascular. Não houve diferença significativa entre as artérias uterinas direitas e esquerdas, independentemente do local de implantação. Em trabalho publicado em 1991, Jurkovic *et al.*, analisando 45

gestações entre quatro e 18 semanas, confirmaram a ocorrência do aumento do fluxo sanguíneo uterino com o evoluir da gravidez.

Bernstein *et al.* (2002) avaliaram a adaptação hemodinâmica uterina durante gestações entre quatro e 12 semanas e compararam com possíveis modificações na impedância da artéria radial. Concluíram que a diminuição da resistência vascular uterina provavelmente não apresenta relação com alterações hemodinâmicas sistêmicas durante a gravidez inicial.

A diminuição progressiva da resistência vascular nas artérias espiraladas pode ser detectada a partir de cinco semanas gestacionais e, nas artérias uterinas, essa redução é verificada a partir de oito semanas (JAFFE; WARSOV, 1991; KURJAK *et al.*, 1993; MAKIKALLIO; TEKAY; JOUPPILA, 2004).

A partir do estudo do fluxo sanguíneo uterino em gestações entre 10 e 14 semanas e análise histopatológica dos produtos da concepção após interrupção da gravidez, Prefumo, Sebire e Thilaganathan (2004) afirmaram que resistência vascular uterina elevada relaciona-se com menor proporção de invasão trofoblástica decidual endovascular.

A literatura evidencia a relação entre resistência vascular uterina elevada no primeiro trimestre de gravidez e recém-nascidos com peso inferior ao adequado para a idade gestacional, refletindo o desenvolvimento de insuficiência placentária nessas gestantes, independentemente do surgimento de doença hipertensiva (HARRINGTON *et al.*, 1997; HOLLIS *et al.*, 2003). Dugoff *et al.* (2005), em

pesquisa realizada com 1.067 gestantes, encontraram que aquelas que apresentaram maiores índices de resistência em artérias uterinas entre 10 e 14 semanas de gestação tiveram cinco vezes mais chances de desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito.

Martin *et al.* (2001), acompanhando 3.324 gestantes entre 11 e 14 semanas de gravidez, demonstraram que índices de pulsatilidade elevados associam-se a desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito e pré-eclâmpsia.

Em 2005, Gomez *et al.* e Parra *et al.* publicaram trabalhos prospectivos realizados, respectivamente, com 1.091 e 949 gestantes entre 11 e 14 semanas de idade gestacional, constatando correlação positiva entre o subsequente desenvolvimento de pré-eclâmpsia e a presença de índices de pulsatilidade elevados em artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez.

Gestantes que apresentavam maiores índices de pulsatilidade em artérias uterinas entre a seis e 12 semanas tinham risco aumentado de evolução para abortamento espontâneo, de acordo com publicação de Leible *et al.* em 1998. Outros autores verificaram que mulheres com abortamento de repetição apresentaram resistência vascular uterina elevada com cinco semanas de gestação e também durante a segunda fase do ciclo menstrual, em período fora da gravidez (HABARA *et al.*, 2002; NAKATSUKA *et al.*, 2003).

Segundo Pellizzari *et al.* (2002), o doppler de artérias uterinas apresenta aplicação clínica limitada na determinação do prognóstico de ameaça de

abortamento, pois não encontraram diferença significativa nos índices dopplervelocimétricos entre gestações normais e gestações complicadas com sangramento genital entre seis e 12 semanas.

Bindra *et al.*, em trabalho publicado em 2001, verificaram que a incidência aumentada de perda gestacional e de crescimento restrito em fetos com alterações cromossômicas não apresentou relação significativa com o índice de pulsatilidade das artérias uterinas entre 11 e 14 semanas gestacionais.

Não está definida qual a relação entre a presença da incisura prodiastólica no doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre e a evolução da gestação. Em 2003, Carbilion *et al.* referenciaram, após estudo de gestações entre 12 e 14 semanas, que as gestantes com ausência de incisuras apresentaram menos incidência de hipertensão na gravidez, de crescimento intra-uterino restrito e descolamento de placenta. Os achados de Prefumo *et al.*, em 2004, relatam que recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foram menos freqüentes em gestantes que haviam apresentado ausência de incisuras ou incisura unilateral no primeiro trimestre, em comparação com as que apresentaram incisuras bilaterais.

O uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico por gestantes que apresentaram incisuras bilaterais no traçado dopplervelocimétrico das artérias uterinas entre 12 e 14 semanas de gestação foi tema de publicação de Vainio *et al.*, em 2002 e resultou em redução na incidência de doença hipertensiva específica da gravidez, em comparação com as gestantes que fizeram uso de placebo.

## **3 OBJETIVOS**

- Elaborar uma curva de normalidade para valores de índice de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação (comprimento cabeça-nádegas entre 45 e 84mm, correspondendo a 11 a 13 semanas e seis dias de gestação).
- Correlacionar os índices de pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro trimestre e a ocorrência, no decorrer da gestação, de crescimento intra-uterino restrito, abortamento espontâneo e óbito fetal intra-útero (perda gestacional após 20 semanas).

# 4 PACIENTES E MÉTODOS

#### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo seccional e retrospectivo (coorte histórica).

#### 4.2 Pacientes

Os dados utilizados foram colhidos na Clínica Gennus – Núcleo de Medicina Fetal, em Belo Horizonte-MG, durante o período de dezembro de 1994 a março de 2004. As gestantes chegaram à Clínica por procura direta ou encaminhadas pelos obstetras para avaliação especializada devido a intercorrências, presença de fatores de risco ou para realização de exame ultra-sonográfico de rotina.

A idade gestacional dos fetos foi calculada pela medida do comprimento cabeça-nádega (CCN): 11 semanas, CCN entre 45 e 55mm; 12 semanas, CCN entre 56 e 68mm; 13 semanas e seis dias, CCN entre 69 e 84mm.

Nos casos em que houve necessidade de mais de uma avaliação entre 11 e 13 semanas, foram consideradas as medidas realizadas na primeira consulta, resultando no total de 2.353 exames.

#### 4.2.1 Seleção do grupo de gestações com evolução normal

##### 4.2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas, inicialmente, todas as gestantes que realizaram exame ultrassonográfico com doppler de artérias uterinas na Clínica Gennus no período de dezembro de 1994 a março de 2004, que apresentavam gestação com idade entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias (correspondendo a CCN entre 42 e 84mm) e cujos resultados perinatais e intercorrências durante a gestação puderam ser conhecidos.

##### 4.2.1.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Aborto, óbitos intra-útero e neonatal, natimorto .
- Récem-nascido (RN) grande para a idade gestacional (GIG).
- Recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG).
- Tabagismo.
- As seguintes doenças: hipertensão arterial crônica, aumento dos níveis pressóricos durante a gravidez, colagenoses, diabetes (tipo I, tipo II ou diabetes gestacional), tireoidopatias, epilepsia, miomas uterinos, câncer, anemias congênitas, insuficiência istmo-cervical, malformações uterinas, sangramento no primeiro trimestre de gestação, descolamento prematuro de placenta.

- Exposição à radiação.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, antiinflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol, anestésicos.

#### 4.2.2 Seleção do grupo de gestações que apresentaram crescimento intra-uterino restrito

##### 4.2.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas nesse grupo as gestações que resultaram em fetos (vivos ou natimortos) com peso inferior a  $-2$  desvios-padrão (inferior ao percentil 2,3).

##### 4.2.2.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Exposição à radiação.
- Tabagismo.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, antiinflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol e anestésicos.

### 4.2.3 Seleção do grupo de gestações que evoluíram para abortamento espontâneo

#### 4.2.3.1 Critérios de inclusão

Nesse grupo foram incluídas as gestações que evoluíram para óbito fetal até 20 semanas de idade.

#### 4.2.3.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Exposição à radiação.
- Tabagismo.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol e anestésicos.

### 4.2.4 Seleção do grupo de gestações que evoluíram para óbito fetal intra-útero

#### 4.2.4.1 Critérios de inclusão

As gestações que evoluíram para óbito fetal após 20 semanas de idade gestacional foram incluídas nesse grupo.

#### 4.2.4.2 Critérios de exclusão

- Gestação gemelar.
- Exposição à radiação.
- Tabagismo.
- Uso dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hormônios, misoprostol e anestésicos.

### 4.3 Métodos

#### 4.3.1 Exame dopplervelocimétrico

As medidas dopplervelocimétricas foram realizadas por dois examinadores habilitados pela *The Fetal Medicine Foundation*, por meio de exame ultrassonográfico via abdominal, utilizando-se sonda convexa de 3,5 a 5,0 MHz e filtro de 50 Hz. O equipamento utilizado foi *Aspen, Acusson (Acusson, Mountain View, CA, USA)*.

Após a obtenção de imagem sagital de útero e cérvix, o transdutor foi movimentado até a localização das artérias uterinas (lateralmente à cérvix) a partir do mapeamento por doppler colorido. O traçado dopplervelocimétrico foi registrado insonando-se à altura do óstio interno do colo uterino, no ramo ascendente da artéria uterina (em seu terço proximal).

Foi selecionado para análise um segmento no traçado doppler que apresentasse três a cinco ondas consecutivas e com aspecto homogêneo. O índice utilizado para o estudo foi o índice de pulsatilidade (FIG. 4 e 5).

FIGURA. 4 – Imagem ultra-sonográfica mostrando local de insonação da artéria uterina.

Fonte: Faria e Petersen (2005) na clínica Gennus, BH.

FIGURA 5 – Imagem ultra-sonográfica mostrando traçado dopplervelocimétrico do índice de pulsatilidade da artéria uterina insonada.

Fonte: Faria e Petersen (2005) na clínica Gennus, BH

#### 4.3.2 Método de coleta dos resultados

As informações utilizadas para a seleção dos grupos de estudo (aplicação dos critérios de inclusão e exclusão) foram obtidas por anamnese realizada previamente ao exame ultra-sonográfico, correspondências enviadas aos obstetras e às pacientes e telefonemas às pacientes.

#### 4.3.3 Método estatístico

Na elaboração da curva de normalidade, foram utilizados os testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) e Shapiro-Wilk (SW). A média do IP em cada CCN foi estimada por meio de regressão polinomial.

Para a comparação do IP médio dos quatro grupos estudados (gestações normais, com crescimento intra-uterino restrito, aborto e óbito fetal) em cada idade gestacional, foi utilizada a técnica estatística de análise de variância (ANOVA) e o método de Tukey para comparações múltiplas.

Foram considerados valores estatisticamente significativos o  $p < 0,005$ .

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Curva de normalidade

### a) Análise exploratória

Realizou-se estudo seccional com 1.184 fetos de gestações simples entre 11 e 13 semanas. A TAB, 1 apresenta o número de fetos, a média e o desvio-padrão do IP para cada semana gestacional.

TABELA 1

Número de fetos, média e desvio-padrão do índice de pulsatilidade por idade gestacional

<b>Idade gestacional</b>	<b>n</b>	<b>Média (dp)</b>
11	277	2,00 (0,48)
12	596	1,93 (0,49)
13	311	1,77 (0,45)

O GRAF. 1 mostra o IP *versus* CCN dos 1.184 fetos, onde se percebe que o aumento do CCN implica a diminuição do IP.

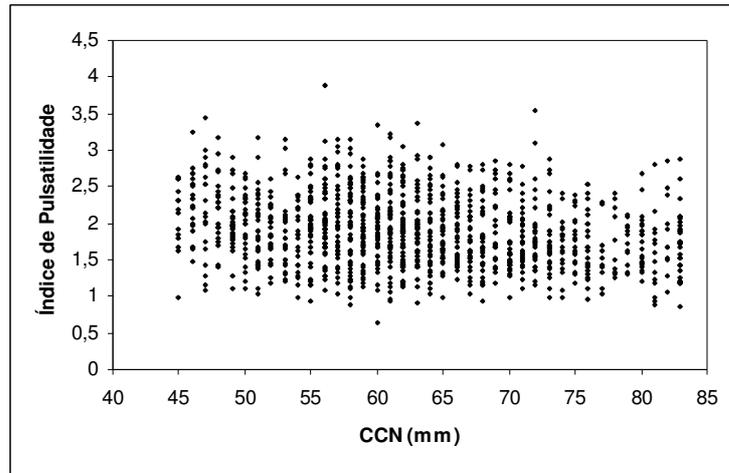


GRÁFICO 1 - Índice de pulsatilidade *versus* comprimento cabeça-nádega.

Testes de normalidade disponíveis no *software* SPSS 10.0 indicaram violação dessa suposição. Esse problema foi contornado fazendo-se uma transformação na variável em estudo (IP) a partir da raiz quadrada.

A TAB. 2 estabelece, para cada medida de CCN, o número de fetos observados, a média e desvio-padrão do IP e, ainda, os testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) e Shapiro-Wilk (SW) para a raiz quadrada do IP.

TABELA 2

Número de fetos, média, desvio-padrão e testes de normalidade do índice de pulsatilidade por comprimento cabeça-nádega

CCN	n	Media (dp)	Teste de Normalidade		CCN	n	Media (dp)	Teste de Normalidade	
			KS	SW **				KS	SW **
45	14	2,07 (0,47)	0,200*	0,130	65	40	1,87 (0,43)	0,200*	0,932
46	22	2,26 (0,43)	0,200*	0,763	66	45	1,92 (0,41)	0,095	0,067
47	20	2,18 (0,66)	0,200*	0,600	67	37	1,79 (0,42)	0,200*	0,721
48	22	2,18 (0,46)	0,200*	0,918	68	36	1,79 (0,48)	0,107	0,479
49	27	1,99 (0,40)	0,199	0,251	69	22	1,96 (0,50)	0,200*	0,504
50	29	2,00 (0,43)	0,200*	0,260	70	30	1,79 (0,47)	0,099	0,126
51	32	1,93 (0,50)	0,200*	0,902	71	29	1,81 (0,39)	0,200*	0,982
52	23	1,88 (0,38)	0,200*	0,939	72	30	1,85 (0,53)	0,051	0,025
53	26	1,88 (0,53)	0,200*	0,099	73	30	1,79 (0,47)	0,054	0,444
54	24	1,83 (0,46)	0,200*	0,444	74	18	1,69 (0,38)	0,200*	0,788
55	38	1,97 (0,49)	0,183	0,305	75	19	1,78 (0,36)	0,200*	0,691
56	50	2,02 (0,54)	0,200*	0,579	76	23	1,73 (0,47)	0,200*	0,605
57	44	2,04 (0,54)	0,200*	0,604	77	10	1,57 (0,43)	0,200*	0,420
58	55	1,99 (0,57)	0,069		78	11	1,72 (0,46)	0,134	0,060
59	52	1,97 (0,46)	0,200*		79	12	1,74 (0,28)	0,200*	0,391
60	50	1,94 (0,45)	0,180	0,240	80	22	1,74 (0,37)	0,200*	0,321
61	53	1,98 (0,55)	0,200*		81	14	1,56 (0,54)	0,200*	0,789
62	52	1,91 (0,50)	0,200*		82	11	1,85 (0,55)	0,200*	0,934
63	40	1,93 (0,50)	0,200*	0,955	83	30	1,70 (0,45)	0,200*	0,825
64	42	1,88 (0,52)	0,200*	0,263					

Limite inferior de significância, ou seja, valor- $p > 0,200$  ; \*\* Indicado para amostras com 50 observações ou menos.

## b) Curva de normalidade

A média do IP em cada CCN foi estimada por regressão polinomial. Primeiramente, ajustou-se o modelo de grau 3 (4), onde Y é o IP, X é o CCN, e  $b_i$  ( $i=0,1,2,3$ ) são os coeficientes a serem estimados.

$$Y = b_0 + b_1X + b_2X^2 + b_3X^3 \quad (4)$$

Porém, os coeficientes não foram estatisticamente significativos, como demonstra a TAB. 3.

TABELA 3

Ajuste do modelo polinomial de grau 3 para índice de pulsatilidade

<b>Coeficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
B <sub>0</sub>	2,046000	1,67	0,096
B <sub>1</sub>	-0,024940	-0,42	0,673
B <sub>2</sub>	0,0003384	0,36	0,718
B <sub>3</sub>	-0,0000018	-0,37	0,712

Ajustou-se, então, o modelo polinomial de grau 2, em que novamente os coeficientes  $b_1$  e  $b_2$  não foram estatisticamente significativos, como demonstra a TAB. 4.

TABELA 4

Ajuste do modelo polinomial de grau 2 para índice de pulsatilidade

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
B <sub>0</sub>	1,5988000	8,15	0,000
B <sub>1</sub>	-0,0032470	-0,52	0,601
B <sub>2</sub>	-0,00000642	-0,13	0,895

O modelo polinomial de grau 1 apresentou resultados satisfatórios, com coeficientes estatisticamente significativos, como demonstra a TAB. 5.

TABELA 5

Ajuste do modelo polinomial de grau 2 grau 1 para índice de pulsatilidade

<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
B <sub>0</sub>	1,6244400	48,73	0,000
B <sub>1</sub>	-0,0040672	-7,73	0,000

O coeficiente de determinação  $R^2$  foi de 0,048. O GRAF. 2 apresenta as 1.184 observações do IP com a curva ajustada para a média.

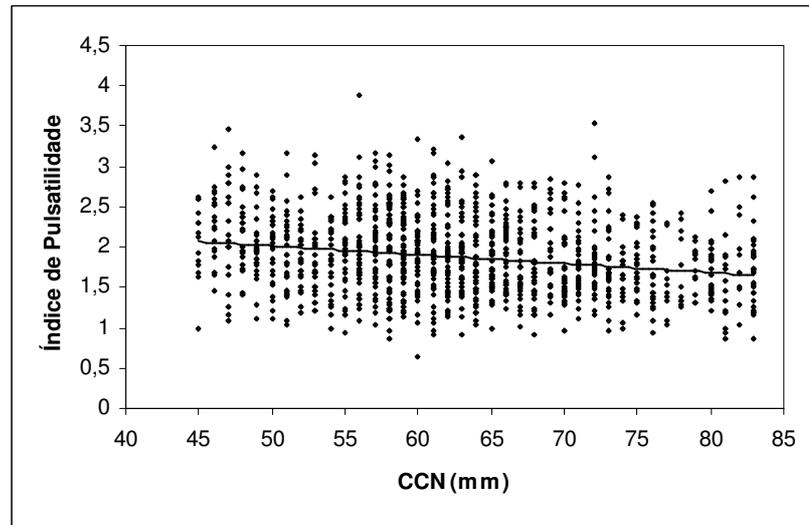


GRÁFICO 2 - Curva ajustada para a média do índice de pulsatidade.

Portanto, a equação para estimar a média do IP em cada CCN é:

$$\text{Média} = 1,624 - (0,0041 \times \text{CCN}) \quad (5)$$

A análise dos resíduos transformados demonstrou comportamento aleatório da variabilidade desses resíduos à medida que o CCN aumentou (GRÁF. 3).

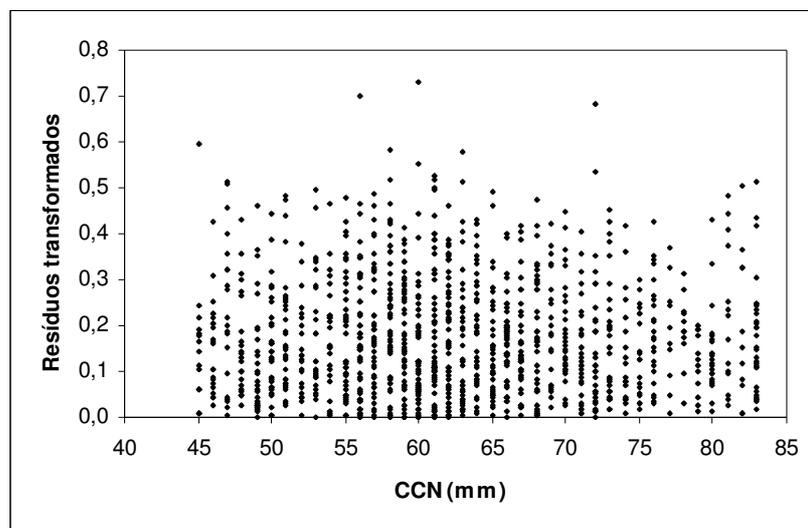


GRÁFICO 3 - Resíduos transformados *versus* Comprimento cabeça-nádega.

Portanto, não é necessário que o desvio-padrão também seja modelado em função do CCN. Para confirmar esse diagnóstico, ajustaram-se modelos polinomiais de ordens 1 e 2 e nenhum deles mostrou-se significativo (TAB. 6).

TABELA 6

Ajuste do modelo linear para os resíduos

<b>Modelo</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Estatística T</b>	<b>Valor-p</b>
Quadrático (Ordem 2)	B <sub>0</sub>	0,071429	0,618	0,537
	B <sub>1</sub>	0,002344	0,640	0,522
	B <sub>2</sub>	-0,0000198	-0,694	0,488
Linear (Ordem 1)	B <sub>0</sub>	0,150508	7,649	0,000
	B <sub>1</sub>	-0,000189	-0,610	0,542

Dessa forma, o desvio-padrão estimado é aquele fornecido pelo ajuste da média do IP, ou seja,  $dp=0,17269$ .

Para que a qualidade do ajuste da média e do desvio-padrão fosse verificada, calcularam-se os resíduos padronizados (Z score) segundo equação (6)

$$Z = \frac{\text{valor observado} - \text{média ajustada}}{\text{desvio padrão ajustado}} \quad (6)$$

Ao analisar esses resíduos versus CCN, percebe-se que eles estão dispersos de forma aleatória, a maioria distribuída em torno do valor zero e entre o 5<sup>o</sup> e o 95<sup>o</sup> percentis fornecidos pela distribuição normal.

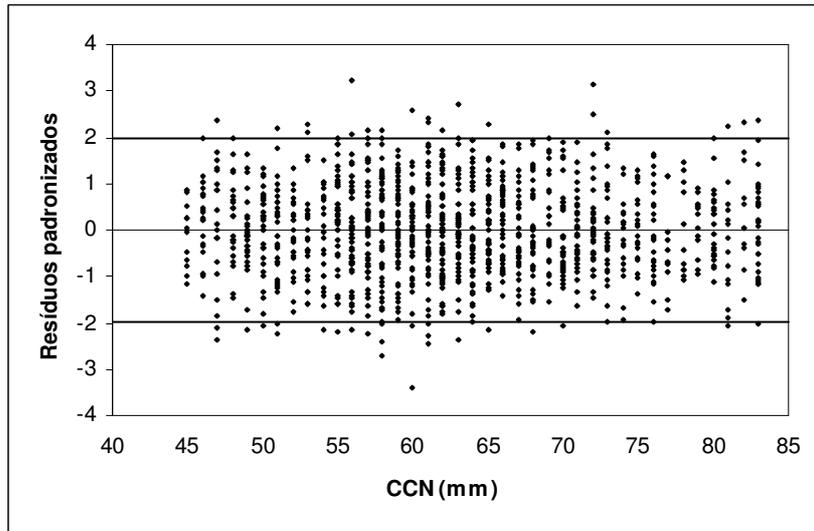
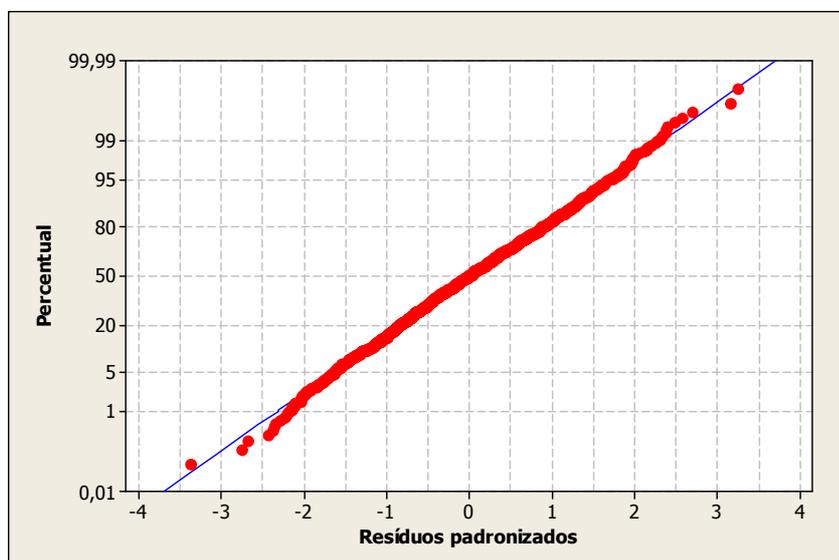


GRÁFICO 4 - Resíduos padronizados *versus* comprimento cabeça-nádega.

O gráfico de probabilidade normal (GRÁF. 5) e o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0,200$ ) confirmam que os resíduos padronizados estão normalmente distribuídos.

GRÁFICO 5 - Gráfico de probabilidade normal para os resíduos padronizados.



Portanto, o modelo ajustado para a média e o desvio-padrão é válido. O GRAF. 6 apresenta a média ajustada e o intervalo de referência de 95%.

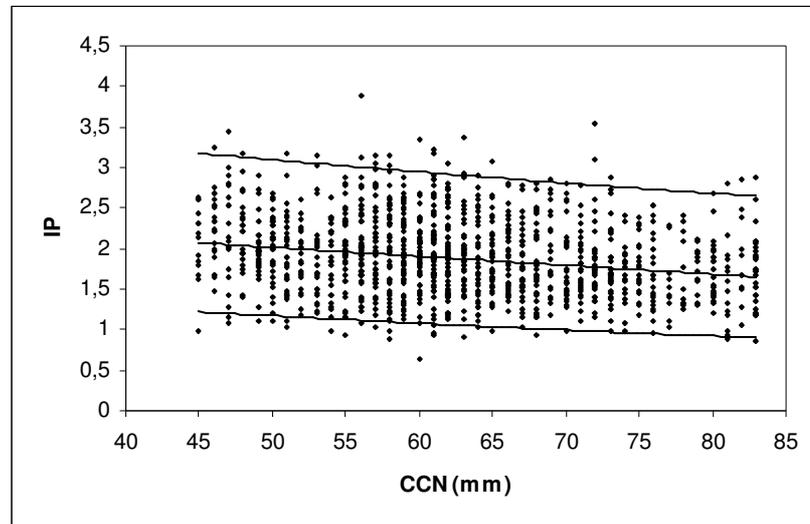


GRÁFICO 6 -: Intervalo de referência de 95% para índice de pulsatilidade.

Os valores de referência (ou valores de normalidade) podem ser calculados a partir da equação (7). Esses valores estão na TAB. 7.

$$\text{centil} = \text{média} + (K \times \text{desvio-padrão}) \quad (7)$$

TABELA 7

Valores de referência do índice de pulsatilidade

CCN	Centis						
	2,5%	5%	10%	50%	90%	95%	97,5%
45	1,28	1,41	1,56	2,16	2,86	3,07	3,27
46	1,25	1,38	1,53	2,12	2,82	3,03	3,23
47	1,23	1,35	1,50	2,09	2,78	2,99	3,18
48	1,20	1,33	1,47	2,06	2,74	2,95	3,14
49	1,18	1,30	1,44	2,02	2,70	2,91	3,10
50	1,15	1,27	1,42	1,99	2,66	2,87	3,06
51	1,13	1,25	1,39	1,96	2,63	2,83	3,02
52	1,10	1,22	1,36	1,93	2,59	2,79	2,98
53	1,08	1,20	1,34	1,89	2,55	2,75	2,94
54	1,05	1,17	1,31	1,86	2,52	2,72	2,90
55	1,03	1,15	1,28	1,83	2,48	2,68	2,86
56	1,15	1,28	1,42	2,00	2,67	2,88	3,07
57	1,14	1,26	1,41	1,98	2,65	2,86	3,05
58	1,13	1,25	1,39	1,96	2,63	2,83	3,02
59	1,12	1,23	1,38	1,94	2,61	2,81	3,00
60	1,10	1,22	1,36	1,93	2,59	2,79	2,98
61	1,09	1,21	1,35	1,91	2,57	2,77	2,96
62	1,08	1,19	1,33	1,89	2,55	2,75	2,94
63	1,06	1,18	1,32	1,88	2,53	2,73	2,92
64	1,05	1,17	1,31	1,86	2,51	2,71	2,90
65	1,04	1,16	1,29	1,84	2,49	2,69	2,88
66	1,03	1,14	1,28	1,83	2,47	2,67	2,86
67	1,01	1,13	1,27	1,81	2,46	2,65	2,84
68	1,00	1,12	1,25	1,80	2,44	2,63	2,82
69	1,02	1,14	1,27	1,82	2,46	2,66	2,85
70	1,01	1,13	1,26	1,81	2,45	2,65	2,83
71	1,00	1,12	1,25	1,79	2,43	2,63	2,81
72	0,99	1,10	1,24	1,78	2,42	2,62	2,80
73	0,98	1,09	1,23	1,77	2,40	2,60	2,78
74	0,97	1,08	1,22	1,76	2,39	2,59	2,77
75	0,96	1,07	1,21	1,74	2,37	2,57	2,75
76	0,95	1,07	1,20	1,73	2,36	2,55	2,73
77	0,94	1,06	1,19	1,72	2,35	2,54	2,72
78	0,94	1,05	1,18	1,70	2,33	2,52	2,70
79	0,93	1,04	1,17	1,69	2,32	2,51	2,69
80	0,92	1,03	1,16	1,68	2,30	2,49	2,67
81	0,91	1,02	1,15	1,67	2,29	2,48	2,66
82	0,90	1,01	1,14	1,66	2,27	2,46	2,64
83	0,89	1,00	1,12	1,64	2,26	2,45	2,62

## 5.2 Relação entre doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional e desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito, abortamento espontâneo e óbito fetal intra-útero

Realizou-se estudo com 1.454 fetos de gestações simples entre 11 e 13 semanas. O GRAF. 7 exhibe o índice pulsatilidade médio *versus* comprimento cabeça-nádega para os quatro grupos do estudo: fetos normais, aborto, óbito fetal e crescimento intra-uterino restrito (CIUR).

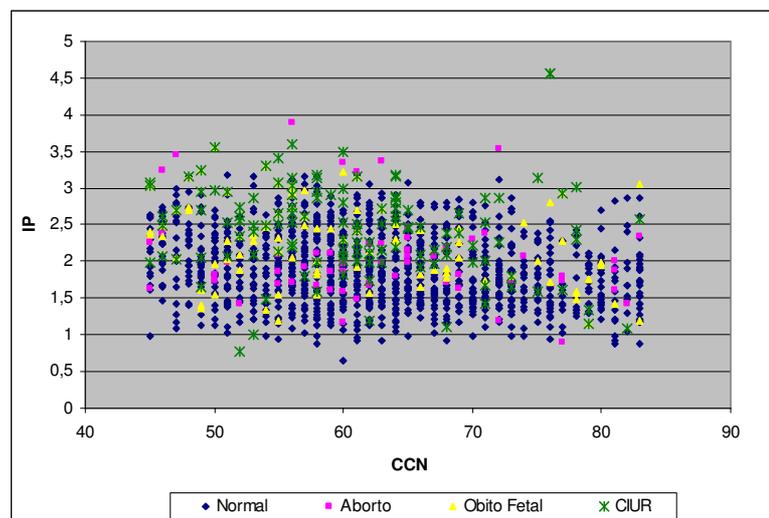


GRÁFICO 7 - Índice de pulsatilidade *versus* comprimento cabeça-nádega para os quatro grupos em estudo.

A TAB. 8 apresenta, por grupo, o número de fetos, a média e o desvio-padrão do IP em cada semana gestacional.

TABELA 8

Caracterização dos grupos em estudo por idade gestacional

	<b>Idade gestacional</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Normal (n=1184)	11	277	2,004	0,483
	12	596	1,932	0,495
	13	311	1,767	0,450
Aborto (n=57)	11	13	2,071	0,448
	12	29	2,018	0,432
	13	15	1,790	0,414
CIUR (n=126)	11	37	2,506	0,619
	12	64	2,442	0,507
	13	25	2,241	0,769
Óbito fetal (n=87)	11	35	2,309	0,607
	12	30	2,251	0,453
	13	22	2,102	0,759

Para comparar o IP médio dos quatro grupos em cada idade gestacional, utilizaram-se a técnica estatística de ANOVA e o método de Tukey para comparações múltiplas. Os GRAF. 8 e 9 contêm respectivamente, o *box-plot* do IP e a representação das médias dos grupos em cada semana gestacional avaliada.

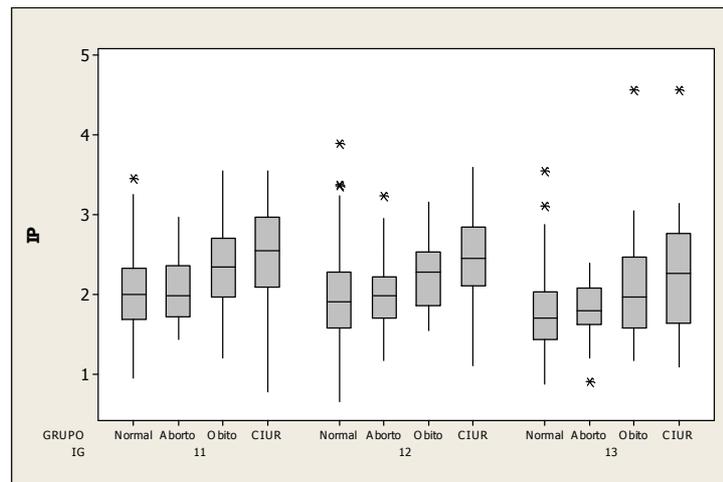


GRÁFICO 8 - *Box-plot* do índice de pulsatilidade dos grupos em cada idade gestacional avaliada.

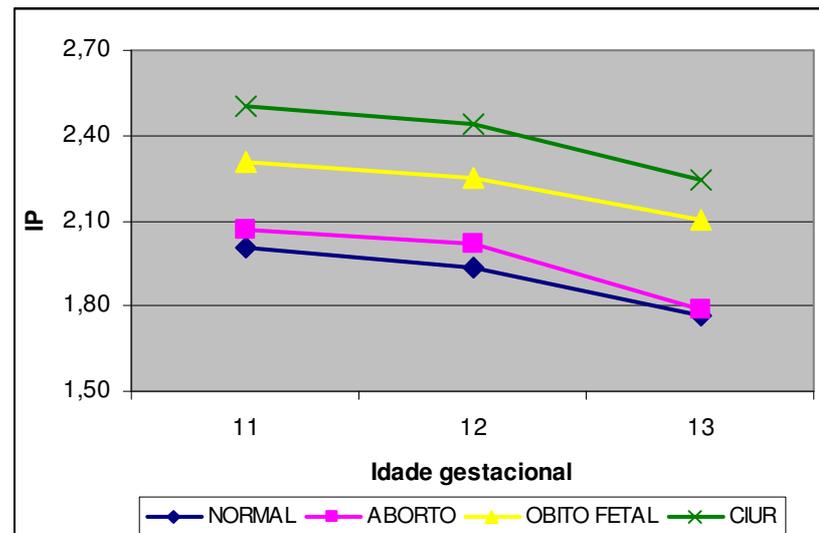


GRÁFICO 9 - Representação do índice de pulsatilidade médio dos grupos em cada idade gestacional.

Os resultados da ANOVA estão exibidos na TAB. 9 e indicam que nas três idades gestacionais em estudo houve diferença significativa entre o IP médio de pelo menos dois grupos.

TABELA 9

Análise de variância para comparação do índice de pulsatilidade entre os grupos

<b>Idade Gestacional</b>	<b>Estatística F</b>	<b>Valor-p</b>
11	13,01	0,000
12	23,60	0,000
13	9,47	0,000

A TAB. 10 apresenta os resultados do método de Tukey, que procura identificar em quais grupos reside a diferença de IP.

TABELA 10

Identificação dos grupos com diferença de índice de pulsatilidade  
(método de Tukey)

<b>Grupo</b>	<b>Idade Gestacional</b>		
	11	12	13
Normal <sup>A</sup>	2,00 <sup>CD</sup>	1,93 <sup>CD</sup>	1,77 <sup>CD</sup>
Aborto <sup>B</sup>	2,07 <sup>D</sup>	2,02 <sup>D</sup>	1,79 <sup>D</sup>
Óbito fetal <sup>C</sup>	2,31 <sup>A</sup>	2,25 <sup>A</sup>	2,10 <sup>A</sup>
CIUR <sup>D</sup>	2,51 <sup>AB</sup>	2,44 <sup>AB</sup>	2,24 <sup>AB</sup>

Letras diferentes indicam diferença estatística.

Percebe-se que, nas três idades gestacionais em estudo, o IP médio dos grupos óbito fetal e CIUR é significativamente maior do que o do grupo de fetos normais.

# 6 COMENTÁRIOS

Os profissionais que se dedicam à Medicina materno-fetal trabalham com a finalidade de proporcionar à gestante uma gravidez adequadamente monitorada, resultando um puerpério fisiológico e recém-nascido saudável. O caminho para se alcançar esse objetivo passa pelos tratamentos cada vez mais eficazes das doenças que acometem a gestante e o concepto. No entanto, o aprimoramento constante de tais tratamentos é intrinsecamente dependente de uma propedêutica eficaz e do diagnóstico precoce (Bricker e Neilson, 2003). Sem dúvida, o rastreamento de gestantes de alto risco e a instituição de medidas terapêuticas ainda no primeiro trimestre de gestação resultarão na melhora significativa dos resultados perinatais.

Fica evidente, neste trabalho, que há predomínio de dados com 12 semanas de gestação, uma vez que a maioria dos exames ultra-sonográficos no primeiro trimestre são realizados nessa idade gestacional (o que permite a determinação da cronologia da gravidez e a medida da translucência nugal). Devido ao seu uso freqüente, optou-se pela utilização da tabela de Robinson e Fleming (1975) para a determinação da idade gestacional a partir da medida do comprimento cabeça-nádegas.

O índice dopplervelocimétrico utilizado para o estudo foi o de pulsatilidade, por acredita-se que ele reflete melhor as variações na impedância vascular uterina. O exame foi feito por via abdominal, que permite melhor localização das artérias uterinas e a obtenção de traçado doppler de melhor qualidade (BOWER *et al.*, 1992; COHEN-OVERBEEK; PEARCE; CAMPBELL, 1985; HOLLIS *et al.*, 2001; SCHULMAN *et al.*, 1986).

Após confirmação da ausência de diferença estatisticamente significativa entre os índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas direitas e esquerdas, optou-se pelo uso do valor médio desses índices (média aritmética). Em estudo publicado em 1990, Den Ouden, Cohen-Overbeek, e Wladimiroff já haviam constatado que durante o primeiro trimestre gestacional há semelhança entre a impedância vascular uterina nas artérias direita e esquerda, independentemente do local de implantação do trofoblasto.

O primeiro passo no estudo de qualquer método propedêutico é a elaboração de uma tabela de normalidade. O conhecimento dos valores de referência permite diagnosticar se o paciente afasta-se do padrão considerado fisiológico para a população na qual está incluído. Na elaboração da curva de normalidade, excluímos todas as gestantes que apresentaram intercorrências passíveis de interferir no fluxo sanguíneo uterino.

Não se encontrou na literatura outro trabalho mostrando a elaboração de uma tabela dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas entre 11 e 13 semanas gestacionais (comprimento cabeça-nádegas entre 45 e 84mm), no entanto, todos os estudos a respeito do comportamento da circulação uterina no primeiro trimestre confirmam a queda gradual da impedância vascular com o evoluir da gravidez (DICKY; HOWER, 1995; JURKOVIC *et al.*, 1991; DEN OUDEN; COHEN-OVERBEEK; WLADIMIROFF, 1990; VALENTIN *et al.*, 1996).

Sabe-se que o processo de migração trofoblástica resulta na formação de uma rede vascular de baixa resistência (BURROWS; KING; LOWE, 1996;

PIJNENBORG *et al.*, 1983). A migração trofoblástica interfere, portanto, diretamente na queda da resistência vascular, o que foi comprovado por Prefumo *et al.*, em trabalho publicado em 2004, mostrando menor proporção de invasão trofoblástica decidual endovascular nos casos de maior impedância da artéria uterina.

No entanto, a queda na resistência vascular uterina na gestação inicial também apresenta relação com o aumento sistêmico dos níveis hormonais do estrógeno e da progesterona, além do processo de implantação trofoblástica em si. Isto pode ser confirmado pelo fato de que essa diminuição da impedância vascular uterina surge nas pacientes com gestação ectópica (JAUNIAUX *et al.* 1994; JURKOVIC; JAUNIAUX; CAMPBELL, 1992) e nas mulheres pós-menopausadas usuárias de terapia de reposição hormonal (BATTAGLIA *et al.*, 2004; EXACOUSTOS *et al.*, 1999; VAN BAAL *et al.*, 1999).

Para comparar os índices de pulsatilidade das gestações que evoluíram com crescimento intra-uterino restrito e perda gestacional com aquelas que tiveram evolução normal, optou-se pela comparação da média do índice de pulsatilidade em cada idade gestacional, pois não se dispunha de número suficiente de casos alterados que possibilitassem realizar a comparação em cada CCN.

As gestações que apresentaram crescimento intra-uterino restrito foram definidas, neste estudo, como aquelas que resultaram em fetos (vivos ou natimortos) com peso inferior a  $-2$  desvios-padrão. A escolha por este ponto de corte deveu-se à sua alta sensibilidade. Foram excluídas as gestantes expostas a fatores que

poderiam acometer o crescimento fetal.

Para a seleção dos outros grupos, o critério adotado foi o da Organização Mundial de Saúde, que define abortamento como a perda embrionária ou fetal até 20 semanas de idade gestacional. O decesso fetal após esse período foi denominado óbito fetal intra-útero. Os critérios de exclusão utilizados nesses grupos objetivaram excluir as gestantes expostas a fatores que pudessem contribuir para a ocorrência de perda da gestação.

Verificou-se que o grupo que evoluiu com crescimento intra-uterino restrito apresentou índices de pulsatilidade significativamente mais elevados que o grupo normal. Essa relação entre recém-nascidos com peso inferior ao adequado para a idade gestacional e elevada resistência vascular uterina no primeiro trimestre de gravidez já havia sido evidenciada nos trabalhos publicados por Dugoff *et al.* (2005), Harrington *et al.* (1997), Hollis *et al.* (2003) e Martin *et al.* (2001).

Gómez *et al.* (2005) descreveram mais altos índices de pulsatilidade nas artérias uterinas entre 11 e 14 semanas gestacionais entre as gestantes que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia e/ou crescimento intra-uterino restrito, quando comparadas com gestações de evolução normal. A ocorrência de crescimento intra-uterino restrito em gestações com maior índice de pulsatilidade em artérias uterinas no primeiro trimestre indica a possibilidade de rastreamento precoce da ocorrência de insuficiência placentária durante a gestação.

No presente estudo não houve diferença significativa na resistência vascular

uterina no primeiro trimestre entre as gestações normais e aquelas que evoluíram para abortamento. Considerando-se que abortos espontâneos ocorrem predominantemente até nove semanas de gestação, acredita-se que para detectar-se a existência de uma possível correlação positiva entre maior resistência vascular uterina e ocorrência de abortos, o doppler deverá ser realizado o mais precocemente possível. Leibe *et al.* (1998), estudando gestações entre seis e 12 semanas, registraram que aquelas com maior índice de pulsatilidade em artérias uterinas tinham risco aumentado de evolução para aborto. Resultados semelhantes foram obtidos por Habara *et al.* (2002) e Nakatsuka *et al.* (2003), que estudaram mulheres a partir de cinco semanas de gestação com história de abortos recorrentes.

Supõe-se que a ocorrência de decesso fetal nas gestações que apresentaram maior índice de pulsatilidade em artérias uterinas no primeiro trimestre tenha sido resultado do desenvolvimento de insuficiência placentária nessas pacientes. Não há trabalhos na literatura relacionando doppler de artérias uterinas no primeiro trimestre e óbito fetal após 20 semanas.

Apesar de pesquisas recentes indicarem a existência de correlação positiva entre índices de pulsatilidade elevados em artérias uterinas no primeiro trimestre de gravidez e o subsequente desenvolvimento de pré-eclâmpsia (GOMEZ *et al.*, 2005; PARRA *et al.*, 2005), não foi possível incluir tal alteração neste estudo. Quase todas as gestantes que evoluíram com aumento dos níveis pressóricos não realizaram dosagem de proteinúria durante a gravidez, pois tal exame não foi solicitado pelos obstetras-assistentes.

A despeito da escassez de dados na literatura sobre a reprodutibilidade do exame, tendo em vista que a insonação das artérias uterinas por via abdominal no primeiro trimestre de gestação não se trata de um procedimento tecnicamente complexo, este estudo apresentou alta reprodutibilidade. Por esse motivo e pelo fato de ambos os examinadores apresentarem formação semelhante pela *The Fetal Medicine Foundation*, variações interobservadores foram desconsideradas, mesmo em se tratando de um possível viés.

Pesquisas complementares precisam ser desenvolvidas para a verificação da aplicação prática da tabela de normalidade a partir dos cálculos de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos. Isto será possível após coletar-se maior número de casos alterados, suficientes para serem comparados na tabela em cada CCN.

A incisura protodiastólica no doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional é outro parâmetro que merece melhor investigação em trabalhos que descrevam a correlação entre a presença e a profundidade dessa incisura e a evolução da gravidez.

Também estão incluídos nessa mesma linha de pesquisa projetos de estudos sobre o uso de medicamentos (principalmente o ácido acetilsalicílico) no primeiro trimestre de gestação e seu impacto sobre a circulação uterina e na prevenção de insuficiência placentária.

# 7 CONCLUSÕES

- A curva de normalidade dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas durante o primeiro trimestre de gestação (comprimento cabeça-nádega entre 45 e 84mm correspondendo a 11 a 13 semanas gestacionais) evidenciou diminuição progressiva dos valores com o avançar da idade gestacional.
- Ao compararem-se os índices de pulsatilidade das artérias uterinas (por semana gestacional) entre o grupo que evoluiu com gestações normais e os que tiveram resultados gestacionais desfavoráveis, observou-se ausência de diferença significativa entre o grupo normal e o que evoluiu para abortamento espontâneo, valores significativamente maiores nos grupos que evoluíram para crescimento intra-uterino restrito e decesso fetal.

# REFERÊNCIAS

AARDEMA, M.W. *et al.* Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2000; v.16;n.7:p.630-4.

ABD EL AAL, D.E. *et al.* Uterine artery doppler blood flow in cases of hydatidiform mole and its correlation with beta-HCG. **Eur J Obstet Gynecol**, Limerick, 2003; v.111;n.2:p.129-34.

ALBUQUERQUE, C.A. *et al.* Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. **Early Hum Dev**, Amsterdam, 2004; v.80;n.1:p.31-42.

AMIT, A. *et al.* The effect of a nitric oxide donor on Doppler flow velocity waveforms in the uterine artery during the first trimester of pregnancy. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1998; v.11:p.94-98.

AXT FLIEDNER R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. **Clin Exp Obstet Gynecol**. Philadelphia, 2004;31(1):9-11

AZEVEDO, G.D. *et al.* Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal women : a transvaginal Doppler study. **Maturitas**, Limerick, 2004; v.47;n.3:p.195-200.

BATTAGLIA, C. *et al.* Tibolone, oral or transdermal hormone replacement and colour Doppler analysis: a prospective, randomised pilot study. **Maturitas**, Limerick, 2004; v.48;n.4:p.446-55.

BECKER, R. *et al.* Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. **J Perinat Med**, Berlin, 2002; p.30;n.5:p.388-94.

BERNSTEIN, I.M. *et al.* Uterine artery hemodynamics adaptations through the menstrual cycle into early pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, 2002; v.99;n.4:p.620-4.

BINDRA, R. *et al.* Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;n.6:p.587-9.

BOLLINGER, A.; PARTSCH, H. Christian Doppler is 200 years young. **Vasa**; 2003; v.32;n.4:p.225-33.

BOWER, S. *et al.* Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1992; v.2;n.4:p.261-5.

BOWER, S.J. *et al.* Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1996; v.103;n.7:p.625-9.

BOWER, S. *et al.* Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1998; v.12:p.260-64.

BRENT, R.L.; JENSH, R.P.; BECKMAN, D.A. Medical sonography: reproductive effects and risks. *In.* CHEVERNAK, F.A.; ISAACSON, G.C.; CAMPBELL, S. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston: 1993; v.1:p.111-132.

BRICKER L. e NEILSON J.T. **Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation)**. Cochrane review in: Cochrane library, issue 3, 2003. Oxford : update software.

BURROWS, T.D.; KING, A.; LOKE, Y.W. Trophoblast migration during human placental implantation. **Hum Reprod Update**, Oxford, 1996; v.2;n.4:p.307-321.

CALLEN, W.P. **Ultrasom em ginecologia e obstetrícia**. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, editora Guanabara-Koogan, 1996. p.488

CAMPBELL, S.; DIAZ-RECASENS, J.; GRIFFIN, D.R. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. **Lancet**, New York, 1983; v.1:p.675-7

CARBILLON, L. *et al.* Uteroplacental haemodynamics and uterine artery Doppler practice at 12 weeks gestation. **Gynecol Obstet Fertil**, Basel, 2003; v.31;n.4:p.378-81.

CARBILLON, L. *et al.* Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. **Fetal Diagn Ther**, 2004; v.19;n.4:p.381-4.

CHITTACHAROEN, A.; THEPPISAI, U.; MANONAI, J. Transvaginal colour Doppler sonographic evaluation of the uterus in postmenopausal women on daily raloxifene therapy. **Climateric**, 2002; v.5;n.2:p.156-9.

CICINELLI, E. *et al.* The vascular cast of the human uterus: from anatomy to physiology. **Ann N Y Acad Sci**; New York, 2004; v.1043:p.19-26.

COHEN-OVERBEEK, T.E.; PEARCE, J.M.; CAMPBELL S. The antenatal assessment of utero-placental and feto-placental blood flow using Doppler ultrasound. **Ultrasound Med Biol**, Carnforth, 1985; v.11:p.329-39.

COOMARASAMY, A. *et al.* Individualising use of aspirin to prevent pré-eclampsia : a framework for clinical decision making. **Br J Obstet Gynecol**; Oxford, 2003; v.110; p.882-8.

CUNNINGHAM, F.G. *et al.* **Willians Obstetrícia**. Editora Guanabara Koogan. 20ed, 2000. p.164-166.

DEN OUDEN, M.; COHEN-OVERBEEK, T.E.; WLADIMIROFF, J.W. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1990; v.97:p.716-9.

DICKEY, R.P.; HOWER, J.F. Ultrasonographic features of uterine blood flow during the first 16 weeks of pregnancy. **Hum Reprod**, Oxford, 1995. v.10:p.2448-52.

DICKEY, R.P.; HOWER, J.F. Relationship of estradiol and progesterone levels to uterine blood flow during early pregnancy. **Early Pregnancy**, 1996; v.2;n.2:p.113-20.

DRAGOJEVIC, S. *et al.* The role of transvaginal colour Doppler sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding. **Arch Gynecol Obstet**, 2004; p.17.

DUBIEL, M. *et al.* Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. **Early Hum Develop**, Amsterdam, 1997; v.47;p.177-184.

DUGOFF, L. *et al.* First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.193:p.1208-12.

EL-HAMED, A. *et al.* A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. **Hypertension in pregnancy**, Dallas, 2005; v.24:p.137-45.

EVANS, M.I. *et al.* Ripening of the human cervix with porcine ovarian relaxin. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1983; v.147:p.410.

EXACOUSTOS, C. *et al.* Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler : study in different phases of sequential therapy. **Fertil Steril**, Birmingham, 1999; v.71;n.3:p.536-43.

FARRELL, T.; CHIEN, P.F.W.; MIRES, G.J. The reliability of the detection of an early diastolic notch with uterine Doppler velocimetry. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1998, v.105:p.1308-11.

FAY, R.A. *et al.* Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the mid-trimester: observation on the development of a low resistance circulation. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, Boston, 1994; v.4:p.391-5.

FLEISCHER, A.; SCHULMAN, H.; FARMAKIDES, G. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1986. v.154:p.806 –13.

FITZGERALD, D.E.; DRUMM, J.E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **Br Med J**, London, 1977; v.3;n.2(spl 6100):p.1450-1.

GARDNER, E.; GRAY, D.J.; O'RAHILLY, R. **Anatomia**: estudo regional do corpo humano. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 4ed., 1988; p.469-474.

GANT, N.F. *et al.* The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, 1974, v.43:p.854.

GOMEZ, O. *et al.* Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2005; v.26:p.490-94.

GUNENC, O. *et al.* The effect of methyldopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in preeclamptic patients. **Arch Obstet Gynecol**, local, 2002; v.266;n.3:p.141-4.

GUZIN, K. *et al.* The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. **Arch Obstet Gynecol**, 2005; v.272; n.3:p.283-8.

HABARA, T. *et al.* Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. **Hum Reprod**, Oxford, 2002; v.17;n.1:p.190-4.

HABEK, D. *et al.* Fetal biophysical profile cerebro-umbilical ratio in assessment of brain damage in growth restricted fetuses. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Limerick, 2004; v.114,n.1:p.29-34.

HARRINGTON, K.F. *et al.* Doppler ultrasound of uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1996; v.7:p.182-8.

HARRINGTON, K. *et al.* Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. **Br J Obstet Gynecol**; Oxford, 1997; v.104:p.674-81.

HECHER K. *et al.* Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. **Am J Obstet Gynecol**. Saint Louis, 1995; v.173;n.1:p.10-5.

HOLLIS, B. *et al.* Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;n.6:p.593-7.

HOLLIS, B. *et al.* First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, Boston, 2003, v.22:p.373 - 6.

JAFFE, R.; WARSOFF S.L. Transvaginal color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in the normal first-trimester pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1991; v.164;n.3:p.781-85.

JAUNIAUX, E. *et al.* The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, 1994, v.84;p.338.

JAUNIAUX, E.; NICOLAIDES, K.H. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1997; v.9;n.1:p.17-21.

JURKOVIC, D. *et al.* Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. **Obstet Gynecol**; New York, 1991; v.77:p.365-9.

JURKOVIC, D. *et al.* Transvaginal color Doppler study of blood flow in ectopic pregnancies. **Fertil Steril**, Birmingham, 1992; v.52:p.68-73.

JURKOVIC, D.; JAUNIAUX, E.; CAMPBELL, S. **Doppler ultrasound investigations of pelvic circulation during the menstrual cycle and early pregnancy.** The first twelve weeks of gestation. Heidelberg. Springer-Verlag; 1992; p:78-96.

KONJE, J.C.; ABRAMS, K.R.; TAYLOR, D.J. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. **Acta Obstet Gynecol Scand**, Copenhagen, 2005; v.84;n.3:p.230-7.

KURDI, W. *et al.* The role of colour Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 1998; v.12;n.5:p.339-45.

KURDI, W. *et al.* Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. **Eur J Obstet Gynecol**, Limerick, 2004; v.117;n.1:p.20-3.

KURJAK, A. *et al.* The assessment of normal early pregnancy by transvaginal color Doppler ultrasonography. **J Clin Ultrasound**, Thorofare, 1993; v.21:p.3-8.

KURJAK, A. *et al.* Transvaginal color and pulsed Doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: normal versus abnormal. **J Ultrasound Med**, New York, 1994; v.13:p.43-47.

LEIBLE, E.S. *et al.* Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, 1998; v.179;n.6:p.1587-93.

LEWIS, B.D. *et al.* Current applications of color Doppler imaging in the abdomen and extremities. **Radiographics**, 1989; v.9;n.4:p.599-631.

LIN, S. *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into myometrium of placental bed. **Obstet. Gynecol**, New York, 1995, v.85:p.760-5.

LOBOS, H.; RENNIE, J.J.; LEES, C. The natural history of fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler. **Prenat Diagn**, 2005; v.25:p.331-2.

MAKIKALLIO, K.; TEKAY, A.; JOUPPILA, P. Uteroplacental hemodynamics early human pregnancy : a longitudinal study. **Gynecol Obstet Invest**, New York, 2004; v.58;n.1:p.49-54.

MARTIN, A.M. *et al.* Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;n.6:p.583-6.

MASTROGIANNIS, D.S.; LUCKENBAU, A.; O'BRIEN, W.F. Cocaina decreases urinary prostacyclin release in pregnancy : correlation with uterine and umbilical Doppler velocimetry. **J Mater Fetal Neonatal Med**, New York, 2003; v.14;n.6:p.383-8.

MOORE, K.L. **Anatomia orientada para a clínica**. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 3ed., 1992. p.235-259.

MUSUMECI, R.; VILLA, R. Symphysis púbis separation during vaginal delivery with epidural anesthesia. Case report. **Reg Anesth**, 1994; v.19 :p.289.

NAKATSUKA, M. *et al.* Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. **J Ultrasound Med**, New York, 2003; v.22;n.1:p.27-31.

NICOLAIDES, K.H.; RIZZO, G.; HECHER, K. Screening for placental insufficiency by uterine artery Doppler. **Placental and fetal Doppler**, London, 2000; v.89;p.104.

OHKUCHI, A. *et al.* Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2000; v.16;n.2:p.171-8.

OLOFSSON, P.; LAURINI, R.N.; MARSAL, K. A high artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Limerick, 1993; v.49:p.161-8.

OSHIRO B.T., SILVER R.M., SCOTT J.R., YU H., BRANCH W. Antiphospholipid antibodies and fetal death. **Obstet Gynecol**, New York, 1996. 87; 489.

OZTURK, O. *et al.* Role of utero-ovarian vascular impedance: predictor of ongoing pregnancy in an IVF-embryo transfer programme. **Reprod Biomed Online**, 2004; v.9;n.3:p.299-305.

PAPAGEORGHIU, A.T. *et al.* Multicenter screening for pré-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. **Ultrasound Ostet Gynecol**, Boston, 2001; v.18;p.441-9.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; YU, C.K.H.; NICOLAIDES, K.H. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. **Best Prsct Res Clin Obstet Gynecol**, New York, 2004, v.18;p.393-96.

PARK, Y.W. *et al.* The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of uterine artery. **J Ultrasound Med**, New York, 1996; v.15:p.47-51.

PARRA, M. *et al.* Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.193:p.1486-91.

PEDERSEN J.F., MOLSTED-PEDERSEN L. Early growth retardation in diabetic pregnancy. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1979 278 ; 18.

PELLIZZARI, P. *et al.* Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, 2002; v.19;n.4:p.366-70.

PETERSEN, L.K. *et al.* Relaxin-induced weakening of human fetal membranes in vitro. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Limerick, 1994; v.57:p.123.

PIAZZE, J.J. *et al.* Association between maternal-fetal doppler velocimetry and fetal lung maturity. **J Perinat Med**, Berlin, 2003; v.31;n.6:p.484-8.

PIJNENBORG, R. *et al.* Trophoblastic invasion of human deciduas from 8-18 weeks of pregnancy. **Placenta**; London, 1980; v.1;p.3-19.

PIJNENBORG, R. *et al.* Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. **Placenta**, London, 1983; v.4:p.397-414.

PREFUMO, F. *et al.* Reference values for ductus venosus Doppler flow measurements at 10-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**; Boston, 2002, v.20n.1:p.42-6.

PREFUMO, F. *et al.* The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weigth. **Obstet Gynecol**, New York, 2004; v.103;n.4:p.764-8.

PREFUMO, F.; SEBIRE, N.J.; THILAGANATHAN, B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery indices. **Hum Reprod**, Oxford, 2004; v.19;n.1:p.206-9.

REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B. **Obstetrícia fundamental**. 7ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1995;p.80-84.

ROBERTS, J..M.; REDMAN, C.W.G. Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. **Lancet**; New York, 1993, v.341;p.1447.

ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I.; DIXON, G. Uteroplacental vascular pathology. **Eur J Obstet Reprod Biol**, Limerick, 1975; v.5:p.47-65.

ROBINSON, P.; FLEMING, J.E.E. A critical evaluation of sonar crown-rop length measurements. **Br J Obstet Gynaecol**, Oxford, 1975; v.82:p.702-10.

ROHEN, J.W.; YOCOCHI, C. **Anatomia humana**. Atlas fotográfico de anatomia sistêmica e regional. 3ed. Editora Manole, São Paulo, 1993: p.338-339.

SAGOL, S. *et al.* The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with histopathology of the placental bed. **N Z J Obstet Gynecol**, New Zeland, 1999; v.39;n.3:p.324-9.

SATO, H. A study for predicting toxemia of pregnancy by the diastolic notch in pulsed Doppler flow velocity waveforms of the uterine arteries – quantitative analysis of the diastolic notch as uterine arterial index. **Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi**, Tokyo, 1995; v.47;n.10:p.1055-62.

SCHILD, R.L. *et al.* Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. **Fertil Steril**, Birmingham, 2001;v.75;n.2:p.361-6.

SCHULMAN, H. *et al.* Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1986; v.155:p.1031-6.

SCHULMAN H. The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of the uterine and umbilical arteries. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1987; 156; 889-93.

SCHWARZE, A. *et al.* Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. **Arch Gynecol Obstet**, 2005; v.271:p.46-52.

SELIGMAN, S.P. *et al.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1994, v.171;p.944.

SPERNOL, R. *et al.* Doppler flow measurements of the uterin artery. A prognostic factor for success in treatment by IVF? **Ultrascall Med**, 1993; v.14;n.4:p.175-7.

STEER, C.V. *et al.* Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. **Fertil Steril**, Birmingham, 1995; v.63;n.1:p.101-8.

STUART, B. *et al.* Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 1980, v.87; p.780.

THALER, I., WEINER, Z., ITSKOVITZ, J. *Sistolic or diastolic not in uterine artery blood velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome.* **Obstet. Gynecol**, New York, 1992; 80: 277-82.

TURAN, C. et al. *Misoprostol administration in first-trimester pregnancies with embryonic demise reduces uterine arterial blood flow.* **J Matern Fetal Neonatal Méd**, New York, 2003; v.14;n.4:p.226-8.

VAINIO, M. et al. *Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches.* **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, 2002; v.109;p.161-7.

VALENTIN, L. et al. *Effect of a prostaglandin E1 analogue (gemeprost) on uterine and luteal circulation in normal first trimester pregnancies: a Doppler velocimetry study.* **Eur J Obstet Gynecol**, Limerick, 1995; v.59;n.1:p.25-34.

VALENTIN, L. et al. *Uteroplacental and luteal circulation in normal first-trimester pregnancies : Doppler ultrasonographic and morphologic study.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1996; v.174;n.2:p.768-75.

VAN BAAL, W.M. et al. *Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterine and central retinal arteries in healthy postmenopausal women.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1999; v.181;n.6:p.1365-73.

WALSER E. *Sonography of arcuate uterine blood vessels.* **J Ultrasound Med**, Boston, 1985 , 4 ; 229

YAMAMOTO, T. et al. *Reduced flow-mediated vasodilation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.192;v.2:p.558-63.

YIP, S. et al. *Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy.* **Obstet Gynecol**, New York, 2000; v.95;n.2:p.232-35.

YU, C.K.H. et al. *An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women.* **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2005; v.193:p.429-36.

ZEEMAN, G.G. et al. *Maternal and fetal artery Doppler findings in women with chronic hypertension who subsequently develop superimposed pre-eclampsia.* **J Matern Fetal Neonatal Med** 2003 Nov;14(5):318-23.

ZIMMERMANN, P. et al. *Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters.* **Ultrasound Obstet. Gynecol**, Boston, 1997; v.9:p.330-8.