

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

GIOVANNA DINELLI COSTA SANTA CECÍLIA

**CORRELAÇÃO ENTRE DOPPLER DE ARTÉRIAS
UTERINAS MATERNAS, NO SEGUNDO TRIMESTRE DE
GESTAÇÃO, E RESULTADOS OBSTÉTRICOS E
PERINATAIS, EM GESTANTES DE ALTO RISCO**

Belo Horizonte
Minas Gerais – Brasil
2007

GIOVANNA DINELLI COSTA SANTA CECÍLIA

**CORRELAÇÃO ENTRE DOPPLER DE ARTÉRIAS
UTERINAS MATERNAS, NO SEGUNDO TRIMESTRE DE
GESTAÇÃO, E RESULTADOS OBSTÉTRICOS E
PERINATAIS, EM GESTANTES DE ALTO RISCO**

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

Área de Concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vítor Leite

Co-orientadora: Profa. Dra. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar

Belo Horizonte
Minas Gerais - Brasil
2007

*Ao **Rodrigo** pelo amor, carinho, incentivo e compreensão incondicionais.*

*Aos meus pais, **Eduardo** e **Christina**, por acreditarem sempre.*

*À **Professora Regina** por não desistir nunca.*

AGRADECIMENTOS

É muito difícil agradecer a todas as pessoas que me ajudaram a concluir mais esta etapa da minha jornada. Deus tem me abençoado com inúmeras pessoas fantásticas durante toda a minha vida. A todas o meu muito obrigado e, em especial,

Ao Professor Doutor Henrique Vítor Leite, por me adotar como mestrande e estar sempre disponível.

À Professora Doutora Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, por sempre acreditar neste projeto e nunca duvidar do meu potencial, mesmo quando eu mesma o fazia... Obrigada pela paciência e por ter o coração sempre aberto. Parabéns pela brilhante orientação. Foi um orgulho e uma honra ser sua aluna.

Às Dras. Raquel Waleska e Raquel Gazzoli, pela realização dos exames quando estávamos ausentes do Hospital.

À colega de mestrado, Dra. Tatiana Saber, por incentivar sempre e compartilhar angústias.

Ao amigo Schneider, pelo "O Pequeno Príncipe".

À Faculdade de Medicina da UFMG e à Unidade Funcional de Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia do HC-UFMG, por ser minha casa desde 1995 e permitir a confecção deste trabalho.

Aos funcionários do SAME do Hospital das Clínicas e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, pelo carinho e paciência.

Às funcionárias do setor de Comutação Interna da Biblioteca Baeta Viana, pela presteza e simpatia.

À Denise Torres e sua equipe de fiéis escudeiras, por cooperarem com a confecção deste trabalho e sorrirem sempre. Tudo fica mais fácil com o sorriso amigo de vocês.

Às pacientes, que gentilmente concordaram em participar deste estudo, sem as quais nada seria possível e nada teria sentido.

Aos colegas da Maternidade Municipal de Contagem, pessoas incríveis, com as quais aprendi que acreditar é o começo de toda mudança. Agradeço pelo apoio e compreensão, principalmente nestes últimos meses.

À Lu, Alda e Ju, amigas de sempre, por compreenderem as minhas ausências e me apoiarem, em tudo.

À minha Vó Cleida por deixar todos os anjinhos do céu sempre prontos para me proteger, de todos os lados.

À minha família: pai, mãe, Du, Bela, Dani, Evely e Letícia por formarem um time e tanto! Obrigada pelo apoio e desculpem as ausências e o mau humor.

Ao Rô, melhor coisa que já aconteceu e acontece na minha vida todos os dias. Não conseguiria sem você. Obrigado por acreditar e me “obrigar” a dar conta!

A Deus, que olha sempre por mim, mantendo acesa a minha fé Nele e no homem.

“Um passo à frente e você já não
está mais no mesmo lugar...”
(autor desconhecido)

Objetivo: o presente trabalho se dedica ao estudo da Dopplervelocimetria de artérias uterinas maternas, na primeira metade do segundo trimestre de gestação, como método de rastreamento de intercorrências gestacionais graves, em gestantes de alto-risco.

Pacientes e Método: foram selecionadas gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia e intercorrências gestacionais secundárias à placentação inadequada, na idade gestacional entre 12 e 18 semanas. Foi realizado o Doppler de artérias uterinas, nesta idade gestacional, de 65 pacientes, no período de fevereiro de 2004 a novembro de 2006, sendo que duas pacientes foram excluídas da análise final do estudo.

A presença de incisura protodiastólica bilateral, nas artérias uterinas, foi considerada como o exame dopplervelocimétrico alterado. As gestantes foram acompanhadas quanto a seus resultados obstétricos e perinatais. Foram considerados como intercorrências gestacionais graves, o parto com idade gestacional menor que 34 semanas, pré-eclâmpsia grave, centralização de fluxo ou diástole reversa em artéria umbilical fetal, descolamento prematuro da placenta, decesso fetal e abortamento tardio

Resultados: dentre as pacientes estudadas, 61,9% (39) apresentavam Doppler de artérias uterinas com incisura bilateral, na idade gestacional de 12 a 18 semanas. Das pacientes com incisuras presentes, 14 (77,8%) evoluíram com intercorrências gestacionais graves.

Encontramos um risco relativo de 2,15 (IC 95% 0,80 – 5,79) no grupo de gestantes com incisuras diastólicas bilaterais, em relação ao aparecimento de intercorrências gestacionais graves. A sensibilidade do teste foi de 77,8%, valor preditivo negativo de 83,3%, com um $p=0,10$.

Conclusão: concluímos que o Doppler de artérias uterinas, na primeira metade do segundo trimestre de gestação, em gestantes de alto risco, é um método de rastreamento sensível e com alto valor preditivo negativo, em relação à predição de ocorrência de intercorrências gestacionais graves, decorrentes da migração/invasão trofoblástica insuficiente

Palavras-chave: Circulação útero-placentária. Ultra-sonografia Doppler em cores. Complicações na gravidez/diagnóstico.

Objective: the present paper applies to the study of Doppler sonography of the uterine arteries, in the first half of the second trimester of pregnancy, as a screening method for gestational pathological outcomes in high risk pregnancies.

Patients and Method: for this study, pregnant women with risk factors for developing preeclampsia and other pathological outcomes due to insufficient trophoblastic invasion were selected, between 12 and 18 weeks of gestation. Doppler sonography screening of the uterine arteries were performed, at those gestational ages, in 65 pregnant women, from February 2004 to November 2006, but two patients were excluded from the final analysis.

The presence of bilateral notch in the uterine arteries was considered as a positive screening test. The patients were followed through pregnancy regarding obstetric and neonatal outcomes. Preterm birth before 34 weeks, severe preeclampsia, brain sparing or umbilical artery reversed end-diastolic flow, placental abruption, fetal death and late miscarriage represented severe adverse gestational outcomes.

Results: thirty-nine patients of our study (61.9%) presented bilateral notch in uterine arteries at gestational ages between 12 and 18 weeks. Fourteen patients with bilateral notch developed severe adverse gestational outcomes.

We have found a relative risk of 2.15 (CI 95% 0.80 – 5.79) in the bilateral notch group, concerning the development of severe adverse gestational outcomes. The sensibility of the test was 77.8%, negative predictive value of 83.3%, with a p-value of 0.1.

Conclusion: based on this study, we have concluded that Doppler examination of the uterine arteries in the first half of the second trimester of gestation, in a high risk group of pregnant women, is a sensitive screening method, with high negative predictive value, for prediction of severe adverse gestational outcomes due to insufficient trophoblastic invasion.

Key-words: utero-placental circulation. Colour Doppler sonography. Adverse outcomes in pregnancy/diagnosis.

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

A/B	Relação Sístole/Diástole
AAS	Ácido Acetilsalisílico
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i> (peptídeo atrial natriurético)
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i> (peptídeo natriurético tipo-B)
CIUR	Crescimento Intra-Uterino Restrito
CNP	<i>C-type Natriuretic Peptide</i> (peptídeo natriurético tipo-C)
DP	Desvio Padrão
g	Gramas
HC	Hospital das Clínicas
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>
IC	Intervalo de Confiança
II	Índice de Incisura
IP	Índice de Pulsatilidade
IPI	Índice de Profundidade da incisura
IR	Índice de Resistência
MHz	MegaHertz
mmHg	Milímetros de Mercúrio
NK	<i>Natural Killers</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	Probabilidade de Erro
S/D	Relação Sístole/Diástole
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ELEMENTOS DE APOIO

FIGURAS

Figura 1:	Desenho da circulação útero-placentária	21
Figura 2:	Diagrama da circulação uterina na gestação normal	23
Figura 3:	Diagrama da circulação uterina na gestação com invasão trofoblástica inadequada	26
Figura 4:	Dopplerfluxometria de artéria uterina materna com ausência de incisura protodiastólica	55
Figura 5:	Dopplerfluxometria de artéria uterina materna com incisura protodiastólica	56

GRÁFICOS

Gráfico 1:	Percentual de mortes maternas por causas diretas,segundo raça/cor.	45
Gráfico 2:	Distribuição da casuística segundo presença de incisura bilateral	61
Gráfico 3:	Distribuição da casuística segundo gravidade das intercorrências dentre as pacientes com incisura bilateral	61
Gráfico 4:	Distribuição da casuística segundo a presença de incisura bilateral dentre as pacientes com intercorrências gestacionais graves	62
Gráfico 5:	Distribuição da casuística segundo a utilização de AAS	62

TABELAS

Tabela 1:	Número e proporção de mortes maternas segundo diagnósticos e regiões	46
Tabela 2:	Associação entre incisuras bilaterais e intercorrências gestacionais gerais	63
Tabela 3:	Associação entre incisuras bilaterais e intercorrências gestacionais graves	64

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	Anatomia da Vascularização Uterina	20
2.2	Hemodinâmica Uterina na Gestação	22
2.2.1	Implantação Trofoblástica	22
2.2.1.1	Fisiologia da Implantação	22
2.2.1.2	Implantação Trofoblástica Inadequada	24
2.2.2	Substâncias Vasoativas	28
2.3	Dopplervelocimetria	31
2.3.1	Efeito Doppler	31
2.3.2	Estudo Doppler	32
2.3.3	Dopplervelocimetria em Obstetrícia	33
2.3.4	Doppler de artérias uterinas no segundo trimestre	36
2.4	Intercorrências gestacionais e invasão trofoblástica	45
3	OBJETIVO	49
4	PACIENTES E MÉTODO	51
4.1	Tipo de estudo	52
4.2	Pacientes	52
4.2.1	População estudada	52
4.2.2	Crterios de inclusão e exclusão	52
4.3	Métodos	54
4.3.1	Técnica do Doppler de artérias uterinas	54
4.3.2	Método de coleta de dados	55
4.3.3	Análise estatística	58
5	RESULTADOS	59
5.1	Resultados gerais	60
5.2	Resultados específicos.....	63

6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÃO	78
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE	96

A gestação, em todas as suas fases, maravilha e intriga pesquisadores em todo o mundo. Desde o seu início, nos surpreende com a incrível adaptação imunológica da mãe ao concepto, geneticamente diferentes, fato que é improvável de acontecer em outras situações da vida do ser humano. Há quem diga que este seja o verdadeiro milagre da vida.

Os fatores sociais e psicológicos que envolvem a gestação são únicos e incomparáveis. A possibilidade de mau resultado obstétrico e perinatal, apesar de real, nunca é esperado e bem aceito tanto pela gestante e seus familiares, quanto pelo próprio obstetra.

Por isso, a busca por novos métodos de rastreamento, profilaxia e terapêutica em obstetrícia e perinatologia aquece centros de pesquisa em todo o mundo e a diminuição da morbi-mortalidade materna e perinatal é foco das políticas de saúde pública em todos os países. A área de propedêutica materno-fetal vem apresentando avanços importantes decorrentes, principalmente, do desenvolvimento da ultra-sonografia e da dopplervelocimetria.

Este estudo vem com o intuito de contribuir para o aprimoramento da assistência obstétrica e perinatal, propondo um método de rastreamento precoce e inócuo, em pacientes de risco para desenvolver complicações graves decorrentes da inadequada migração/invasão trofoblástica. Com isto, esperamos que terapias profiláticas possam ser implementadas mais precocemente nestas pacientes e que as mesmas recebam especial atenção durante seu acompanhamento pré-natal.

A invasão trofoblástica transforma a hemodinâmica uterina de um sistema de baixo fluxo e alta resistência, em um de alto fluxo e baixa resistência. Alterações parciais ou totais na invasão trofoblástica parecem predispor a complicações como a pré-eclâmpsia e o crescimento intra-uterino restrito.

A introdução do Doppler na avaliação das artérias uterinas evidenciou relação clara entre artérias uterinas de alta resistência e risco aumentado para efeitos adversos na gravidez. O advento do Doppler colorido melhorou a sensibilidade do método, por ser possível reproduzir a técnica com mais precisão. A

detecção da incisura diastólica precoce pode ser utilizada como fator preditor de anormalidade em pacientes de risco para pré-eclâmpsia e outras intercorrências gestacionais.

Muitos estudos já demonstraram o valor do Doppler de artérias uterinas, no segundo trimestre da gestação, como método de rastreamento eficiente para a identificação de pacientes de risco. Tais investigações correlacionam o aumento da resistência ao fluxo e persistência da incisura protodiastólica nesses vasos, com maior probabilidade de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito, principalmente em suas formas graves.

No entanto, a maioria dos trabalhos utiliza pacientes com idade gestacional acima de 18 semanas. Propomos um estudo da dopplervelocimetria das artérias uterinas no início do segundo trimestre da gestação, entre a 12^a e a 18^a semana. Acreditamos que a detecção precoce de pacientes com potencial para complicações maternas e fetais graves leva à melhoria do prognóstico materno-fetal. Isso se dá à medida que aumentamos a vigilância sobre estas gestações e damos subsídios para a instituição de terapias profiláticas, em idade gestacional precoce. Poderíamos questionar que, se o intuito é de um rastreamento precoce, porque não realizar o estudo no primeiro trimestre de gestação. Sabe-se que a primeira onda de invasão trofoblástica ocorre por volta da 6^a à 8^a semana da gravidez, o que não justificaria rastreamento antes da sua ocorrência fisiológica. Também não há estudos que garantam a segurança do uso de terapêuticas profiláticas já no primeiro trimestre, fase na qual temos a embriogênese e a organogênese.

Os testes de rastreamento pré-natal visam tanto selecionar grupos de risco, que serão melhor monitorizados e farão uso de terapias profiláticas, quanto excluir pacientes de baixo risco, as quais não necessitarão de recursos pré-natais mais especializados e caros, por serem, para elas, desnecessários.

Elaboramos nosso estudo através da análise dopplervelocimétrica de artérias uterinas, em gestantes de risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Tais pacientes foram avaliadas em idade gestacional entre 12 e 18 semanas e acompanhadas em relação à evolução da gravidez. O estudo Doppler se deu pela

avaliação da presença de incisuras bilaterais em artérias uterinas, na primeira metade do segundo trimestre de gestação. Correlacionamos os achados dopplervelocimétricos com a ocorrência de intercorrências gestacionais graves, secundárias à inadequada migração/invasão trofoblástica.

O presente estudo nasceu da paixão que compartilhamos pela obstetrícia e pelo serviço ao qual pertencemos. A semente foi lançada já em 2004, durante minha residência em Medicina Fetal e culminou com este projeto de pesquisa, que conquistou o primeiro lugar na seleção de alunos para o Mestrado em Saúde da Mulher da UFMG.

Este estudo vem agregar novos conhecimentos a uma linha de pesquisa histórica do nosso Departamento de Pós-Graduação em Saúde da Mulher , que envolve a dopplervelocimetria obstétrica. Também reativa o braço da pesquisa em dopplervelocimetria materna, que há muito não é trabalhada, provavelmente devido aos inúmeros vasos fetais a se estudar. Sendo assim, esperamos que este estudo estimule a produção de novos trabalhos que visem o uso da dopplervelocimetria materna no rastreamento precoce de pacientes com potencial para desenvolvimento de intercorrências gestacionais graves e que se beneficiariam com o uso de medidas profiláticas.

2.1 ANATOMIA DA VASCULARIZAÇÃO UTERINA

As artérias ilíacas comuns, direita e esquerda, são ramos terminais da artéria aorta abdominal e cada uma se divide em artéria ilíaca externa e interna. Esta última, também chamada de artéria hipogástrica, tem papel fundamental na irrigação da pelve e do períneo. Outras artérias, não-tributárias das artérias ilíacas internas, que contribuem para a vascularização da pelve são a artéria sacral média e as artérias ovarianas ou ováricas (DRAKE *et al.*, 2005; VIANA *et al.*, 2001).

As artérias ilíacas internas também se subdividem em troncos anterior e posterior, sendo o tronco anterior responsável pela irrigação dos órgãos pélvicos, períneo, região glútea, região adutora da coxa e, na gestante, placenta. São ramos do tronco anterior da artéria ilíaca interna, nas mulheres: artéria umbilical (que dá origem à artéria vesical superior), artéria retal média, artéria obturatória, artéria pudenda interna, artéria glútea inferior, artéria vaginal e artéria uterina (DRAKE *et al.*, 2005; VIANA *et al.*, 2001).

A irrigação do útero é feita pelas artérias uterinas e por anastomoses destas com as artérias ovarianas, que são ramos diretos da artéria aorta abdominal. As artérias uterinas partem dos troncos anteriores das artérias ilíacas internas, pouco acima do nível do orifício interno do colo uterino. Deste ponto, seguem pelo ligamento largo, cruzam os ureteres e alcançam a região lateral da cérvix uterina, através dos ligamentos cardinais. Neste ponto, as artérias uterinas emitem ramificações. Inferiormente, tem-se o ramo cervical ou descendente que irriga o colo uterino. Superiormente, tem-se o ramo ascendente que irriga o corpo e fundo do útero, as tubas uterinas e os ovários (DRAKE *et al.*, 2005; GARDNER *et al.*, 1988; VIANA *et al.*, 2001). Nas regiões corporal e fúndica do útero, os ramos ascendentes das artérias uterinas se subdividem em vasos progressivamente mais finos e mais profundos. São eles: artérias arqueadas – irrigam a superfície externa do útero, artérias radiais – irrigam profundamente o miométrio, arteríolas retas ou basais – irrigam terço profundo do endométrio, e arteríolas espiraladas – irrigam superfície endometrial e são alteradas pelas fases do ciclo menstrual. O ramo ascendente tem,

como ramos terminais, o ramo tubário e o ramo ovariano, que se anastomosa com a artéria ovariana (FIGURA 1) (DRAKE *et al.*, 2005; VIANA *et al.*, 2001).

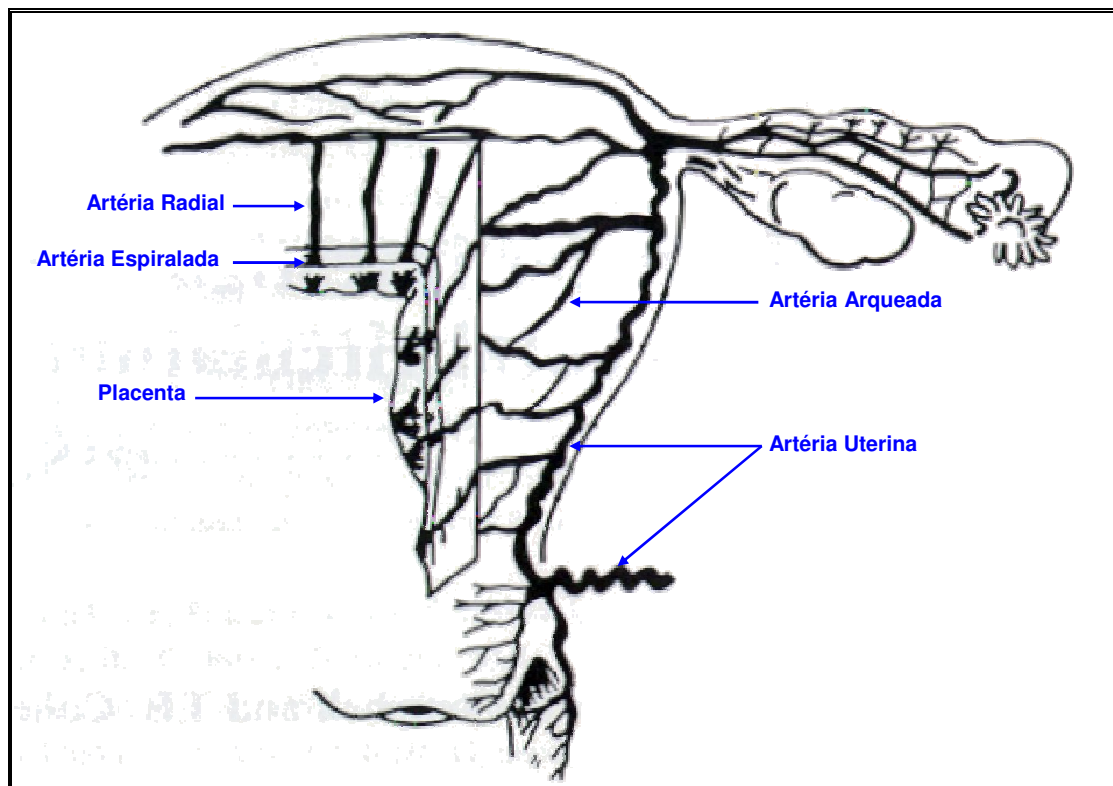


Figura 1 - Desenho da circulação útero-placentária (adaptado de CAMPBELL & COHEN – OVERBEEK, 1987).

A drenagem venosa do útero se dá principalmente pelas veias uterinas que seguem o trajeto das artérias uterinas e drenam para as veias ilíacas internas (DRAKE *et al.*, 2005). Existem também plexos venosos para-cervicais que se conectam a veias que correm abaixo da escavação reto-uterina, formando uma anastomose entre o sistema venoso portal e o sistêmico, através da veia retal superior (DRAKE *et al.*, 2005; GARDNER *et al.*, 1988). As veias ovarianas drenam o sangue venoso dos ovários e da porção superior do útero, seguindo o mesmo trajeto das artérias de mesmo nome. A veia ovariana esquerda desemboca na veia renal esquerda e a veia ovariana direita, na veia cava inferior (DRAKE *et al.*, 2005).

A drenagem linfática do útero se faz para linfonodos aórticos, ilíacos internos ou hipogástricos, ilíacos externos e sacrais (DRAKE *et al.*, 2005; GARDNER *et al.*, 1988; VIANA *et al.*, 2001).

2.2 HEMODINÂMICA UTERINA NA GESTAÇÃO

2.2.1 IMPLANTAÇÃO TROFOBLÁSTICA

2.2.1.1 FISIOLOGIA DA IMPLANTAÇÃO

O primeiro contato direto do blastocisto com o endométrio materno se estabelece após seis dias da fecundação do ovócito. Por um curto período de tempo, somente a camada superficial do endométrio está em contato com o blastocisto. Logo a seguir, o blastocisto se torna aderente ao endométrio, produzindo enzimas capazes de destruir a matriz intracelular e dar início ao processo de implantação e placentação, que levará à primeira alteração hemodinâmica uterina na gestação: a primeira onda de migração/invasão trofoblástica (CUNNINGHAM *et al.*, 2005).

Nesta fase, já no primeiro trimestre de gestação, o blastocisto invade as arteríolas espiraladas da decídua (porção endometrial), o que resulta em degeneração dos componentes musculares da parede destes vasos e perda de suas características morfológicas e funcionais. Temos, então, aumento do calibre destas arteríolas em sua porção endometrial e a perda de seu aspecto espiralado (BROSENS *et al.*, 1967; CUNNINGHAM *et al.*, 2005; PIJNENBORG *et al.*, 1981; PIJNENBORG *et al.*, 1983)

A segunda onda de migração/invasão trofoblástica, que ocorre por volta das 16-18 semanas de gestação, é definida pela destruição da camada muscular das arteríolas espiraladas já em sua porção miometrial, isto é, porção mais profunda (PIJNENBORG *et al.*, 1980; PIJNENBORG *et al.*, 1981; PIJNENBORG *et al.*, 1983). A camada muscular desses vasos é substituída por trofoblasto envolvido em material fibrinóide, com conseqüente perda de neurotransmissores simpáticos (DIXON & ROBERTSON, 1958; KHONG *et al.*, 1997). Em função dessas alterações, ocorre o alargamento do lúmen vascular e perda da capacidade de responder a alterações de

pressão e a agentes vasorreguladores. Estas modificações transformam o leito uteroplacentário em um sistema de baixa resistência, levando à perfusão constante do espaço interviloso (FIGURA 2) (BURROWS *et al.*, 1996; GERRETSEN *et al.*, 1983).

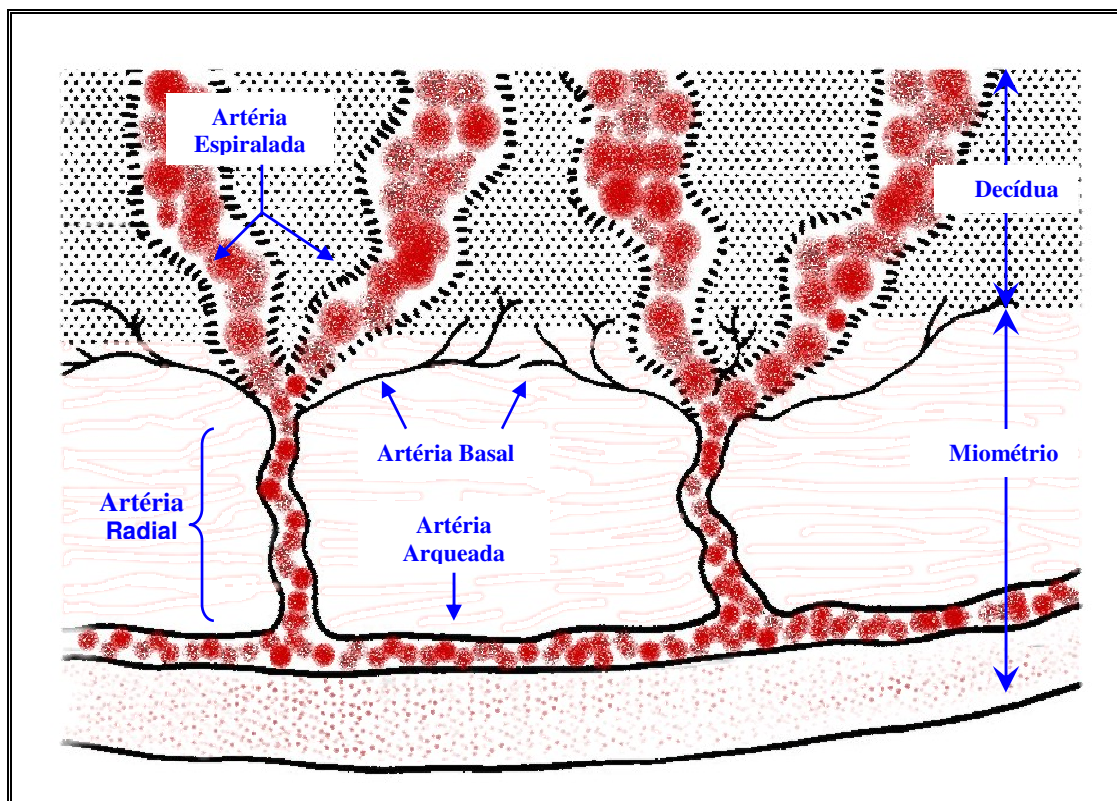


Figura 2 - Diagrama da circulação uterina na gestação normal (Adaptado de KHONG *et al.*, 1986).

Estudos histopatológicos já demonstraram que, mesmo em gestações de evolução normal, nem todas as arteríolas espiraladas sofrem infiltração trofoblástica (MEEKINS *et al.*, 1994).

2.2.1.2 IMPLANTAÇÃO TROFOBLÁSTICA INADEQUADA

Em algumas situações, a segunda onda de invasão trofoblástica se faz de forma ineficiente, o que leva à insuficiência placentária e, conseqüente, aporte inadequado de nutrientes e oxigênio para o feto e também a repercussões sobre o organismo materno. Sendo assim, a falha na invasão trofoblástica vem sendo considerada a base fisiopatológica do crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e da pré-eclâmpsia (BROSENS *et al.*, 1972; DIXON & ROBERTSON, 1958; ROBERTS & REDMAN, 1993; ROBERTSON *et al.*, 1967). As reais causas da invasão trofoblástica anômala ainda intrigam cientistas em todo o mundo (ROBERTSON *et al.*, 1975).

Hertig, em 1945, foi o primeiro autor a descrever as alterações vasculares encontradas nas arteríolas espiraladas de pacientes com pré-eclâmpsia, denominando-as “arteriolite degenerativa aguda”.

Zeek & Assali (1950) sugeriram a associação entre aterosose aguda decidual e formas mais graves de pré-eclâmpsia.

Dixon & Robertson (1958) encontraram vasos do leito placentário normais em 93% das pacientes normotensas estudadas. E no grupo de pacientes complicadas (pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia associada, insuficiência renal crônica, hemorragias de segunda metade da gestação) somente 19% dos casos tinham leito placentário com vasos normais. Outros estudos confirmam este achado, encontrando também associação entre CIUR e ausência das alterações fisiológicas (GERRETSEN *et al.*, 1981; PIJNEBORG *et al.*, 1991).

As lesões histopatológicas encontradas por Dixon & Robertson (1958) foram, no grupo de pacientes com hipertensão arterial crônica: hiperplasia das artérias miometriais, com aumento do tecido conjuntivo na camada média, estenose do lúmen arterial e células endoteliais tumefeitas e vacuoladas. Na decídua, havia espessamento da parede vascular das arteríolas, hiperplasia das camadas média e

íntima, às custas de tecido conjuntivo, e, em alguns casos, obliteração completa do lúmen vascular. Trombose intravascular também foi descrita. No grupo de pacientes complicadas com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, os autores também encontraram necrose fibrinóide e arterite aguda.

Robertson *et al.* (1967) descreveram a aterosose aguda e a consideraram como patognomônica de pré-eclâmpsia. Salientaram que esta lesão da parede vascular, caracterizada pelo depósito de células gordurosas, é de aparecimento tardio e se restringe, quase que exclusivamente, às arteríolas uteroplacentárias decíduais.

Em 1975, De Wolf *et al.* descreveram, através da microscopia eletrônica, os estágios iniciais da aterosose aguda, que seriam danos endoteliais com conseqüente passagem de elementos do plasma para a parede vascular, proliferação das células miointimais e necrose da camada média. O acúmulo de gordura, característica primeira da aterosose, era visto inicialmente nas células miointimais e, posteriormente, nos macrófagos.

Lana (1994), ao transcorrer sobre a aterosose aguda, diz que a mesma se inicia com disposição de lípidos nas camadas média e íntima das arteríolas espiraladas da decídua, com posterior necrose das células e liberação da gordura. Esta é fagocitada por macrófagos da íntima, que adquirem aspecto bolhoso. Podem estar associados necrose fibrinóide e infiltrado mononuclear perivascular.

As alterações histopatológicas encontradas em pacientes com pré-eclâmpsia já vêm sendo descritas em pacientes com outros tipos de intercorrências obstétricas, como CIUR, abortamento, lupus eritematoso sistêmico, diabetes, entre outros (FIGURA 3) (GERRETSEN *et al.*, 1981; KHONG, 1991; KHONG *et al.*, 1986; KHONG & SAWYER, 1991; SHEPPARD & BONNAR, 1976 e 1981).

Recentemente, tem-se discutido aspectos imunológicos da invasão trofoblástica, já que a mesma se dá de forma controlada, diferentemente das invasões tumorais.

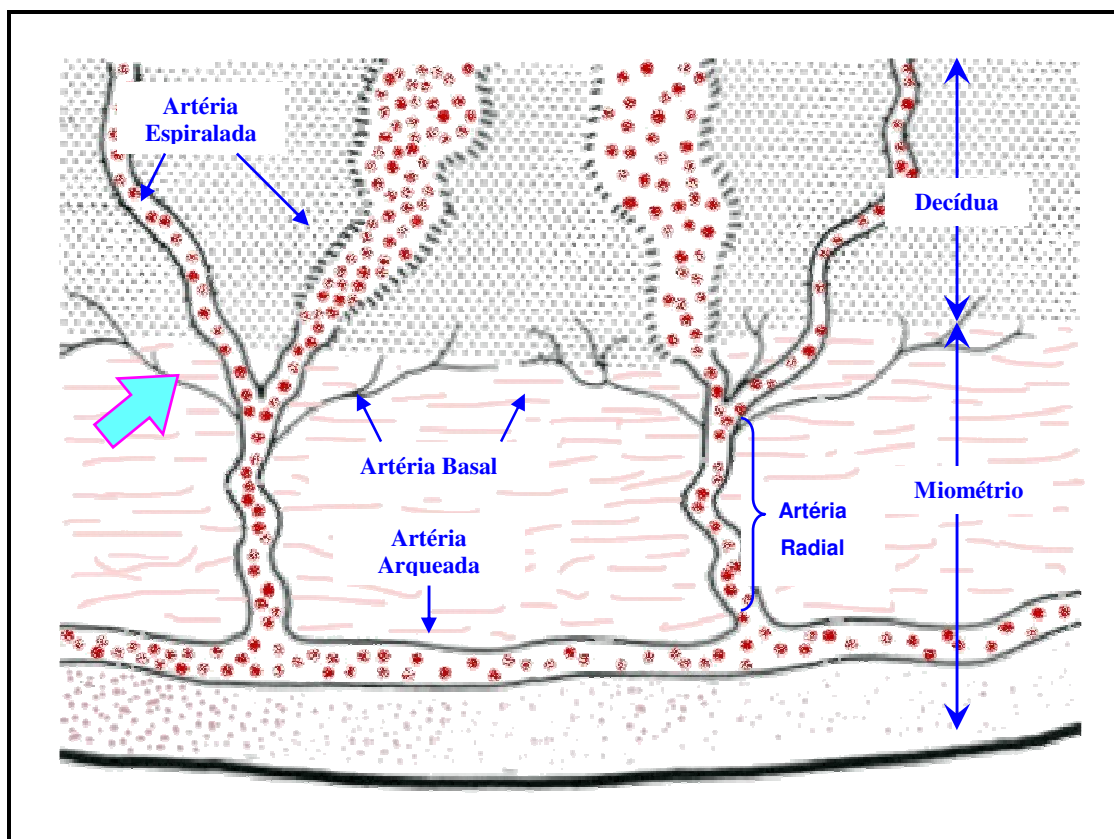


Figura 3 - Diagrama da circulação uterina na gestação com invasão trofoblástica inadequada. Em detalhe a arteríola espiralada não modificada pelo trofoblasto (Adaptado de KHONG *et al.*, 1986).

O controle da invasão trofoblástica provavelmente depende de fatores intrínsecos, como a produção de enzimas proteolíticas e a expressão de antígeno HMC classe I atípico. Também células deciduais maternas devem contribuir neste processo.

Os leucócitos são o principal componente do endométrio humano decidualizado e, no primeiro trimestre, consistem em granulócitos, macrófagos e linfócitos T. Os leucócitos da decídua promovem: ativação das células 'natural killers', secreção de citocinas, apresentação de antígenos e imunossupressão. Sendo assim, a inadequada invasão das arteríolas espiraladas e a aterosclerose aguda encontradas em diversas patologias obstétricas, como a pré-eclâmpsia e o crescimento intra-uterino restrito (CIUR), devem estar relacionadas a interações celulares materno-fetais anormais, no leito placentário. Entretanto, o papel dos fatores imunológicos na patogenia destas doenças permanece incerto, já que a deposição de imunoglobulinas e de complementos já foi observada em arteríolas espiraladas de gestações normais. Estudos com endométrio de pacientes inférteis

mostraram uma deficiência de granulócitos, sugerindo sua importância nas fases precoces de implantação e placentação (BULMER, 1992).

As células 'natural killers' (NK) são massivamente recrutadas na decídua basal. Estas células deciduais diferem das células NK periféricas de várias formas: na expressão gênica, fenotipagem e função. Enquanto, no sangue periférico, a maior população de células NK são CD56 (dim), na decídua, a população de células NK prevalente é CD56 (bright). As células NK da decídua têm sua função citolítica bastante reduzida, apesar da presença de fatores favoráveis à citólise. Além disso, estas células produzem várias citocinas que normalmente não são produzidas no sangue periférico. A real função das células NK, na interface materno-fetal, ainda não está claramente definida, mas as hipóteses levantadas são: controle da invasão extravilosa, controle da remodelação vascular uterina e ação anti-viral local (TABIASCO *et al.*, 2006).

Eide *et al.* (2006) sustentam a hipótese da associação entre redução do número de células NK deciduais, desenvolvimento placentário inadequado e a patogênese da pré-eclâmpsia e CIUR. Neste estudo, todos os casos de pré-eclâmpsia e CIUR, associados ou não, apresentaram invasão das arteríolas espiraladas prejudicada, crescimento placentário inadequado e redução nos níveis de células NK deciduais.

Atividade elevada de apoptose trofoblástica também vem sendo descrita nas placentas de pacientes com pré-eclâmpsia. O soro de pacientes com esta entidade patológica induz o aumento da sensibilidade do trofoblasto à apoptose mediada pelo Fas-ligante, além de possuir elevados níveis de fatores de crescimento e citocinas envolvidos na regulação da apoptose (NEALE & MOR, 2005). O sistema de apoptose mediado pelo Fas-ligante contribui nos mecanismos de regulação da implantação trofoblástica e remodelação das arteríolas espiraladas. A expressão do Fas-ligante decidual em pacientes com pré-eclâmpsia e/ou CIUR é bem menor, quando comparada a pacientes sem intercorrências gestacionais. Isto ocorre de forma mais acentuada em pacientes com CIUR. Há correlação entre expressão do Fas-ligante decidual e crescimento placentário. Tudo isso mostra uma redução de fenômenos imunológicos na decídua das gestantes com pré-eclâmpsia e CIUR,

abrindo novas linhas de pesquisa e raciocínio no campo das síndromes hipertensivas na gestação (EIDE *et al.*, 2007)

2.2.2 SUBSTÂNCIAS VASOATIVAS

As alterações hemodinâmicas uterinas observadas durante a gestação não são resultado, unicamente, da invasão trofoblástica na decídua uterina, já que estas alterações também são encontradas em pacientes com gestação ectópica e durante a fase lútea, isto é, pré-implantação (JURKOVIC *et al.*, 1992). Sendo assim, a busca por substâncias vasoativas que atuam na hemodinâmica uterina, durante a gestação, vem sendo impulsionada por diversas pesquisas, em centros de todo o mundo, incluindo o grupo do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O estradiol e a progesterona, hormônios produzidos pela placenta e corpo lúteo, há muito são conhecidos por atuar diminuindo a resistência ao fluxo no leito útero-placentário e atuar na vasodilatação das artérias uterinas (CUNNINGHAM, 2005).

A relaxina, hormônio produzido no corpo lúteo, placenta e decídua (BOGIC *et al.*, 1995), atua no músculo liso miometrial, estimulando a adenil-ciclase e promovendo relaxamento uterino (WEISS *et al.*, 1993). Atua também na estrutura bioquímica da cérvix uterina (BELL *et al.*, 1993). A relaxina parece também agir como moduladora do estríol e da progesterona, aumentando a resistência vascular uterina nas fases iniciais da gestação (JAUNIAUX *et al.*, 1994).

O óxido nítrico, vasodilatador produzido pelas células endoteliais, tem sua produção aumentada durante a gravidez, o que diminui o efeito vasoconstritor de substâncias como a angiotensina II e a norepinefrina. Apresenta, também, ação inibitória sobre a agregação e adesão endotelial das plaquetas (SELIGMAN *et al.*, 1994). Demonstrou-se que pacientes com pré-eclâmpsia têm diminuição da atividade do óxido nítrico circulante, o que vem gerando estudos sobre drogas

doadoras de óxido nítrico, como promessa terapêutica para estas pacientes (AMIT *et al.*, 1998; SELIGMAN *et al.*, 1994; YAMAMOTO *et al.*, 2005).

Os peptídeos natriuréticos agem na natriurese, diurese e vasodilatação, com conseqüente diminuição da pressão arterial sistêmica. Estes peptídeos são sintetizados pelos cardiomiócitos, o que dá ao coração uma função endócrina (De BOLD, 1987). Já se isolaram três tipos de peptídeos natriuréticos: o ANP - peptídeo natriurético atrial (SEIDMAN, 1984), o BNP – peptídeo natriurético tipo-B (SUDOH *et al.*, 1988) e o CNP – peptídeo natriurético tipo-C (KOMATSU, 1992). A excreção de peptídeos natriuréticos pelos átrios e ventrículos se dá, principalmente, em resposta ao aumento da pressão intra-cardíaca (ESPINER, 1994).

As gestantes apresentam grandes modificações em seu sistema cardiovascular e urinário, entre elas estão: o aumento do volume plasmático circulante, o aumento do débito cardíaco, o aumento da taxa de filtração glomerular e o aumento do fluxo plasmático renal (CORRÊA *et al.*, 2004). Devido a estas modificações, os peptídeos natriuréticos passaram a ter seu comportamento estudado neste grupo de pacientes. Castro *et al.* (1994) demonstraram que gestantes normais apresentam aumento progressivo das concentrações de peptídeos natriuréticos (ANP e BNP). Observaram também que não houve aumento significativo das concentrações de ANP séricos em gestantes hipertensas crônicas quando comparadas a gestantes normotensas. Entretanto, gestantes com pré-eclâmpsia apresentavam concentrações séricas de ANP 130% maiores que gestantes normotensas ($p < 0,0001$). Também já foi descrito que as concentrações séricas de BNP são maiores em pacientes com pré-eclâmpsia (ITOH *et al.*, 1993). Vitral (2001) também confirmou estes achados em sua tese de doutoramento.

Levando-se em conta que a secreção de peptídeos natriuréticos é desencadeada pelo aumento da volemia e estiramento atrial, podia-se pensar paradoxal o aumento destas substâncias na pré-eclâmpsia, patologia que cursa com hemoconcentração, aumento da resistência vascular periférica e diminuição da volemia. Mas, Rizk (1997) sugeriu que as concentrações séricas do ANP estão aumentadas na pré-eclâmpsia em função da diminuição de sua taxa de clareamento

renal. Borghi *et al.* (2000), no entanto, sugerem que o aumento das concentrações séricas de peptídeos natriuréticos, em gestantes com pré-eclâmpsia, se dá pelo aumento do ventrículo esquerdo e conseqüente estiramento dos cardiomiócitos.

Em fetos com hipóxia crônica, evoluindo com crescimento intra-uterino restrito (CIUR), os peptídeos natriuréticos também se encontram elevados (KINGDOM *et al.*, 1992; VILLE *et al.*, 1994). Corrêa Júnior (2002), em sua dissertação de mestrado, observou também este comportamento. Capponi *et al.* (1997) e Makikallio *et al.* (2001) demonstraram que, em fetos com CIUR, a presença de dopplervelocimetria alterada correlacionava-se com níveis de ANP ainda mais elevados e que, quanto mais grave a hipoxemia revelada pelo exame de imagem, maiores os níveis de ANP fetais.

Mulay & Varma (1989) demonstraram que não há passagem transplacentária dos peptídeos vasoativos.

Estudos sobre o possível uso terapêutico de peptídeos vasoativos em gestantes vêm sendo desenvolvidos (GRUNEWALD *et al.*, 1994; JANSSON, 1992).

2.3 DOPPLERVELOCIMETRIA

2.3.1 EFEITO DOPPLER

Em 1843, Johann Christian Doppler, físico austríaco, através da observação da mudança da cor da luz das estrelas, vermelha se elas se afastavam da Terra e azul se elas se aproximavam da mesma, descreveu as bases teóricas do efeito que hoje leva seu nome. Mais tarde, demonstrou-se que o mesmo princípio observado com a luz, pode ser aplicado ao som (BOLLINGER & PARTSCH, 2003).

Segundo o princípio do efeito Doppler, os ecos que retornam de estruturas em movimento têm suas frequências alteradas de acordo com a velocidade em que estas estruturas se movimentam (ROTMENSCH *et al.*, 1991).

Na medicina, este efeito é utilizado para avaliar a velocidade de fluxo das células sanguíneas dentro de um vaso. Os cristais dos transdutores dos aparelhos de Dopplervelocimetria emitem ondas acústicas, que incidem sobre as células sanguíneas em movimento, e recebem os ecos refletidos. A partir desses ecos refletidos, serão gerados pulsos elétricos que serão convertidos em sinais auditivos e gráficos. O ângulo de insonação do vaso é fator importante para a obtenção de traçados adequados, devendo ser mantido entre 30 e 60 graus (LEWIS *et al.*, 1989).

Existem dois modos de utilização do efeito Doppler: o modo contínuo e o modo pulsátil. No Doppler contínuo, não é possível visibilizar do vaso estudado. A identificação do mesmo se dá pela morfologia da onda de velocidade de fluxo (MAULIK *et al.*, 1990). Já o Doppler pulsátil, por estar acoplado a um aparelho de ultra-sonografia, nos permite a correta identificação do vaso a ser estudado com conseqüente correta identificação do ponto de insonação. A associação ao mapeamento colorido trouxe maior facilidade na identificação dos vasos, principalmente das artérias uterinas (LEWIS *et al.*, 1989; MAULIK *et al.*, 1990; JAUNIAUX *et al.*, 1995).

2.3.2 ESTUDO DOPPLER

O estudo Doppler consiste na análise da morfologia das ondas de velocidade, obtidas pela conversão dos sinais sonoros em sinais gráficos, e na análise dos índices dopplervelocimétricos.

A onda de velocidade de fluxo é bifásica, em decorrência das mudanças de velocidade do fluxo sanguíneo durante o ciclo cardíaco. A força de ejeção sistólica do coração é representada pela parte ascendente e descendente inicial da onda. Os fatores que determinam a parte descendente final e diastólica da onda são a resistência vascular periférica, a complacência vascular e a viscosidade sanguínea, sendo que, para a Obstetrícia, o fator determinante é a resistência vascular periférica (MONTENEGRO *et al.*, 1986).

Os índices dopplervelocimétricos foram desenvolvidos a partir da dificuldade técnica de se avaliar quantitativamente o fluxo sanguíneo, já que esta análise é facilmente alterada pelo ângulo de insonação e calibre do vaso estudado. Sendo assim, esses índices independem do ângulo de insonação e não necessitam da medida do diâmetro do vaso insonado (McPARLAND & PEARCE, 1988).

Os índices dopplervelocimétricos arteriais utilizados são: a relação sístole/diástole (S/D ou A/B), o índice de resistência (índice de Pourcelot) e o índice de pulsatilidade. A relação A/B é a mais simples de ser obtida e estudos mostram que este índice é tão importante na aplicabilidade clínica, quanto os demais. É obtida pelo valor do pico sistólico sobre o nadir da onda no fluxo diastólico (MULDERS *et al.*, 1987; ZIMMERMANN *et al.*, 1997).

2.3.3. DOPPLERVELOCIMETRIA EM OBSTETRÍCIA

Em 1977, Fitzgerald & Drumm publicaram a utilização do Doppler como método não invasivo de avaliação da circulação fetal. Desde então incontáveis novas técnicas dopplervelocimétricas, aparelhos e estudos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de melhorar, cada vez mais, a abordagem não invasiva do bem estar materno-fetal.

Após 30 anos do início do uso do Doppler em Obstetrícia, não há estudos que garantam a total segurança de seu uso em relação a lesões teciduais materno-fetais. Mas também não há documentação de nenhum dano clinicamente significativo, que proíba o seu uso. Sendo assim, a aplicação desta técnica deve ser restrita a pacientes com indicações clínicas precisas (BRENT *et al.*, 1993).

Vários são os vasos fetais estudados pela técnica do Doppler. Dentre os vasos arteriais, se destacam a artéria umbilical e a artéria cerebral média. O estudo dopplervelocimétrico desses vasos é amplamente aceito e difundido nas clínicas obstétricas. Isto se dá pela facilidade de obtenção dos traçados (principalmente os da artéria umbilical) e por impactar positivamente as taxas de mortalidade perinatal, ao identificar fetos em hipóxia secundária à má perfusão placentária, isto é, em processo de centralização de fluxo (DUBIEL *et al.*, 1997; HABEK *et al.*, 2004). A correlação entre alteração no Doppler de artéria umbilical e acidemia em sangue fetal já está bem documentada, inclusive por pesquisadores do nosso serviço (HUNG *et al.*, 2006; LEITE, 1998; OKAMURA *et al.*, 1996). O estudo isolado da artéria cerebral média se justifica em fetos com anemia, como nos casos de isoimunização pelo fator Rh (VYAS *et al.*, 1990).

Outras artérias fetais estudadas são aorta torácica, renal, esplênica e pulmonar (ABUHAMAD *et al.*, 1995; ARDUINI & RIZZO, 1991; NICOLAIDES *et al.*, 1990; RESENEEN *et al.*, 1996; TAVEIRA *et al.*, 2001).

O sistema venoso fetal, pela sua importância na oxigenação fetal, também vem sendo exaustivamente estudado em relação à dopplervelocimetria. Os vasos

estudados são a veia umbilical, a veia cava inferior e o ducto venoso. Sua aplicabilidade vem crescendo, dentro da Obstetrícia, na propedêutica de fetos hipóxicos, anêmicos e cardiopatas. O uso do Doppler de ducto venoso no primeiro trimestre de gestação vem se fortalecendo como marcador precoce de cromossomopatias. (HECHER & CAMPBELL, 1996; HUISMAN, 2001; KISERUD, 2000; MURTA, 2002; RIZZO *et al.*, 1994).

O estudo dopplervelocimétrico materno se resume ao Doppler de artérias uterinas, que produz dados importantes sobre a qualidade da placentação, ou seja, o grau de adequação hemodinâmica uterina à gestação (NICOLAIDES *et al.*, 2000; PAPAGEORGHIU *et al.*, 2001). Com o advento de medidas profiláticas para pré-eclâmpsia e CIUR assimétrico (uso de baixas doses de ácido acetilsalisílico e suplementação de cálcio) e a necessidade de iniciá-las precocemente na gestação, o Doppler de artérias uterinas, no primeiro e segundo trimestres gestacionais, vem ganhando força como método de rastreamento para pacientes em risco de desenvolver estas patologias e, por conseguinte, candidatas a tais medidas profiláticas (COOMARASAMY *et al.*, 2003; VAINIO *et al.*, 2002).

Para o adequado estudo das artérias uterinas, é necessário insoná-las corretamente e verificar a localização placentária, já que se sabe que existem diferenças significativas de comportamento do fluxo na artéria uterina placentária e na não-placentária. Para se encontrar o ponto correto de insonação, visibiliza-se primeiro a artéria ilíaca interna ao ultra-som e desvia-se o transdutor do Doppler em sentido medial e levemente caudal para a visualização da saída da artéria uterina. Insona-se, então, o terço proximal da artéria uterina (BOWER *et al.*, 1992; COHEN-OVERBEEK *et al.*, 1985; SCHULMAN *et al.*, 1986).

O Doppler de artérias uterinas de um útero não gravídico revela alta resistência ao fluxo sanguíneo, demonstrada pela velocidade diastólica baixa e presença de incisura protodiastólica (SCHULMAN *et al.*, 1986).

Na gestação de evolução normal, à medida que ocorre a diminuição da resistência vascular periférica/placentária, vê-se o progressivo aumento do fluxo

diastólico nas artérias uterinas, com conseqüente desaparecimento da incisura protodiastólica da artéria uterina placentária (SCHULMAN *et al.*, 1986).

O desaparecimento da incisura ocorre até a 26ª semana de gestação (FAY *et al.*, 1994) e sua persistência após este período está relacionada a um risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e CIUR (FLIEDNER, 2004). A persistência da incisura protodiastólica correlaciona-se histopatologicamente à não ocorrência da segunda onda de invasão/migração trofoblástica e à permanência da camada muscular das arteríolas espiraladas (LIN *et al.*, 1995).

Aguiar (2000) encontrou 79,63% de incisura bilateral de artérias uterinas entre pacientes com diagnóstico clínico laboratorial de pré-eclâmpsia. Entre as pacientes sem intercorrências hipertensivas, nenhuma demonstrou Doppler de artérias uterinas com incisura bilateral (sensibilidade: 79,63%, especificidade: 100%, VPP: 100%, VPN: 97,79%). No mesmo estudo, Aguiar (2000) demonstra que 93% das pacientes com pré-eclâmpsia e incisura bilateral de artérias uterinas não apresentavam as alterações fisiológicas nos leitos placentários, isto é, não apresentavam invasão/migração trofoblástica nos segmentos miometriais das arteríolas espiraladas. Sendo que a arteriopatía decidual estava presente em 55,8% deste grupo de pacientes.

Thaler *et al.* (1992) consideram, como melhor forma de análise do Doppler das artérias uterinas, a simples detecção de presença ou ausência da incisura protodiastólica. Isso se dá pela característica qualitativa do método o que diminui os erros intra e interobservadores. Realçam que medidas quantitativas, como a relação A/B, IR e IP, estão mais sujeitas a erro de obtenção das mesmas. Esta doutrina também é reafirmada por Chan *et al.* (1995) e Harrington *et al.* (1996). A boa concordância interexaminadores, para a avaliação qualitativa da presença ou ausência de incisura protodiastólica ao Doppler de artérias uterinas, foi demonstrada por Farrel *et al.* (1998).

2.3.4 DOPPLER DE ARTÉRIAS UTERINAS NO SEGUNDO TRIMESTRE

Em 1967, Brosens *et al.* estudaram as alterações vasculares fisiológicas no leito placentário e, em 1977, a associação entre crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e a ausência de tais alterações. Mas nesta época, a avaliação do fluxo útero-placentário se restringia a avaliações pós-natais, pois durante a gestação, os procedimentos disponíveis eram extremamente invasivos. Com o advento da dopplervelocimetria, a avaliação do fluxo útero-placentário ganha força e, em 1986, Campbell *et al.* introduzem a avaliação qualitativa das artérias uterinas como método de rastreamento precoce e não-invasivo, em gestações de alto-risco.

Caruso *et al.* (1996) utilizaram o Doppler de artérias uterinas, entre 23 e 24 semanas de gestação, em um grupo de gestantes hipertensas crônicas e descreveram um risco aumentado de pré-eclâmpsia sobreposta, baixo peso ao nascer, prematuridade e CIUR, quando o valor mais baixo do índice de resistência (IR) entre as duas artérias uterinas se encontrava acima do percentil 90. Enfatizaram que os casos com Doppler alterado que apresentaram pré-eclâmpsia, o faziam precocemente e com alta prevalência de complicações materno-fetais, o que leva à hipótese de que a pré-eclâmpsia sobreposta de aparecimento tardio na gravidez pode estar ligada a outros fatores que não a invasão trofoblástica inadequada, com conseqüente não alteração do Doppler de artérias uterinas.

Harrington *et al.* (1996) realizaram o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas de 1300 gestantes não-selecionadas, entre 19 e 21 semanas de gestação. Desta população estudada, 3,57% desenvolveram pré-eclâmpsia, 10,62% CIUR e 1,05% descolamento prematuro da placenta. Das pacientes com incisura diastólica presente (16,5% da população estudada), 19,4% desenvolveram pré-eclâmpsia, 25,4% desenvolveram CIUR e 3,2% descolamento prematuro da placenta. Neste estudo, as pacientes que apresentavam incisura presente no primeiro exame de Doppler eram submetidas a novo exame dopplervelocimétrico com 24 semanas. Para a predição de pré-eclâmpsia com parto antes das 34 semanas de gestação, a persistência da incisura bilateral apresentou sensibilidade de 81,2%, especificidade de 97,1% e, para predição de CIUR, uma sensibilidade de

57,6% e especificidade de 97,2%. A sensibilidade da incisura unilateral encontrada foi pobre (22,7% para pré-eclâmpsia e 13,7% para CIUR).

Em 1997, Harrington *et al.* realizaram estudo dopplervelocimétrico endovaginal em 626 gestantes não selecionadas, com idade gestacional entre 12 e 16 semanas, encontrando 32,7% de incisuras protodiastólicas bilaterais em artérias uterinas. No grupo de pacientes com incisura bilateral, houve risco aumentado de ocorrência de pré-eclâmpsia (Odds Ratio – OR 32,02 – Intervalo de Confiança – IC 95% 5,66-311,99), CIUR (OR 8,61 – IC 95% 4,0-20,0) e prematuridade (OR 2,38 – IC 1,19-4,75). Noventa por cento das pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia e 72% das que tiveram fetos com CIUR possuíam incisura bilateral de artérias uterinas entre 12 e 16 semanas de gestação.

No estudo publicado por Liberati *et al.* (1997), avaliou-se qual seria o melhor parâmetro para o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas em gestantes com placentas laterais. Concluíram que a presença de incisura protodiastólica na artéria uterina placentária e/ou a média do IR, das duas artérias uterinas, sendo maior que o percentil 90 aumentam a sensibilidade e o valor preditivo positivo no rastreamento de pré-eclâmpsia e CIUR.

Kurdi *et al.* (1998) descreveram uma porcentagem de 12,4% de incisura bilateral de artérias uterinas em um grupo de 946 gestantes não selecionadas, na idade gestacional entre 19 e 21 semanas. No grupo de pacientes com incisura bilateral, o Odds Ratio (OR) para desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi de 12,8 (IC 95% 5,3-30,8) de 52,6 (IC 95% 6,4-430,1) para pré-eclâmpsia que determinou parto antes das 37 semanas de gestação. No grupo de gestantes com Doppler normal, o OR para pré-eclâmpsia foi de 0,11 (IC 95% 0,04-0,28) e para CIUR de 0,3 (IC 95% 0,17-0,51). Conclui-se que este último grupo possui baixo risco de complicações relacionadas à insuficiência útero-placentária.

Em 2000, Ohkuchi *et al.* introduziram o Índice de Profundidade da Incisura - IPI (Notch Depth Index - NDI) como um novo índice para predição de pré-eclâmpsia e CIUR, através do Doppler de segundo trimestre. O índice é dado pela profundidade da incisura protodiastólica dividida pela velocidade diastólica máxima.

O valor de corte foi do IPI maior ou igual a 0,14. No grupo estudado (288 gestantes entre 16 e 23 semanas de gravidez), o risco relativo de pré-eclâmpsia foi medido pelos valores do IR, relação A/B e IPI, tendo como valores, respectivamente, 9,7 (IC 95% 2,5-3,7), 19,2 (IC 95% 4,2-91) e 19,2 (IC 95% 5,1-71).

Aquilina *et al.* (2000) consideraram como melhor parâmetro dopplervelocimétrico de rastreamento de pré-eclâmpsia, na vigésima semana de gestação, a combinação entre incisura protodiastólica bilateral de artérias uterinas e a média dos índices de resistência das artérias uterinas maior que 0,55 (sensibilidade de 88% e especificidade de 83%). Sugerem também um segundo rastreamento com 24 semanas de gestação, o que aumenta a sensibilidade e a especificidade do teste.

Aardema *et al.* (2000a) compararam o valor preditivo do Índice de Pulsatilidade (IP) e do Índice de Incisura (II) para complicações hipertensivas na gestação, em pacientes entre 21 e 22 semanas de idade gestacional. O Índice de Incisura é calculado pelo pico da incisura menos o nadir da incisura, divididos pelo fluxo médio. Concluíram que tanto o IP quanto o II são pobres preditores de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia leves, mas encontraram valores preditivos melhores para pré-eclâmpsia grave precoce. Segundo este estudo, o II não apresenta vantagens sobre o IP na predição de complicações hipertensivas.

Antsaklis *et al.* (2000) avaliaram 654 nulíparas, sem fatores de risco, em dois momentos: na vigésima e na trigésima segunda semana de gestação. Foi avaliada a presença de incisura, uni ou bilateral, ao Doppler de artérias uterinas. Desta população, 15% apresentavam incisura com 20 semanas e 3,2% desenvolveram pré-eclâmpsia. A sensibilidade do teste caiu à medida que se avançou na idade gestacional. O contrário ocorreu com a especificidade e o valor preditivo positivo. Das gestantes que tiveram seus partos antes das 34 semanas de gestação, 91,7% apresentavam incisura de artérias uterinas ao primeiro exame. Nos casos de incisura unilateral, o valor preditivo era extremamente baixo.

Albaiges *et al.* (2000) estimaram o valor do exame de dopplervelocimetria de artérias uterinas em gestações de 23 semanas. Foram considerados exames

alterados: a presença de incisura diastólica bilateral e/ou a média dos Índices de Pulsatilidade (IP) maior que 1,45. A especificidade do método para predição de pré-eclâmpsia e CIUR mostrou-se adequada (94%), mas sensibilidade muito baixa (entre 22,3 e 45,6%). Quando se avaliou a sensibilidade, para casos de pré-eclâmpsia e CIUR que necessitaram de interrupção da gestação com menos de 34 semanas, esta obteve aumento considerável para 90% para pré-eclâmpsia e 70% para CIUR. Gestantes que apresentavam incisura bilateral e média do IP maior que 1,45 tiveram 40% de chance de desenvolver pré-eclâmpsia e 45% de desenvolver CIUR. O risco relativo de intercorrências gestacionais precoces (antes da 34ª semana de gestação) e morte fetal alcançaram as cifras de 45 a 105.

Aardema *et al.* (2000b) estudaram o papel do Doppler de artérias uterinas na predição de recorrência de pré-eclâmpsia e CIUR. Foram avaliadas, entre 21 e 22 semanas de gestação, 94 pacientes com história progressiva de doença hipertensiva em gestação prévia (pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional) e que não apresentavam nenhuma patologia concomitante. A prevalência de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional no grupo estudado foi de 33%. Os valores preditivos do Índice de Pulsatilidade mostraram-se melhores para resultados obstétricos graves (HELLP síndrome, eclampsia, descolamento prematura de placenta, decesso fetal, CIUR, prematuridade), associados à pré-eclâmpsia ou à hipertensão gestacional, do que para predição de recorrência das síndromes hipertensivas gestacionais não complicadas (sensibilidade 83%, especificidade 71%, contra sensibilidade 45%, especificidade 68%, respectivamente). A predição de pré-eclâmpsia não complicada não se mostrou melhor que a predição da hipertensão gestacional. No grupo de resultados obstétricos e perinatais considerados graves, tais resultados não estavam associados à gravidade da hipertensão ou à proteinúria, mas sim aos resultados obstétricos desfavoráveis em gestações prévias e ao início precoce dos sinais e sintomas na gestação atual. Os autores chamam a atenção para o alto valor preditivo negativo (97%) do IP encontrado neste grupo de risco, o que pode nortear um acompanhamento pré-natal menos agressivo para as pacientes com Doppler normal. Neste estudo, somente 8,5% das pacientes avaliadas apresentavam incisura bilateral ao Doppler e os valores preditivos da incisura bilateral não foram significativos.

Aquilina *et al.* (2001) avaliaram a eficácia, na predição de pré-eclâmpsia, do Doppler de artérias uterinas entre 18 e 22 semanas de gestação, associado ao nível sérico de inibina-A materna, colhida entre 15 e 19 semanas. O estudo Doppler baseou-se na presença ou ausência de incisura diastólica e no Índice de Resistência destas artérias. Os autores obtiveram aumento significativo da sensibilidade ao se usar o método combinado, comparando-se ao uso dos métodos isoladamente, principalmente no rastreamento da pré-eclâmpsia complicada com parto abaixo de 37 semanas.

Em estudo multicêntrico, no qual foram avaliadas 8335 gestantes, Papageorghiou *et al.* (2001) determinaram que o estudo do Doppler colorido por via vaginal, realizado entre 22 e 24 semanas de gestação, identifica a maioria das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia grave e/ou CIUR. Os parâmetros dopplervelocimétricos avaliados foram as incisuras diastólicas e a média do Índice de Pulsatilidade das duas artérias uterinas. Pré-eclâmpsia com CIUR ocorreu em 0,5% dos casos, pré-eclâmpsia sem CIUR em 0,9% e CIUR sem pré-eclâmpsia em 8,9% das pacientes estudadas. A sensibilidade do IP e da incisura se mostraram equivalentes, sendo maior pra predição de pré-eclâmpsia com CIUR. A sensibilidade é maior quanto menor for a idade gestacional ao nascimento: quando o parto ocorreu com menos de 32 semanas de gestação, a sensibilidade para pré-eclâmpsia com CIUR aumentou de 69% para 93%, para pré-eclâmpsia sem CIUR de 24% para 80% e para CIUR sem pré-eclâmpsia de 13% para 56%.

Papageorghiou *et al.* (2002) publicaram artigo de revisão no qual reafirmam que o achado de resistência aumentada nas artérias uterinas, entre 23 e 24 semanas de gestação, em gestantes de risco habitual, identifica 40% daquelas que desenvolverão pré-eclâmpsia e 20% daquelas que desenvolverão CIUR. O Doppler anormal é melhor preditor de pré-eclâmpsia grave, quando comparado à predição de pré-eclâmpsia leve. Se considerada a idade gestacional ao nascimento menor que 37 semanas, a sensibilidade para pré-eclâmpsia aumenta para 80% e para CIUR para 60%. O achado dopplervelocimétrico normal coloca a gestante em um grupo de baixo risco de desenvolver complicações obstétricas secundárias à insuficiência útero-placentária. A escolha da utilização do rastreamento com 23/24 semanas de gestação se deu pelo grande número de falso-positivos encontrados em

rastreamentos mais precoces. Relatam prevalência de 10% de incisura bilateral entre 18 e 22 semanas e de menos de 5% entre 23 e 24 semanas de gestação.

Parretti *et al.* (2003) avaliaram a eficácia de três parâmetros de avaliação do Doppler de artérias uterinas na predição e pré-eclâmpsia. Foram eles: Índice de Resistência (IR) com 24 semanas de gestação (avaliação pontual), IR com 16, 20 e 24 semanas de gestação (avaliação longitudinal) e modelo de regressão logística incluindo os dois parâmetros anteriores. O grupo estudado foi de 144 gestantes, normotensas, mas com fatores de risco para pré-eclâmpsia (pré-eclâmpsia, feto morto, descolamento prematuro de placenta, CIUR prévios). Foram excluídas gestantes tabagistas, nefropatas, cardiopatas, diabéticas, gestações múltiplas, fetos com anomalias cromossômicas e gestantes em uso de baixas doses de aspirina. Deste grupo, 25% das pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia no terceiro trimestre. Os autores sugerem que a avaliação longitudinal do padrão de fluxo nas artérias uterinas resulta em melhor acurácia na predição de pré-eclâmpsia, quando comparada ao tradicional rastreamento único com 24 semanas.

Aardema *et al.* (2004) testaram a hipótese de que somente casos de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional de início precoce, com resultados obstétricos inadequados, são associados à má placentação. Para isso, avaliaram um grupo de 531 nulíparas através da dopplervelocimetria de artérias uterinas, medindo o Índice de Pulsatilidade (IP) com 22 semanas de gestação. Os dados mostraram uma surpreendente diferença entre os valores do IP entre gestantes com pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional que cursaram com resultados obstétricos favoráveis e aquelas que evoluíram desfavoravelmente. O IP da artéria uterina com 22 semanas mostrou-se significativamente maior em pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional antes das 35 semanas de gestação e apresentaram complicações gestacionais, em contraste com valores de IP normais nas gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional, mas com bom resultado obstétrico e perinatal. Encontraram também boa correlação entre o valor do IP de artérias uterinas no segundo trimestre e a ocorrência de CIUR e prematuridade. Concluíram que somente casos de pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional com maus resultados obstétricos e/ou perinatais estão associados à má placentação. Tudo isso apóia a hipótese de causas diversas na patogenia dos

distúrbios hipertensivos da gestação, como diabetes, hipertensão crônica, coagulopatias, entre outras, que causariam alterações ateroscleróticas tardias na circulação útero-placentária já bem estabelecida.

El-Hamedi *et al.* (2005) estudaram um grupo de 330 gestantes de alto risco para pré-eclâmpsia e CIUR. Foi realizado Doppler de artérias uterinas entre 24 e 30 semanas e avaliaram a presença ou ausência da incisura diastólica (uni ou bilateral). Em relação ao estudo Doppler, 29,7% das gestantes apresentavam incisura em pelo menos uma das artérias uterinas. Nesse grupo, 20% desenvolveram pré-eclâmpsia comparado com 3,5% do grupo com Doppler normal (OR 7,2 ;IC 95% 3-17). CIUR esteve presente em 24,5% do grupo com incisura contra 9% do grupo sem incisura (OR 3,3 ;IC 95% 1,7-6,2). Parto pré-termo ocorreu em 41% das gestantes do grupo com Doppler alterado, enquanto somente 16% do outro grupo apresentaram prematuridade (OR 7,9; IC 95% 4,6-13). Esta diferença foi ainda maior quando se considerou parto com menos de 32 semanas de gestação: 8% no grupo com incisura, contra 1,7% no grupo sem (OR 11,5 ;IC 95% 4,5-29,4).

Papageorghiou & Roberts (2005) em artigo de revisão sobre as publicações sobre rastreamento por Doppler de artérias uterinas entre os anos de 2004 e 2005 fazem menção a dois importantes artigos, nos quais Papageorghiou *et al.* (2005) e Yu *et al.* (2005) mostram que a avaliação do risco de pré-eclâmpsia só pela história clínica materna é pouco válida quando comparada à avaliação do Doppler de artérias uterinas maternas. Mostram também que a combinação da história clínica com o Doppler aumenta a acurácia do rastreamento e permite calcular o risco específico da paciente. Em relação aos marcadores bioquímicos, os autores pontuam que estudos mais conclusivos são necessários e que o Doppler de artérias uterinas poderia ser utilizado para identificar as pacientes nas quais os testes bioquímicos de rastreamento da pré-eclâmpsia devem ser realizados. A eficácia das intervenções farmacológicas na redução da incidência de pré-eclâmpsia, em gestantes classificadas como de alto risco ao Doppler, ainda não se encontrava bem estabelecida.

Axt-Fliedner *et al.* (2005) avaliaram, prospectivamente, um grupo de 52 gestantes de risco para pré-eclâmpsia e CIUR. O Doppler de artérias uterinas foi

realizado entre 19 e 26 semanas de gestação. Foram avaliados o Índice de Resistência (IR) e a presença ou ausência da incisura diastólica. Foram encontrados: 8% de pré-eclâmpsia e 8% de morte intra-útero. A sensibilidade da incisura (incisura uni ou bilateral) na predição de pré-eclâmpsia foi de 75% e para predição de CIUR de 71%. O IR maior que 0,58 em ambas as artérias uterinas apresentou sensibilidade de 50% para pré-eclâmpsia e de 67% para CIUR. Este estudo mostrou que o Doppler de segundo trimestre é método vantajoso na predição de eventos adversos em gestações de alto risco e com valores preditivos negativos elevados (maiores que 92%).

Já Schwarze *et al.* (2005) avaliaram o papel do Doppler de artérias uterinas na predição de complicações gestacionais em pacientes de baixo risco. Os parâmetros avaliados foram o IR e a incisura diastólica. Os exames foram realizados entre 19 e 26 semanas. Neste estudo, a análise dopplervelocimétrica das artérias uterinas demonstrou modestos resultados na predição da pré-eclâmpsia, com sensibilidade entre 13% e 88% e valores preditivos positivos baixos (10% a 29%). Para a predição de CIUR, o mesmo foi observado: sensibilidade de 11% a 56% e valor preditivo positivo entre 8% e 56%. A análise apresenta resultados preditivos melhores quando avaliado o risco de complicações graves (sensibilidade: 57% a 62% - RR 2,1-2,2) e, quando estas complicações são acompanhadas de parto antes das 34 semanas, os resultados são ainda mais significativos (sensibilidade: 82% a 84% - RR 2,4-7,0). Um importante dado também confirmado por este estudo são as altas taxas de valor preditivo negativo (maiores que 85%), o que pode nortear a intensidade dos cuidados pré-natais.

Trabalhos mais recentes vêm avaliando o uso do Doppler de artérias uterinas no segundo trimestre associado marcadores séricos, como o hCG (gonadotrofina coriônica), a alfa-feto-proteína e a homocisteína (AUDIBERT *et al.*, 2005; ONALAN *et al.*, 2006). Eles parecem sinalizar uma melhora na predição das complicações gestacionais, mas ainda apresentam sensibilidade muito baixa, o que impede a utilização deste método combinado no rastreamento universal.

Espinoza *et al.* (2007) avaliaram a combinação do Doppler de artérias uterinas com a dosagem de fatores de crescimento placentários, no plasma de

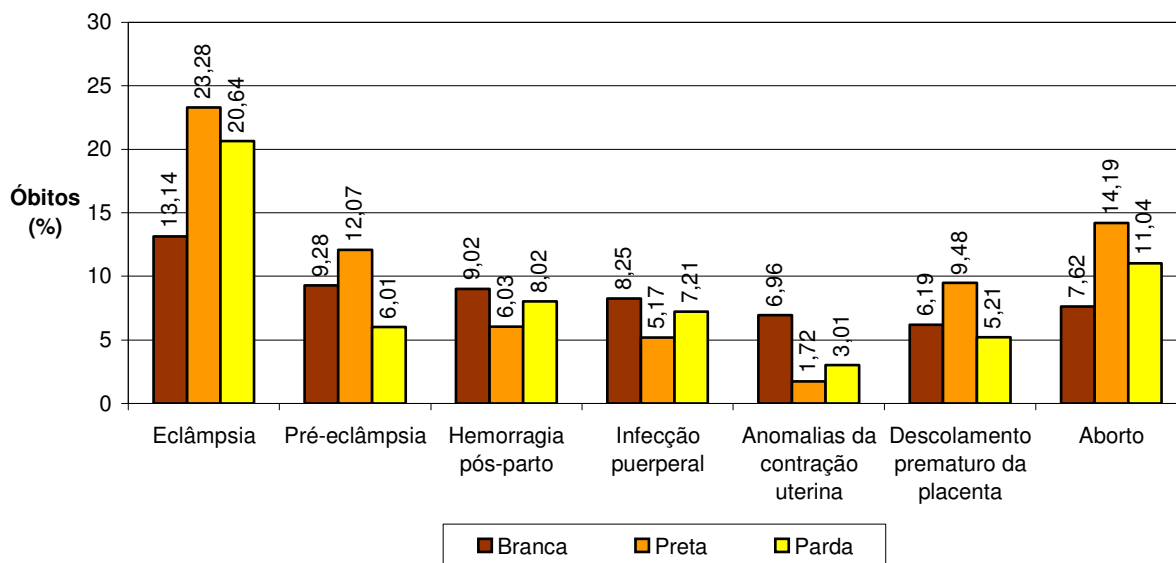
gestantes no segundo trimestre de gestação. Dentre as pacientes com Doppler alterado, a presença de alteração nos níveis séricos de fator de crescimento placentário (PIGF) contribui significativamente na identificação daquelas que desenvolverão pré-eclâmpsia precoce ou grave ($p < 0,001$).

2.4 INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS E INVASÃO TROFOBLÁSTICA

Várias intercorrências gestacionais já foram associadas à invasão trofoblástica inadequada, dentre elas, a pré-eclâmpsia – principalmente em sua forma grave e precoce, a morte fetal intra-útero, o abortamento, o parto pré-termo, a centralização de fluxo, o CIUR – associado ou não à pré-eclâmpsia - e o descolamento prematuro da placenta.

Os transtornos hipertensivos da gestação são responsáveis por grande parte das mortes maternas, principalmente nos países em desenvolvimento (GRÁFICO 1 e TABELA 1).

Gráfico 1 - Percentual de mortes maternas por causas diretas, segundo raça/cor. Brasil, 2003



Fonte: MS, SVS, Saúde Brasil, 2005
(Adaptado de PAINEL DE INDICADORES DO SUS, Agosto 2006)

TABELA 1 – Número e proporção (%) de mortes maternas segundo diagnósticos e regiões, conjunto de capitais brasileiras, 1º semestre de 2002.

Diagnósticos	Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		C. Oeste		Brasil	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aborto (O00 – O008)	3	11,1	10	14,9	6	8,1	2	18,2	2	9,1	23	11,4
Transtornos hipertensivos (O10-O16)	6	22,2	18	26,9	18	24,3	-	-	8	36,3	50	24,9
Outros transtornos relacionados à gravidez (O20-O29)	-	-	-	-	6	8,1	-	-	-	-	6	3
Problemas ligados ao feto, membranas e placenta (O30-O48)	2	7,4	8	11,9	6	8,1	2	18,2	-	-	18	9
Complicações do trabalho de parto e do parto (O60-O75)	4	14,8	8	11,9	9	12,2	-	-	-	-	21	10,4
Complicações do puerpério (O85-O92)	4	14,8	2	3	5	6,8	2	18,2	4	18,2	17	8,4
Causa não especificada (O95)	1	3,7	6	9	6	8,1	-	-	2	9,1	15	7,5
Causas obstétricas indiretas (O98-O99)	7	25,9	15	22,4	18	24,3	5	45,5	6	27,3	51	25,4
Total	27	100	67	100	74	100	11	100,0*	22	100	201	100

* aproximado para 100%

(Adaptado de LAURENTI *et al.*, 2004)

A incidência real da pré-eclâmpsia ainda não foi bem determinada. O'Brien (1992) descreveu um risco da doença em gestantes nulíparas de 5% a 6%, e em múltiparas de menos de 1%. Já Sibai (1999) relata uma incidência de 10% a 14% para nulíparas e de 5,7% a 7,3% para múltiparas. Mesmo sendo a multiparidade um fator de proteção em relação à pré-eclâmpsia, há sempre o risco de recorrência e este risco é tanto maior quanto mais precocemente se instalou a doença na gestação anterior (MONTELLO *et al.*, 2002). O risco de pré-eclâmpsia também aumenta com a história familiar positiva, mas o modelo de herança genética ainda não foi definido (O'BRIEN, 1992).

A determinação da etiopatogenia da doença ainda é motivo de indagações e pesquisas em todo o mundo. Hoje, se acredita ser uma doença multifatorial, sendo a migração/invasão trofoblástica inadequada o mais importante dos fatores envolvidos (WILSON *et al.*, 2003).

A invasão trofoblástica no primeiro e segundo trimestres é controlada por fatores imunológicos e genéticos e se encontra deficiente na maioria das gestantes com pré-eclâmpsia. Algumas gestantes irão tolerar bem esta placentação inadequada e terão gestações sem intercorrências. Outras terão uma adaptação parcial a esta deficiência e desenvolverão pré-eclâmpsia associada a acometimento do crescimento de seus fetos - CIUR. Mas teremos também gestantes que não apresentarão adaptação alguma à má placentação e evoluirão com pré-eclâmpsia grave, sem restrição do crescimento fetal. A heterogenicidade de resultados encontrados na pré-eclâmpsia sustenta a hipótese da doença ser multifatorial (MYERS & BAKER, 2002). Há quem defenda ser a pré-eclâmpsia uma resposta imunológica da mãe a antígenos paternos existentes no trofoblasto, o que sustentaria a hipótese de ser a primipaternidade, e não a primiparidade, um fator de risco para o desenvolvimento da doença e a multiparidade, com o mesmo parceiro, fator de proteção (WILSON *et al.*, 2003).

O crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e a morte fetal intra-útero também vêm sendo associados a disfunções placentárias, concomitantes ou não à pré-eclâmpsia. Toal *et al.* (2007) avaliaram, em estudo prospectivo, 212 gestantes de alto-risco. Estas pacientes foram testadas quanto ao seu perfil placentário: rastreamento sérico materno (entre 16 e 18 semanas de gestação), Doppler de artérias uterinas (entre 18 e 23 semanas) e condições morfológicas da placenta. A combinação de dois destes fatores estando alterados detectou 14 dos 19 casos de CIUR grave e 15 dos 22 casos de morte fetal intra-útero.

Nas últimas décadas vem se observando um decréscimo importante nas mortes neonatais, mas as mortes fetais ainda permanecem com taxas elevadas. Com isto, a morte intra-útero mantém-se como um problema importante, que requer ainda estudos para se entender suas causas e então se poder traçar medidas de prevenção. Nos países desenvolvidos, a morte fetal é responsável por 50% das mortes perinatais. Existem descritas, na literatura, inúmeras causas para a morte intra-útero, dentre elas: anomalias placentárias, condições genéticas, infecções e hemorragias (SILVER, 2007).

A ineficaz invasão trofoblástica é sabidamente associada ao crescimento fetal intra-uterino restrito. A ausência das alterações vasculares fisiológicas na face materna da placenta leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo no espaço interviloso, com conseqüente diminuição do aporte de nutrientes e oxigênio para o feto e diminuição no padrão de crescimento fetal. Outro mecanismo associado à diminuição do aporte nutricional para o feto é a lesão endotelial das artérias espiraladas por doenças vasculares maternas ou processos auto-imunes, o que gera a formação de trombos e oclusão destes vasos (SALAFIA, 1997).

A fisiopatologia do descolamento prematuro da placenta também se sustenta em alterações placentárias, como anormalidades /malformações vasculares e placentação não-fisiológica. Concordante com isso, o principal fator de risco para a ocorrência do descolamento prematuro da placenta são os estados hipertensivos na gestação, cujo mecanismo de má-placentação já foi extensamente explanado anteriormente (HLADKY *et al.*, 2002).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a correlação entre a presença de incisuras bilaterais em Doppler de artérias uterinas, entre 12 e 18 semanas de gestação, e a ocorrência de resultados obstétricos e peri-natais graves, em gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e outras intercorrências associadas à migração/invasão trofoblástica insuficiente.

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal, observacional.

Este estudo foi aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG, pela Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG.

4.2 PACIENTES

4.2.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliadas 65 gestações do Serviço de Pré-Natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em pacientes que possuíam fatores de risco para pré-eclâmpsia e que foram submetidas ao exame ultrassonográfico, entre 12 e 18 semanas de gestação, na Maternidade do HC/UFMG. O período de avaliação Dopplervelocimétrica foi de fevereiro de 2004 a novembro de 2006, sendo que o término destas gestações ocorreu entre agosto de 2004 e março de 2007. Todas as pacientes, antes da realização do Doppler de artérias uterinas, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após explicação verbal e leitura do mesmo (APÊNDICE).

4.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas pacientes com gestação única e idade gestacional entre 12 e 18 semanas, que possuíam fatores de risco bem estabelecidos na literatura

para desenvolvimento de pré-eclâmpsia e concordaram em participar do estudo. Foram considerados fatores de risco:

- Pré-eclâmpsia em gestação anterior, forma grave
- Descolamento prematuro de placenta em gestação anterior
- Nati ou neomorto prévio, sem malformações
- Hipertensão arterial crônica
- Vasculopatias
- Lupus eritematoso sistêmico
- Síndrome dos anticorpos anti-fosfolípedes e/ou trombofilias
- Diabetes mellitus
- Familiar de 1º grau (mãe ou irmã) com história de pré-eclâmpsia
- CIUR grave precoce em gestação anterior
- Acidente vascular cerebral isquêmico em idade jovem

A idade gestacional foi calculada em semanas completas pela data da última menstruação e confirmada por medidas ultrassonográficas de primeiro e segundo trimestres – comprimento cabeça-nádega, diâmetro bi-parietal e comprimento do fêmur.

As pacientes apresentavam raça e paridade variáveis.

Como se tratava de um estudo observacional, não foi considerado como critério de exclusão a profilaxia com ácido acetilsalisílico utilizada por alguns pré-natalistas.

4.3 MÉTODO

4.3.1 TÉCNICA DO DOPPLER DE ARTÉRIAS UTERINAS

Os exames de Dopplervelocimetria foram realizados por examinadores habilitados e experientes do Corpo Clínico do Hospital das Clínicas da UFMG.

O aparelho utilizado para a realização do Doppler das artérias uterinas maternas foi o modelo Sono Ace 8800 EX (Medison Co., Seoul, Coréia). A sonda convexa utilizada foi de 3,5 MHz.

Para a realização do exame por via trans-pélvica, o transdutor foi colocado na fossa ilíaca de cada lado da paciente, logo acima do nível do ligamento inguinal. Com a ajuda do mapeamento por Doppler colorido, movia-se a sonda medialmente, identificando-se a artéria uterina em seu terço proximal, logo após sua origem na artéria ilíaca interna. O Doppler pulsátil foi utilizado para se obter a onda de velocidade das artérias uterinas de ambos os lados.

O segmento do traçado selecionado para análise apresentava pelo menos quatro ondas consecutivas com aspecto homogêneo.

4.3.2 MÉTODO DE COLETA DE DADOS

O parâmetro utilizado para o estudo foi a presença ou ausência de incisuras protodiastólicas bilaterais (FIGURAS 4 e 5), mas para a confecção do banco de dados, também foram anotados os índices sístole/diástole (A/B) e o índice de pulsatilidade das artérias uterinas.

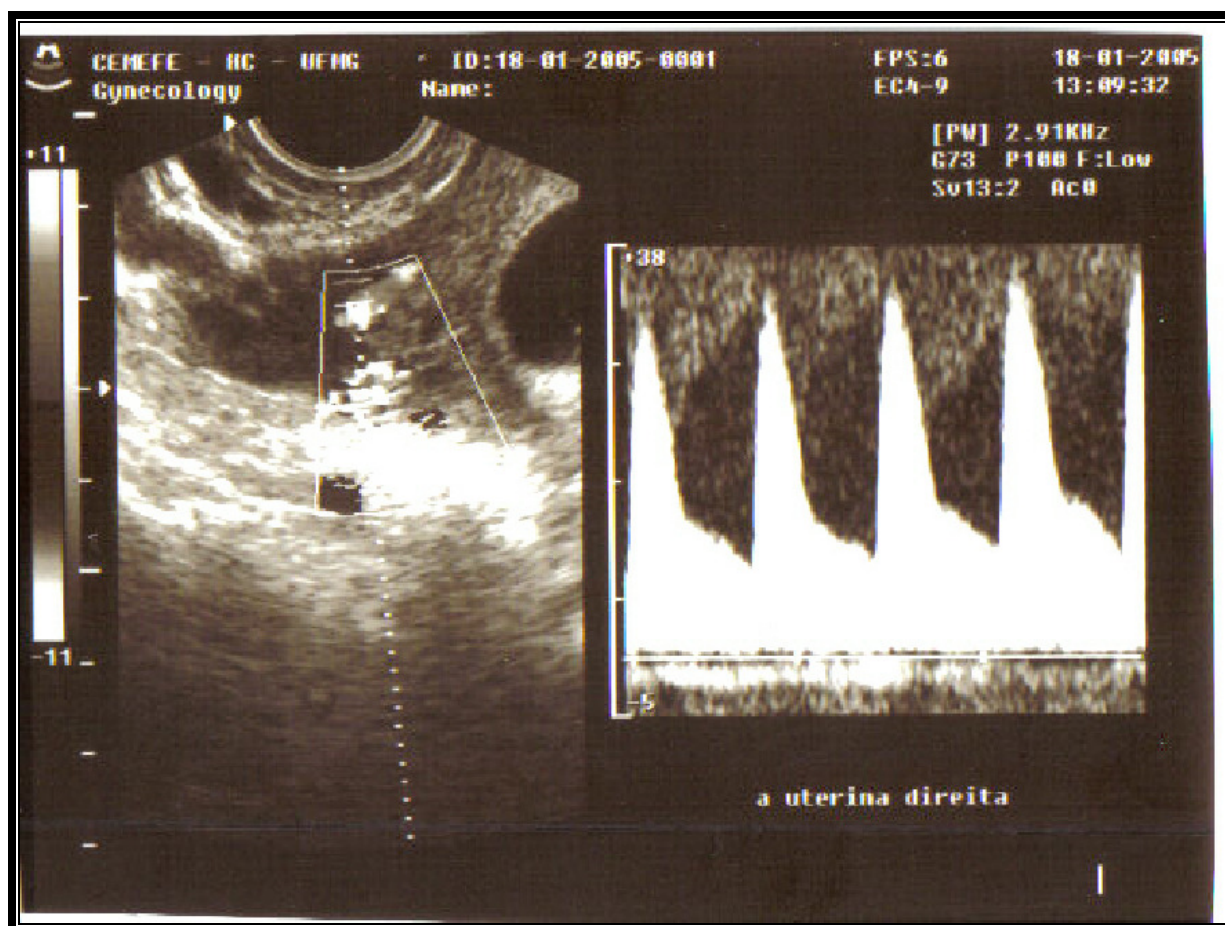


Figura 4 – Dopplerfluxometria da artéria uterina materna com ausência da incisura protodiastólica.

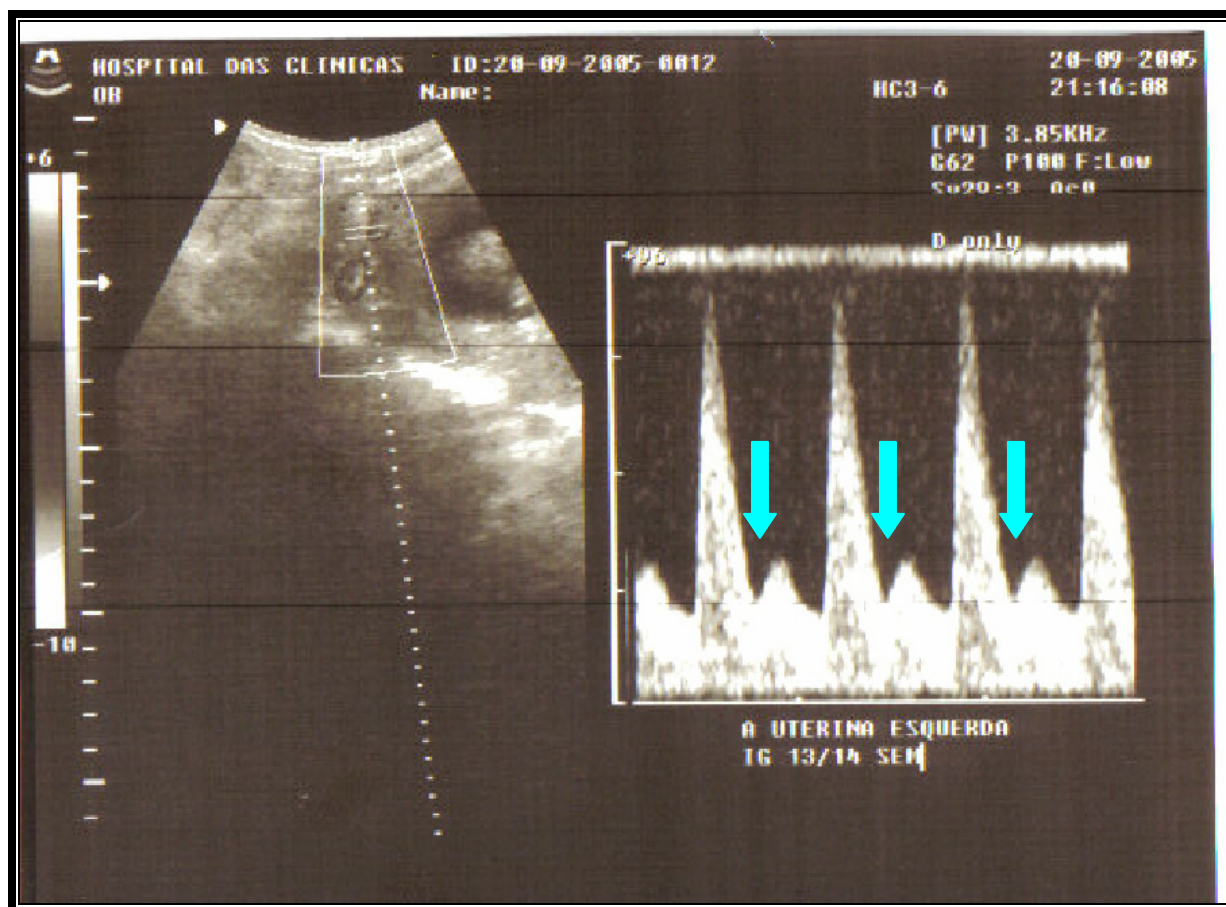


Figura 5 – Dopplerfluxometria da artéria uterina materna com incisura protodiastólica. As setas verdes indicam as incisuras diastólicas.

Foi considerada, como teste positivo, a presença de incisuras bilaterais. Pacientes que apresentavam incisura unilateral foram incluídas no grupo de pacientes com teste negativo, já que a ausência de incisura em somente um dos lados corresponde à presença de invasão trofoblástica no lado placentário.

Todas as pacientes incluídas na análise foram acompanhadas em relação a seus resultados de exames de imagem posteriores e resultados clínicos maternos, fetais e neonatais, sendo que todos os dados foram computados em um banco de dados. As informações de seleção das pacientes para o estudo foram obtidas através de anamnese realizada previamente ao exame ultrassonográfico e à assinatura do TCLE. Os dados da evolução e término da gestação foram obtidos através da análise do prontuário das pacientes e/ou por contato telefônico. Os dados obstétricos e perinatais observados foram: desenvolvimento de pré-eclâmpsia leve ou grave, presença de centralização de fluxo, diástole ausente ou reversa em artéria

umbilical fetal, tipo de parto, indicação do parto, idade gestacional ao término da gestação, peso ao nascer, decesso fetal (idade gestacional maior ou igual a 22 semanas), abortamento tardio (idade gestacional maior que 17 semanas e menor que 22 semanas) e ocorrência de descolamento prematuro da placenta.

Para a caracterização de pré-eclâmpsia utilizaram-se os critérios do National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000):

- Em pacientes normotensas: síndrome hipertensiva após 20 semanas de gestação, associada a proteinúria acima de 0,3g em 24 horas (ou acima de 1+ em amostra qualitativa) ou sintomatologia clínica ou alterações laboratoriais
- Em pacientes hipertensas crônicas: agravamento súbito da hipertensão, após 20 semanas de gestação, ou alterações laboratoriais características de pré-eclâmpsia.
- Pré-eclâmpsia grave: pressão arterial maior ou igual a 160x110mmHg, proteinúria acima de 2,0g em 24 horas (ou acima de 2+ em amostra qualitativa), sintomatologia de iminência de eclâmpsia, eclâmpsia e alterações laboratoriais compatíveis com HELLP síndrome.

Para a classificação de crescimento uterino restrito (CIUR), utilizou-se o peso ao nascimento comparado à idade gestacional, tendo como base a tabela de Lubchenco *et al.* (1963). Esta tabela é a mesma utilizada, pela equipe de neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, para a classificação dos recém-nascidos. Foram classificados como CIUR, os fetos ou recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional da referida tabela.

4.3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram elaboradas tabelas 2X2 para avaliar o aparecimento de intercorrências gestacionais entre as pacientes submetidas ao Doppler de artérias uterinas entre 12 e 18 semanas de gestação. As intercorrências foram divididas em intercorrências em geral e intercorrências graves. Como intercorrência grave considerou-se: parto com idade gestacional menor que 34 semanas, pré-eclâmpsia grave, centralização de fluxo ou diástole zero em artéria umbilical fetal, descolamento prematuro da placenta, decesso fetal e abortamento tardio. As pacientes também foram avaliadas separadamente quanto ao uso de ácido acetilsalisílico na gestação.

Utilizou-se o programa estatístico Epi-Info 6.0 para determinar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e o risco relativo. Estes parâmetros estatísticos foram calculados para intercorrências em geral e intercorrências graves, no grupo total de pacientes e também para o grupo que não utilizou ácido acetilsalisílico na gestação.

O intervalo de confiança utilizado foi o de 95% e o nível de significância estatística para o teste foi de $p < 0,10$.

5.1 RESULTADOS GERAIS

Sessenta e cinco pacientes foram inicialmente incluídas no estudo e submetidas ao exame dopplervelocimétrico de artérias uterinas entre 12 e 18 semanas de gestação. Destas, duas foram excluídas da análise: uma por apresentar malformações fetais ao nascimento e outra não foi encontrada para avaliação dos resultados perinatais. Foram então selecionadas para análise estatística 63 pacientes. Uma paciente apresentou duas gestações durante o período do estudo.

A média da idade materna, no momento do parto, foi de 29,6 anos (DP 5,6 anos), variando entre 17 e 42 anos. A idade gestacional média, no momento da realização do Doppler de artérias uterinas no segundo trimestre, foi de 14 semanas (DP 2 semanas), variando entre 12 e 18 semanas. A média da idade gestacional, no momento do parto, foi de 35 semanas (DP 4,8 semanas), variando entre 17 e 40 semanas de gestação. A taxa de cesariana entre as pacientes estudadas foi de 63,5%. A média do peso ao nascer foi de 2553 gramas (DP 997 gramas), variando entre 290 a 4255 gramas. Em relação ao sexo, 56,1% eram do sexo feminino. A mediana do Apgar de primeiro minuto foi de 8 (variação de 0 a 9) e de quinto minuto de 9 (variação de 0 a 10). Encontramos CIUR em 13,1% dos casos estudados, avaliando o peso ao nascer com base na tabela de Lubchenco *et al.* (1963). Alterações no Doppler fetal foram encontradas em 17,5% dos casos avaliados.

Das 63 pacientes estudadas, 61,9% (39) apresentavam Doppler de artérias uterinas com incisura bilateral, na idade gestacional de 12 a 18 semanas (GRÁFICO 2). Dessas, 46,1% (18) evoluíram com intercorrências gestacionais, sendo que 77,8% (14) dessas intercorrências foram consideradas graves (GRÁFICO 3).

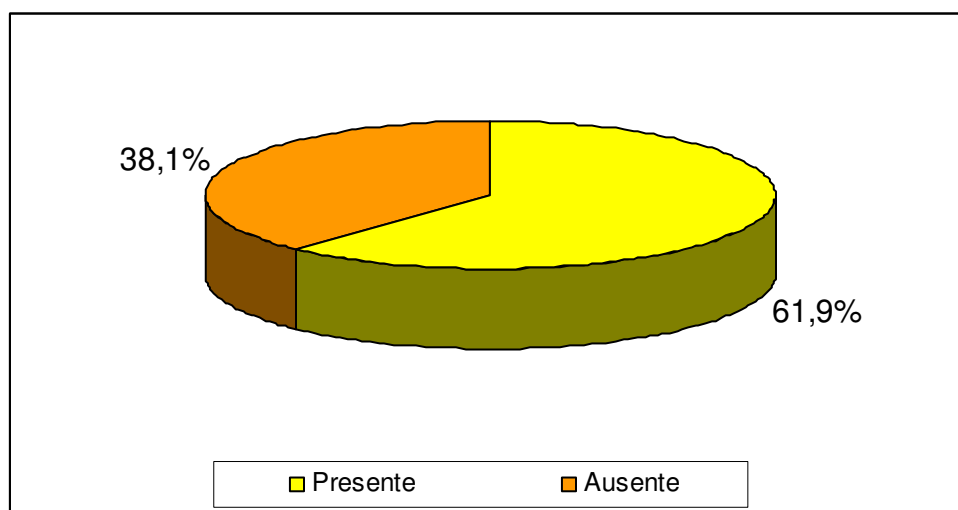


Gráfico 2 - Distribuição da casuística segundo a presença de incisura bilateral em artérias uterinas, na idade gestacional entre 12 e 18 semanas.

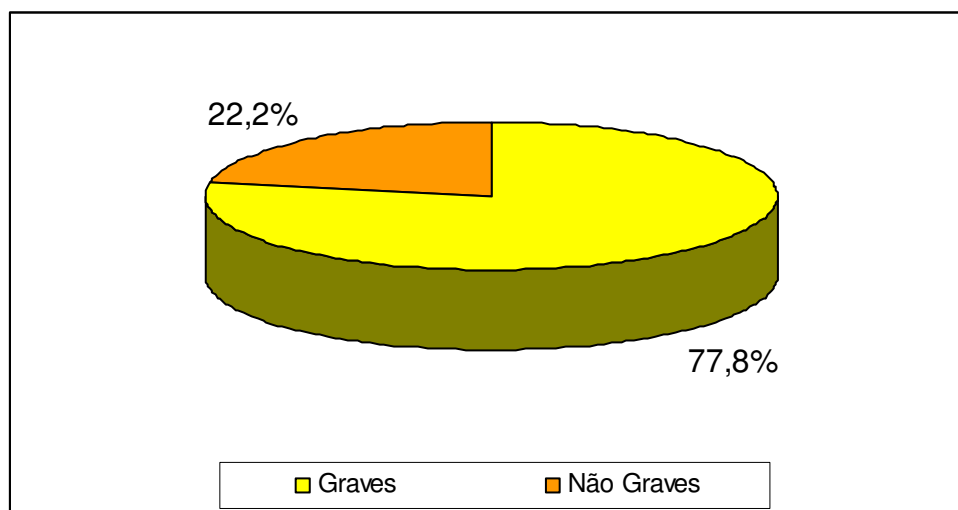


Gráfico 3 - Distribuição da casuística segundo a gravidade das intercorrências dentre as pacientes com incisura bilateral presente.

Dentre as pacientes que evoluíram com intercorrências gestacionais graves (18), 77,8% (14) apresentavam incisuras diastólicas bilaterais, na idade gestacional estudada (GRÁFICO 4).

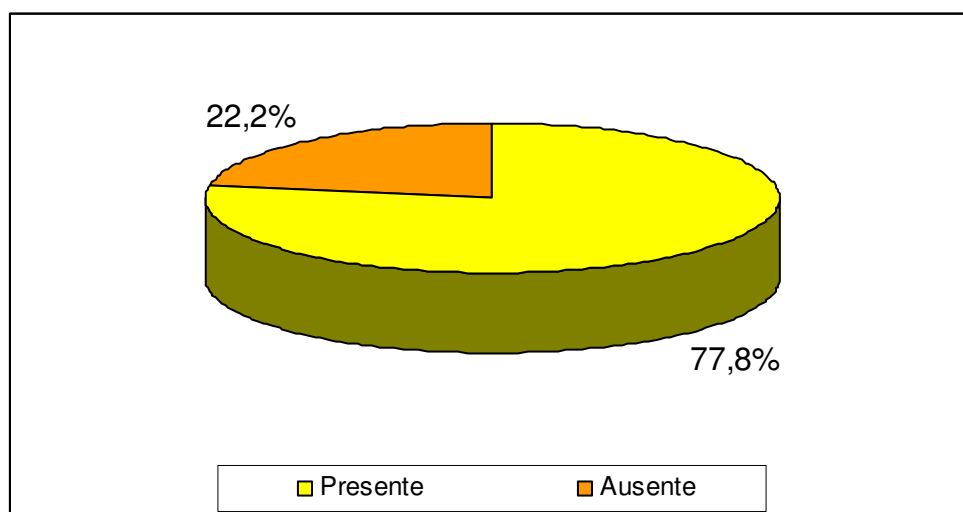


Gráfico 4 - Distribuição da casuística segundo a presença de incisura bilateral dentre as pacientes com intercorrências gestacionais graves

Dezessete das pacientes estudadas (27%) utilizaram o ácido acetilsalisílico durante a gestação (GRÁFICO 5).

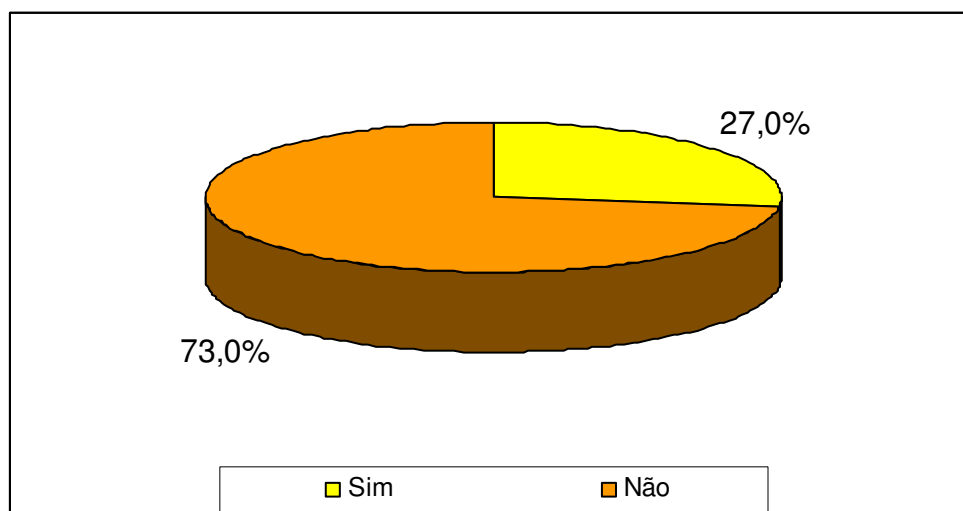


Gráfico 5 - Distribuição da casuística segundo a utilização de ácido acetilsalisílico

5.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS

Os resultados foram colocados em tabelas 2X2 (TABELAS 2 e 3).

Ao se comparar o total de pacientes estudadas com o grupo de pacientes que não utilizaram AAS na gestação, não foram encontradas diferenças estatísticas.

A sensibilidade do teste aumenta de forma estatisticamente significativa, ao se levar em conta somente intercorrências gestacionais graves ($p=0,034$). O valor preditivo negativo do teste também melhora seu valor ao se trabalhar com intercorrências gestacionais graves ($p=0,0001$).

Encontra-se um risco relativo de 2,15 (IC 95% 0,80 – 5,79) no grupo de gestantes com incisuras diastólicas bilaterais, em relação ao aparecimento de intercorrências gestacionais graves. O Doppler de artérias uterinas, entre 12 e 18 semanas de gestação, apresenta uma tendência à significância estatística quanto à predição de intercorrências graves na gestação ($p=0,10$). A sensibilidade para esta análise foi de 77,8%, especificidade 44,4%, valor preditivo positivo de 35,9% e valor preditivo negativo de 83,3% (TABELA 3).

TABELA 2 - Associação entre incisuras bilaterais das artérias uterinas maternas, entre 12 e 18 semanas de gestação, e intercorrências gestacionais em geral.

INCISURA BILATERAL	INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	18	21	39
NÃO	12	12	24
TOTAL	30	33	63

$p=0,766$

Sensibilidade	60,0%
Especificidade	36,4%
Valor Preditivo Positivo	46,2%
Valor Preditivo Negativo	50,0%

TABELA 3 - Associação entre incisuras bilaterais das artérias uterinas maternas e intercorrências gestacionais graves.

INCISURA BILATERAL	INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS GRAVES		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	14	25	39
NÃO	4	20	24
TOTAL	18	45	63

p=0,10

Sensibilidade	77,8%
Especificidade	44,4%
Valor Preditivo Positivo	35,9%
Valor Preditivo Negativo	83,3%

A Obstetrícia, em sua evolução, passou de uma clínica que tinha como paciente somente a mulher para hoje ter também o feto como paciente. Com a ampliação do nosso campo de atuação, podemos entender melhor a fisiopatologia de inúmeras doenças do período gravídico-puerperal, mas houve também o aumento das nossas responsabilidades e angústias. O binômio materno-fetal, o tratamento unificado de dois pacientes tão diferentes, que, na maioria dos casos, não podem ser individualizados e que, em muitas vezes, o tratamento de um significa a complicação do outro, intrigam cada vez mais cientistas e clínicos em todo o mundo e mudam o foco de nossas atenções. Antes, o que nos impulsionava era a busca pela terapêutica, mas hoje entendemos que a verdadeira pergunta, o que realmente faz a diferença é o diagnóstico precoce e, principalmente, a profilaxia.

E foi a angústia pela identificação, cada vez mais precoce, de pacientes com potencial para desenvolver complicações maternas e fetais graves, decorrentes da má invasão/migração trofoblástica, que impulsionou a confecção deste trabalho.

Sabe-se que, para uma gestação ter uma evolução satisfatória, é necessário que ocorra uma boa placentação, modificações na decídua basal que se iniciam logo após a implantação do blastocisto. Já no primeiro trimestre de gestação temos a invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas endometriais, levando à degeneração da camada muscular destes vasos. A este fenômeno chamamos de 'primeira onda de migração/invasão trofoblástica'. Entre 14 e 16 semanas de gestação inicia-se a 'segunda onda de migração/invasão trofoblástica', que se estende até a 20ª semana, aproximadamente. Este fenômeno se caracteriza pela degeneração da camada muscular das arteríolas espiraladas miometriais, o que transforma o leito útero-placentário em um sistema de baixa resistência ao fluxo (BROSENS *et al.*, 1967).

Há mais de duas décadas se utiliza o Doppler para acessar a circulação útero-placentária, sendo Campbell *et al.*(1983), os pioneiros. Devido às alterações fisiológicas descritas acima, a impedância ao fluxo sanguíneo útero-placentário fica reduzida, estando representada ao Doppler por uma onda de velocidade diastólica aumentada. Esta diminuição da resistência ao fluxo pode ser notada já no primeiro trimestre, sendo sua evolução gradual, durante a gravidez. Isso leva ao

desaparecimento da incisura protodiastólica da onda velocimétrica das artérias uterinas, que fisiologicamente acontece até a 24^a-26^a semana de gravidez. A persistência da incisura protodiastólica representa uma onda refletida de grande amplitude que retorna de um leito vascular de alta resistência, determinando clinicamente uma placentação ineficaz (FAY *et al.*, 1994; SCHULMAN *et al.*, 1986; THALER *et al.*, 1992).

Na década de 80, temos os primeiros estudos tentando correlacionar o Doppler das artérias uterinas com o aparecimento das síndromes hipertensivas da gestação (CAMPBELL *et al.*, 1986; HANRETY *et al.*, 1988).

A reprodutibilidade do exame de dopplervelocimetria de artérias uterinas, por via trans-pélvica, em idade gestacional a partir de 10 semanas, já foi provada e também a reprodutibilidade de consenso quanto a presença ou ausência de incisura, nas artérias uterinas, nesta precoce idade gestacional (HOLLIS *et al.*, 2001). Assim, a possível futura utilização do Doppler de artérias uterinas, como método de rastreamento precoce de gestantes em risco de desenvolver complicações graves, poderá ser realizada por diferentes examinadores, sem maiores problemas.

Em 1992, Thaler *et al.* consideraram a presença ou ausência da incisura nas artérias uterinas o melhor indicador de resultado gestacional, quando comparada aos índices dopplervelocimétricos quantitativos. Afirmavam ser a relação A/B, o IR e o IP mais sujeitos a erros intra e inter-observadores, por serem estes índices altamente influenciados pelo ângulo de insonação, o que, por vezes, é muito difícil de determinar devido ao pequeno calibre dos vasos uterinos. Chan *et al.* (1995) consideraram também que o método de análise qualitativa (presença ou ausência da incisura protodiastólica) das artérias uterinas correlacionava-se mais fielmente com o resultado obstétrico, quando comparado ao método quantitativo (análise dos índices). Harrington *et al.* (1996) encontraram sensibilidade da incisura bilateral em artérias uterinas, para predição de pré-eclâmpsia com necessidade de interrupção da gestação antes da 34^a semana, de 82%. Também afirmaram que a análise da ausência ou presença da incisura era um marcador de predição mais efetivo que o índice de resistência avaliado isoladamente. Bower *et al.* (1993) e Farrel *et al.* (1998) concluíram, ao avaliarem a habilidade de dois examinadores

isoladamente, que existe boa concordância entre examinadores diferentes na detecção de presença ou ausência de incisura diastólica de artérias uterinas. Devido aos achados destes estudos, optamos por avaliar qualitativamente o Doppler de artérias uterinas, para que este estudo possa ser reproduzido por outros estudiosos, sem o possível viés intra e inter-observadores.

Na revisão de literatura realizada, observou-se que a quase totalidade dos estudos, nos quais a dopplervelocimetria de artérias uterinas de segundo trimestre era utilizada como método de rastreamento para intercorrências maternas e perinatais, realizava o exame de Doppler em pacientes com idade gestacional superior a 18 semanas. Pensamos ser esta idade gestacional, para a aplicação de um teste de rastreamento, um tanto tardia, pois medidas profiláticas, como uso do ácido acetilsalisílico em baixas doses, podem ser iniciadas logo no início do segundo trimestre de gestação, com redução significativa da incidência de pré-eclâmpsia e hipertensão induzida pela gestação (VAINIO *et al.*, 2002; ASKIE *et al.*, 2007). Na literatura por nós consultada, encontramos apenas três estudos (CARBILLON *et al.*, 2004; HARRINGTON *et al.*, 1997; STABOULIDOU *et al.*, 2007) que incluíram um grupo de pacientes que possuíam idade gestacional, no momento do Doppler, entre 12 e 16 semanas.

Em nosso serviço, o Doppler de artérias uterinas é realizado rotineiramente em pacientes com indicações precisas, na idade gestacional de 26 a 28 semanas, para o rastreamento do risco de desenvolver insuficiência placentária e pré-eclâmpsia. A perfusão insuficiente é sabidamente de evolução crônica. Um rastreamento precoce e, se necessário, o início de um tratamento precoce, se encontrado um achado patológico, pode levar a um resultado obstétrico e perinatal melhor do que a aplicação do Doppler somente após a 26ª semana de gestação.

O estudo das relações entre o método de rastreamento e a doença em foco pode nos dar várias respostas igualmente importantes. A sensibilidade é a proporção de resultados positivos em pacientes que apresentaram a doença e um teste sensível, raramente, deixará de identificar uma paciente que desenvolverá tal doença. Já a especificidade é a relação de testes negativos, dentre os pacientes que não apresentaram a doença e um teste específico, dificilmente, classificará como de

alto risco para desenvolver uma doença, uma paciente de baixo risco (FLETCHER *et al.*, 2002).

No caso de rastreamento de complicações obstétricas e perinatais graves, decorrentes da má placentação (parto pré-termo com menos de 34 semanas, pré-eclâmpsia grave, centralização de fluxo, diástole ausente ou reversa em artéria umbilical fetal, decesso fetal ou abortamento tardio, descolamento prematuro da placenta) um teste sensível é o mais indicado. Isso se dá porque a penalidade por se deixar de rastrear a doença é grande e, em contrapartida, o uso de medidas profiláticas (uso de AAS, reposição de cálcio e acompanhamento pré-natal mais criterioso), em casos falso-positivos, não lesará tais pacientes. No caso do teste de rastreamento sensível, há de se dar extrema importância aos exames negativos, pois tal resultado nos dá a segurança de classificar tais pacientes como de baixo risco para desenvolver as intercorrências rastreadas, diminuindo o uso de intervenções desnecessárias que por vezes oneram o sistema de saúde sem trazer benefícios às pacientes. Por isso, um teste sensível apresentará um valor preditivo negativo aumentado. Ao se trabalhar com uma população com alta chance de apresentar a intercorrência estudada, mesmo com um teste muito sensível, a probabilidade de resultados falso-negativos aumenta. Isso se dá porque os valores preditivos dependem da prevalência da doença na população estudada.

No presente estudo, avaliamos o poder de predição do Doppler de artérias uterinas, realizado entre 12 e 18 semanas de gestação, como método de rastreamento de intercorrências maternas e perinatais decorrentes da má placentação. Nossa hipótese é de que a observância de uma transformação precoce no padrão de fluxo nas artérias uterinas maternas, já no início do segundo trimestre de gestação, poderá ser utilizada como um preditor de bom prognóstico obstétrico e perinatal.

Quando comparado ao estudo de Harrington *et al.* (1997), o nosso apresentou uma maior incidência de pacientes com incisura bilateral em artérias uterinas, no início do segundo trimestre de gestação: 32,7% contra 61,9%. Uma possível explicação para esse achado pode ser o fato que incluímos, no presente estudo, apenas pacientes de risco para intercorrências gestacionais decorrentes da

má placentação enquanto, no estudo de Harrington, as gestantes submetidas ao exame não eram selecionadas quanto a fatores de risco. Utilizamos como parâmetro para Doppler de artérias uterinas alterado, a presença de incisura em ambas as artérias, pois já foi demonstrado que a incisura unilateral não apresenta resultados de predição estatisticamente significativos (HARRINGTON *et al.*, 1997; ZIMMERMAN *et al.*, 1997). O desaparecimento unilateral da incisura corresponde à invasão trofoblástica somente no lado placentário e ocorre, principalmente, em pacientes com placentas laterais, sendo que a incisura contra-lateral tende a desaparecer com o evoluir da gestação (LIBERATI *et al.*, 1997). As pacientes com incisura unilateral foram alocadas no grupo de pacientes com Doppler normal. Como nos demais estudos que avaliaram o comportamento da incisura de artérias uterinas ao Doppler, ao se avaliar mais tardiamente, o Doppler destas artérias de uma mesma paciente, não observamos o reaparecimento de incisura em pacientes que apresentaram ausência da incisura em exame de Doppler anterior, na mesma gestação.

Demonstramos que ao se levar em conta somente intercorrências graves, houve melhora significativa da sensibilidade ($p=0,034$) e do valor preditivo negativo ($p=0,0001$) do teste. Enquanto que, para intercorrências em geral, obtivemos uma sensibilidade de 60% e um valor preditivo negativo de 50%, para intercorrências graves, encontramos valores de 77,8% e 83,3%, respectivamente.

O mesmo já fora demonstrado por Aardema *et al.* (2004), que associou o Doppler de artérias uterinas alterado somente a pacientes com pré-eclâmpsia precoce e com desfecho gestacional desfavorável. Partilhamos da discussão desses pesquisadores ao indagar sobre possíveis fisiopatologias distintas para pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia leve, tardia, com resultado materno e neonatal favorável e para aquelas que desenvolvem complicações graves e precoces na gestação. Devido aos achados divergentes, na análise de Doppler de artérias uterinas, entre gestantes que evoluem com síndromes hipertensivas com e sem intercorrências graves, discute-se que a hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia, sem intercorrências graves concomitantes, parecem não ter relação com a resistência aumentada ao fluxo útero-placentário, no segundo trimestre da gestação, e por isso, parece ser improvável que a placentação anormal esteja envolvida na

fisiopatologia destas entidades clínicas. Ao contrário, o alto índice de achados alterados ao Doppler, entre as pacientes que desenvolveram síndromes hipertensivas precoces com intercorrências graves, indica ser a placentação ineficaz a principal causa fisiopatológica destas preocupantes entidades clínicas.

Ness & Roberts (1996) foram os primeiros a levantar hipóteses sobre causas heterogênicas na patogênese da pré-eclâmpsia. Eles sugerem que a pré-eclâmpsia é o resultado de anomalias maternas e placentárias. A placentação inadequada, devido à falha na invasão trofoblástica, acontece na primeira metade da gravidez e, por isso, estaria relacionada a formas precoces e graves de pré-eclâmpsia. Ao contrário, patologias maternas como diabetes pré-gestacional, hipertensão arterial crônica e distúrbios da coagulação são prováveis de levar à pré-eclâmpsia próximo ao termo, por serem responsáveis por alterações ateroscleróticas tardias em arteríolas útero-placentárias de desenvolvimento normal, isto é, que já sofreram invasão trofoblástica fisiológica e eficaz. A combinação tanto de fatores maternos quanto placentários estaria levando a formas particularmente graves desta patologia.

Nossos achados quanto ao aumento da sensibilidade e do valor preditivo negativo, ao se diferenciar gestantes com intercorrências obstétricas e neonatais graves, demonstram uma provável explicação do porquê que vários estudos mostraram limitações quanto ao valor preditivo do exame de Doppler de artérias uterinas em relação às síndromes hipertensivas gestacionais, pois tais estudos não diferenciaram gestações que evoluíram com intercorrências graves e leves (BOWER *et al.*, 1993; HARRINGTON *et al.*, 1991).

Nosso estudo conclui, em consonância com Aardema *et al.* (2004), que somente gestações com intercorrências obstétricas e perinatais graves estão associadas à má placentação, enquanto as que evoluem com intercorrências leves, não. Esses achados sustentam as novas hipóteses de causas heterogênicas para as síndromes hipertensivas da gravidez.

Os dados disponíveis até o momento sugerem que o Doppler de artérias uterinas poderia prever mais as formas graves da doença. Esse achado por si só já

é de grande valia, pois são estes os casos que acarretam grande morbi-mortalidade materna e perinatal, e elevam, em muito, a complexidade e os custos dos cuidados obstétricos e neonatais.

O risco relativo de desenvolvimento de complicações graves encontrado em nosso estudo de 2,15 (IC 95% 0,80 – 5,79) e a probabilidade de erro ($p=0,1$) apontam uma tendência do teste em relação à significância estatística. É possível que uma significância de $p<0,05$ poderá ser alcançada ao se aumentar o tamanho da amostra. Há de se lembrar que o ponto de corte $p<0,05$ é inteiramente arbitrário e é usado porque há uma concordância entre as pessoas de que 1 chance em 20 é um risco pequeno de uma correlação ou teste estar errado, mas há quem discuta este ponto de corte, para mais ou para menos, dependendo das conseqüências de uma conclusão falso-positiva, em uma determinada situação. Assim sendo alguns pesquisadores preferem a utilização das probabilidades exatas de p (por exemplo: 0,03; 0,07; 0,11; etc) ao invés de classificá-las em somente duas categorias: $<0,05$ ou $>0,05$. Contudo, valores de $p>0,2$ (probabilidade de erro maior que 1 em 5) são considerados inaceitavelmente altos (FLETCHER *et al.*, 2002). Como já colocado anteriormente, em nosso estudo um teste sensível é o mais indicado, porque deixar de diagnosticar traz prejuízos à paciente e a seu feto, enquanto tratar um falso-positivo, não. Sendo assim podemos interpretar que o valor de $p=0,1$ é aceitável estatisticamente, porque as conseqüências de uma conclusão falso-positiva são diminutas.

Dezessete gestantes incluídas no nosso estudo receberam o AAS profilático, introduzido no início do segundo trimestre pelo médico responsável pelo acompanhamento pré-natal. Tal prática é utilizada por alguns pré-natalistas do nosso serviço, no intuito de diminuir a incidência de pré-eclâmpsia e CIUR em gestantes com fatores de risco bem definidos. Esta prática é sustentada na literatura (VAINIO *et al.*, 2002; ASKIE *et al.*, 2007). Por se tratar de um estudo observacional e ser o Doppler de artérias uterinas, entre 12 e 18 semanas de gestação, um exame ainda não consagrado na literatura como preditor de intercorrências obstétricas e perinatais, não podíamos influenciar a decisão dos médicos pré-natalistas em relação ao uso ou não do AAS. O uso de ácido acetilsalisílico não alterou os resultados encontrados, tanto ao se analisar o aparecimento de intercorrências em

geral ou de intercorrências graves. Isso se deu, provavelmente, ao fato da casuística ser de pequena monta. Para se avaliar eficácia de tratamento, devem ser construídos ensaios clínicos randomizados, utilizando-se grandes bancos de dados.

Em recente meta-análise, incluindo dados de 32.217 gestantes individualmente, Askie *et al.* (2007) demonstraram que o uso do ácido acetilsalisílico na gestação apresentou discreto poder na diminuição do risco de desenvolver pré-eclâmpsia, parto pré-termo (<34 semanas de gestação) e intercorrências gestacionais graves (Risco Relativo 0,9 – IC 95% 0,83 - 0,98). O uso do AAS não apresentou benefício em relação à natimortalidade, neomortalidade ou crescimento intra-uterino restrito. A maioria dos estudos analisados não trabalhou com grandes grupos de pacientes de risco para desenvolverem tais intercorrências gestacionais, o que pode ser um viés nos resultados da eficácia do uso de tal medicação. O uso do AAS não apresentou efeitos colaterais graves, assim como não aumentou o risco de hemorragias maternas e/ou fetais. Seu uso de rotina, em pacientes de risco, pode ter sua aplicação aceita e os resultados dados como consistentes, apesar da moderada redução da incidência de intercorrências, pois as patologias que previne são de alta morbidade e mortalidade materna e fetal.

Staboulidou *et al.* (2007) realizaram estudo Doppler de artérias uterinas de 104 pacientes de baixo risco, em cinco momentos da gestação: 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, entre 12 e 14 semanas e entre 20 e 24 semanas. Das pacientes avaliadas, 14,4% (15) apresentaram intercorrências gestacionais como distúrbios hipertensivos e CIUR. Desde grupo de 104 gestantes de baixo risco, metade já apresentava desaparecimento de pelo menos uma das incisuras no primeiro trimestre de gestação e 43,3% já apresentavam Doppler de artérias uterinas sem incisuras bilaterais com idade gestacional entre 12 e 14 semanas. Mas chama a atenção o fato de que, entre as pacientes que evoluíram com intercorrências, 86,7% ainda apresentavam Doppler de artérias uterinas com incisura bilateral, na idade gestacional de 12 a 14 semanas e 80% ainda apresentavam incisura bilateral entre 20 e 24 semanas de gestação. Isso sustenta a hipótese de a invasão trofoblástica ser um acontecimento dinâmico durante toda a gestação e que sua ocorrência tardia seria tão determinante de um mau prognóstico obstétrico e neonatal, quanto a sua

não ocorrência, o que explicaria desfechos gestacionais desfavoráveis com Doppler de artérias uterinas sem incisuras, após 24 semanas de gestação.

Nosso estudo mostra dados que fortalecem esta hipótese quando avaliamos as 39 pacientes que apresentaram incisura presente bilateralmente, no segundo trimestre de gestação. Destas, 30 pacientes foram submetidas ao Doppler de artérias uterinas na idade gestacional de 26 a 28 semanas. Doze pacientes mantiveram a presença de incisura bilateral no início do terceiro trimestre, sendo que 50% destas (06) desenvolveram intercorrências gestacionais consideradas graves, 16,7% (02) desenvolveram intercorrências gestacionais consideradas leves e 33,3% (04) evoluíram sem intercorrências gestacionais associadas à má placentação. Contrariamente, como esperado, das pacientes que apresentaram incisura negativa bilateralmente ao Doppler entre 26 e 28 semanas de gestação, somente 5,6% (01) evoluíram com intercorrência grave, 11,1% (02) com intercorrências leves e a grande maioria (83,3%) evoluiu sem intercorrências na gestação.

Das 63 pacientes avaliadas em nosso estudo, 61,9% (39) tiveram o Doppler de artérias uterinas realizado entre 12 e 14 semanas de gestação, isto é, no início do segundo trimestre de gestação. É de chamar a atenção o fato de que, mesmo sendo em um grupo de gestantes de alto risco, já nesta idade gestacional tão precoce, 23,1% (09) das pacientes apresentavam incisura ausente em ambas as artérias uterinas e que 10,2% (04) possuíam incisura somente em uma destas artérias. Carbillon *et al.* (2004) encontraram, em um grupo de 243 pacientes não selecionadas, 42,8% das pacientes com ausência bilateral de artérias uterinas e 22,6% com ausência unilateral, quando realizado o Doppler de artérias uterinas entre 12 e 14 semanas de gestação. Staboulidou *et al.* (2007) encontraram, em um grupo de 104 pacientes de baixo risco, ao Doppler de artérias uterinas entre 12 e 14 semanas de gestação, 43,3% de pacientes com ausência bilateral de incisura e 29,8% com incisura unilateral. É provável que, por estarmos trabalhando com um grupo de gestantes de alto risco, nosso estudo tenha mostrado uma incidência de incisura bilateral, com idade gestacional entre 12 e 14 semanas, maior que outros estudos que trabalharam com pacientes de risco habitual, na mesma idade gestacional: 66,7% contra 34,6% (CARBILLON *et al.*, 2004) e 26,9% (STABOULIDOU *et al.*, 2007).

O conhecimento atual defende que o desaparecimento da incisura se faz em consequência da invasão miometrial das arteríolas espiraladas, isto é, com a segunda onda de invasão trofoblástica, que histologicamente ocorre a partir de 14^a - 16^a semana de gestação (KHONG & SAWYER, 1991; PIJNENBORG *et al.*, 1980, 1981, 1983; ROBERTSON *et al.*, 1975). Estaria a segunda onda de invasão trofoblástica ocorrendo precocemente nestas pacientes ou a primeira onda já poderia ser responsável pelo desaparecimento da incisura? Outra hipótese a se levantar é que outros mecanismos, como fatores imunológicos e substâncias vasoativas, seriam responsáveis pela queda da resistência ao fluxo nas artérias uterinas, mesmo antes do início da segunda onda de invasão trofoblástica. Como a maioria dos estudos sobre histopatologia da invasão trofoblástica foram realizados antes da descoberta das substâncias vasoativas e de novos mecanismos envolvidos na diminuição da resistência ao fluxo útero-placentário, talvez seja necessário retomar esta linha de pesquisa agora à luz dos novos conhecimentos.

Ao analisarmos as nove pacientes que possuíam incisuras ausentes bilateralmente, já na idade de 12 a 14 semanas de gestação, cinco evoluíram como o esperado: sem intercorrências gestacionais decorrentes da má placentação. Mas quatro destas pacientes, apesar das incisuras ausentes precocemente, evoluíram com intercorrências gestacionais que poderiam ser atribuídas à placentação patológica. Estas pacientes eram hipertensas crônicas e tiveram seus partos antecipados devido a estas intercorrências. Todos os partos ocorreram antes da 35^a semana de gestação. Uma paciente, com hipertensão arterial crônica de difícil controle, apresentou descontrole pressórico grave com idade gestacional de 34 semanas e em duas os fetos apresentaram centralização de fluxo ao Doppler e oligohidrânio, nesta mesma idade gestacional. Outra paciente, com histórico de um neomorto e quatro abortamentos prévios, apresentou CIUR grave precoce (desde a 22^a semana de gestação), diástole reversa ao Doppler arterial fetal e descontrole pressórico grave, tendo sido submetida a parto cesariana com 28 semanas e 5 dias de gestação, com recém-nascido pesando 400g. O anátomo-patológico da placenta desta paciente apresentava doença vascular útero-placentária.

Estes fatos sugerem que não só a ausência da incisura é indicativo de boa placentação. É certo que a invasão das camadas musculares da arteríolas

miometriais pelo trofoblasto não é o único fator determinante de um bom fluxo útero-placentário. É bem provável que deva ocorrer um conjunto de fatores para que este fluxo seja bem estabelecido. A invasão trofoblástica mediada por fatores imunológicos maternos e embrionários e a ativação de substâncias vasoativas, como hormônios e peptídeos natriuréticos, seriam fatores interdependentes para uma boa placentação, isto é, não teríamos uma placentação fisiológica, com bom estabelecimento do fluxo útero-placentário, se estes fatores não ocorressem concomitantemente e em proporções satisfatórias. Mas seriam só estes os fatores, que ao acontecerem de forma insuficiente, os responsáveis por todas as intercorrências gestacionais e perinatais, que associamos à má placentação? É certo que não. Já são descritas alterações ateroscleróticas tardias (lesões vasculares oclusivas e microangiopatias) em arteríolas útero-placentárias com invasão trofoblástica fisiológica, em pacientes com patologias de base que causam vasculopatias, para explicar a dilatação vascular insuficiente, não associada à má invasão trofoblástica (NESS & ROBERTS, 1996).

A cada dia que avançamos nos conhecimentos sobre a pré-eclâmpsia, o CIUR, e as demais patologias relacionadas à placentação inadequada, fica claro que a fisiopatologia destas doenças é muito mais complexa e delicada do que pensávamos.

Através deste estudo, podemos inferir que o Doppler de artérias uterinas, no segundo trimestre de gestação, é um bom método de rastreamento para intercorrências obstétricas e perinatais graves, relacionadas à má placentação, em gestantes de risco para estas complicações. Além de poder auxiliar na decisão de instituição precoce de tratamentos profiláticos, como o uso de ácido acetilsalisílico em baixas doses. Por ter o teste um alto valor preditivo negativo, o resultado negativo do teste deve ser considerado de extrema importância. Ele nos dá a segurança de alta probabilidade da não ocorrência de intercorrências graves e nos permite ser menos invasivos no acompanhamento destas pacientes.

Novos estudos, com uma casuística maior, poderão trazer resultados estatísticos mais imponentes, como o $p < 0,05$ e maior aumento da sensibilidade. Mas o presente estudo já nos dá a base para introduzir o Doppler de artérias uterinas no

segundo trimestre, como protocolo de rastreamento em gestantes de alto risco para intercorrências graves relacionadas à má placentação.

Nossos resultados permitem a seguinte conclusão:

O Doppler de artérias uterinas, entre 12 e 18 semanas de gestação, em gestantes de alto risco, apresentou capacidade de predizer a ocorrência de intercorrências gestacionais graves, decorrentes da migração/invasão trofoblástica insuficiente.

AARDEMA, M.W.; DE WOLF, B.T.H.M.; SARO, M.C.S. *et al.* Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.16, p.630-634, 2000a.

AARDEMA, M.W.; LANDER, M.; OOSTERHOF, H. *et al.* Doppler ultrasound screening predicts recurrence of poor pregnancy outcome in subsequent pregnancies, but not the recurrence of PIH or preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, v.19, n.3, p.281-288, 2000b.

AARDEMA, M.W.; SARO, M.C.S.; LANDER, M. *et al.* Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? **Clinical Science**, v.106, p. 377-382, 2004.

ABUHAMAD, A.Z.; MARI, G.; BOGDAN, D. *et al.* Doppler flow velocimetry of the splenic artery in human fetus: Is it a marker of chronic hypoxia? **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 172, p. 820-825, 1995.

AGUIAR, R.A.L.P. **Associação entre incisura bilateral das artérias uterinas maternas ao exame pelo Doppler e a histologia do leito placentário.** 2000. 114f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte.

ALBAIGES, G.; MISSFELDER-LOBOS, H.; LEES, C. *et al.* One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. **Obstet Gynecol**, v.96, n.4, p.559-564, Oct 2000.

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, v. 11, p. 94-98, 1998.

ANTSACLIS, A.; DASKALAKIS, G.; TZORTZIS, E. *et al.* The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.16, p.635-639, 2000.

AQUILINA, J.; BARNETT, A.; THOMPSON, O. *et al.* Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.16, p.163-170, 2000.

AQUILINA, J.; THOMPSON, O.; THILAGANATHAN, B. *et al.* Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.17, p.477-484, 2001.

ARDUINI, D.; RIZZO, G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and pos-term fetuses. **Obstet Gynecol**, v.77, p.370-373, 1991.

ASKIE, L.M.; DULEY, L.; HENDERSON-SAMRT, D. *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet**, v.369, p.1791-1798, 2007.

AUDIBERT, F.; BENCHIMOL, Y.; BENATTAR, C. *et al.* Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. **Fetal Diagn Ther**, v.20, n.1, p.48-53, Jan-Feb 2005.

AXT-FLIEDNER, R.; SCHWARZE, A.; NELLES, I. *et al.* The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. **Arch Gynecol Obstet**, v.271, p.53-58, 2005.

BELL R.J.; PERMEZEL M.; MACLENNAN A. *et al.* A randomized, double blind, placebo controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening. **Obstet Gynecol**, New York, v. 82, p. 328-335, 1993.

BOGIC, L.V.; MANDEL, M.; BRYANT-GREENWOOD, G.D. Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in situ hybridization. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 80, p. 130- 144, 1995.

BOLLINGER, A.; PARTSCH, H. Christian Doppler is 200 years young. **Vasa**, v.32, n.4, p.255-233, 2003.

BORGHI, C. *et al.* Relationship of systemic hemodynamic, ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 183, n. 1, p. 140-147, July 2000.

BOWER, S. *et al.* Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume flow. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.2, n.4, p.261-265, 1992.

BOWER, S.; BEWLEY, S.; CAMPBELL, S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. **Obstet Gynecol**, New York, v.82, p.78-83, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço de Vigilância Sanitária. **Painel de Indicadores do SUS**, Ago., 2006. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/painel %20indicadores do SUS.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/painel%20indicadores%20do%20SUS.pdf)
Acesso em: 30 Jun. 2007.

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

BROSENS, I; DIXON, H.G.; ROBERTSON, W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. **Br J Obstet Gynaecol**, v.84, p.656-670, 1977.

BROSENS, I.; ROBERTSON, W.B.; DIXON, H.G. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. **J. Pathol. Bacteriol.**, v.93, p. 569-579, 1967.

BROSENS, I.; ROBERTSON, W.B.; DIXON, H.G. The role of spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. **Obstet. Gynecol. Annu.**, New York, v. 1, p. 177-191, 1972.

BULMER J.N. Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. **Baillieres Clin Obstet Gynaecol**, v. 6(3), p. 461-488, Sep. 1992.

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

CAMPBELL, S.; DIAS-RECASENS, J.; GRIFFIN, D.R. *et al.* New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. **Lancet**, v.1, p.675-677, 1983.

CAMPBELL, S.; PEARCE, J.M.F; HACKETT, G. *et al.* Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high risk pregnancies. **Obstet Gynecol**, New York, v. 68, p. 649-653, 1986.

CAPPONI, C. *et al.* Atrial natriuretic peptide levels in fetal blood in relation to inferior vena cava velocity wave forms. **Obstet Gynecol**, New York, v. 89, n. 2, p. 242-247, Feb. 1997.

CARBILLON, L.; LARGILLIERE, C.; PERROT, N. *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 Diag Ther**, v.19, p. 381-384, 2004.

CARBILLON, L.; LARGILLIERE, C.; PERROT, N. *et al.* Uteroplacental haemodynamics and uterine artery Doppler practice at 12 weeks gestation. **Gynecol Obstet Fertil**, v.31, p.378-381, 2003.

CARUSO, A.; CAFORIO, L.; TESTA, A.C. *et al.* Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. **J Perinat Med**, New York, v.24, p.141-153, 1996.

CASTRO, L.C.; HOBEL, C.J.; GORNBEIN, J. Plasma level of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: a meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 171, n. 6, p. 1642-1651, Dec. 1994.

CHAN, F.Y.; PUN, T.C.; LAM, C. *et al.* Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry – Which criterion performs best? **Obstet Gynecol**, New York, v.85, p. 596-602, 1995.

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**, v.11, p.329-339, 1985.

COOMARASAMY, A. *et al.* Individualising use of aspirin to prevent pre-eclampsia: a framework for clinical decision making. **Br J Obstet Gynecol**, Oxford, v.110, p.882-888, 2003.

CORRÊA, M.D.; MELO, V.H.; AGUIAR, R.A.L.P. *et al.* **Noções Práticas de Obstetrícia**. 13. ed. Belo Horizonte: COOPMED, 2004. 915p.

CORRÊA JR., M.D. **Avaliação das concentrações séricas dos peptídeos natriuréticos vasoativos ANP e BNP, nos fetos de mães hipertensas e normotensas**. 2002. 73f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

CUNNINGHAM, F. Gary; GANT, Norman F.; LEVENO, Kenneth J. *et al.* **Williams Obstetrics**. 22. ed.: McGraw-Hill, 2005. 1668p.

De BOLD, A.J. On the shoulders of giants: the discovery of atrial natriuretic factor. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 65, p. 2007-2012, Oct. 1987.

De WOLF, F.; ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, Saint Louis, v. 123, p. 164-174, 1975.

DIXON, H.G.; ROBERTSON, W.B. A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. **J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.**, v. 65, p. 803-809, 1958.

DRAKE, Richard L.; VOGL, Wayne; MITCHELL, Adam W.M. **Gray's, anatomia clínica para estudantes**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

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, v.47, p.177-184, 1997.

EIDE, I.P.; ISAKSEN, C.V.; SALVESEN, K.A. *et al.* Fetal growth restriction is associated with reduced FasL expression by decidual cells. **J Reprod Immunol**, v. 74, p. 7-14, Jun 2007.

EIDE, I.P.; ROLFSENG, T.; ISAKSEN, C.V. *et al.* Serious foetal growth restriction is associated with reduced proportions of natural killer cells in decidua basalis. **Virchows Arch**, v. 488(3), p. 269-276, Mar. 2006.

EL-HAMED, A.; SHILLITO, J.; SIMPSON, N.A.B. *et al.* A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. **Hypertension in Pregnancy**, v.24, p.137-145, 2005.

ESPINER, E. A. Minisymposium: The natriuretic peptides hormones. Physiology of natriuretic peptides. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 235, n. 6, p. 527-541, June 1994.

ESPINOZA, J.; ROMERO, R.; NIEN, J.K. *et al.* Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler

velocimetry and placental growth factor. **Am J Obstet Gynecol**, v.196, n.4, p.326.e1-13, Apr 2007.

FARREL, T.; CHIEN, P.F.W.; MIRES, G.L. The reliability of the detection of an early diastolic notch with uterine artery Doppler velocimetry. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.105, p.1308-1311, 1998.

FAY, R.A.; ELLWOOD, D.A.; BRUCE, S. *et al.* Color Doppler imaging of uteroplacental circulation in the mid-trimester: observation on the development of a low resistance circulation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.4, p.391-395, 1994.

FITZGERALD, D.E.; DRUMM, J.E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **Br Med J**, London, v.3, n.2, p. 1450-1451, 1977.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. 281p.

FLIEDNER, R.A. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. **Clin Exp Obstet Gynecol**, Philadelphia, v.31, n.1, p.9-11, 2004.

GARDNER, Ernest; GRAY, Donald J.; O'RAHILLY, Ronan. **Anatomia: estudo regional do corpo humano**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

GERRETSEN, G.; HUISJES, H.J.; ELEMA, J.D. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 88, p. 876-881, 1981.

GERRETSEN, G.; HUISJES, H.J.; HARDONK, M.J. *et al.* Trophoblast alterations in placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.90, p. 34-39, 1983.

GRUNEWALD, C. *et al.* Possible improvement in uteroplacental blood flow during atrial natriuretic peptide infusion in preeclampsia. **Obstet Gynecol**, New York, v. 84, n. 2, p. 235-239, Aug. 1994.

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

HANRETY, K.P.; WHITTLE, M.J.; RUBIN, P.C. Doppler uteroplacental waveforms in pregnancy-induced hypertension: a re-appraisal. **Lancet**, v.1, p.850-852, 1988.

HARRINGTON, K.; CAMPBELL, S.; BEWLEY, S. *et al.* Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.42, p.S14-S20, 1991.

HARRINGTON, K.; COOPER, D.; LEES, C. *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**, v.7, p.182-188, 1996.

HARRINGTON, K.; GOLDFRAD, C.; CARPENTER, R.G. *et al.* Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.9, p.94-100, 1997.

HECHER, K.; CAMPBELL, S. Characteristics of fetal venous flow under normal circumstances and during fetal disease. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.7, p.68-83, 1996.

HERTIG, A.T. Vascular pathology in hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. **Clinics**, v.4 p. 602-614, 1945.

HLADKY, K.; YANKOWITZ, J.; HANSEN, W.F. Placental Abruption. **Obstet Gynecol Surv**, v.57, p.299-305, 2002.

HOLLIS, B.; MAVRIDES, E.; CAMPBELL, S. *et al.* Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.18, p.593-597, 2001.

HUISMAN, T.W. Doppler assessment of fetal venous system. **Semin Perinatol**, v.25, n.1, p.21-31, Feb 2001.

HUNG, J.H.; FU, C.Y.; HUNG, J. Combination of fetal Doppler velocimetric resistance values predict academic growth-restricted neonates. **J Ultrasound Med**, v.8, n.25, p. 957-962, Aug 2006.

ITOH, H. *et al.* Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnant-induced hypertension. **Obstet Gynecol**, New York, v. 82 n. 1, p. 71-77, July 1993.

JANSSON, T.B. Low-dose infusion of atrial natriuretic peptide in the conscious guinea pig increases blood flow to placenta of growth-retarded fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 166, n. 1, p. 213-218, Jan. 1992.

JAUNIAUX, E. *et al.* The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. **Obstet Gynecol**, New York, v. 84, p. 338-352, 1994.

JAUNIAUX, E.; JURKOVIC, D.; CAMPBELL, S. Current topic: in vivo investigation of the placental circulation by Doppler echography. **Placenta**, v.16, p. 323-331, 1995.

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

KHONG, T.Y. Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 115, p. 722-725, 1991.

KHONG, T.Y., De WOLF, F.; ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 93, p. 1049-1059, 1986.

KHONG, T.Y.; SAWYER, I.H. The human placental bed in health and disease. **Reprod. Fert. Dev.**, v. 3, p. 373-377, 1991

KHONG, T.Y.; TEE J.H.C.; KELLY, A.J. Absence of innervation of the uteroplacental arteries in normal and abnormal human pregnancies. **Gynecol. Obstet. Invest**, v. 43, p. 89-93, 1997.

KINGDOM, J.C.P. *et al.* Maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels at delivery from normal and growth retarded pregnancies. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 99, n. 10, p. 854-849, Oct. 1992.

KISERUD, T. Fetal venous circulation: an up date on hemodynamics. **J Perinatal Med**, v.28, p.90-96, 2000.

KOMATSU, Y. Vascular natriuretic peptide. **The Lancet**, London, v. 3, n. 40, p. 622, Sep. 1992.

KURDI, W.; CAMPBELL, S.; AQUILINA, J. *et al.* The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.12, p.339-345, 1998.

LANA, A.M.A. Patologia Fetal, Placentária e da Gravidez. In: BRASILEIRO FILHO, G.; PITTELA, J.E.H.; PEREIRA, F.E.L. *et al.* **Patologia Bogliolo**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap. 20, p. 529-541.

LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P.M.; GOTLIEB, S.L.D. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. **Rev Bras Epidemiol**, v.7, n.4, p.449-460, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v7n4/08.pdf> . Acesso em: 30 Jun. 2007.

LEITE, H.V. **Estudo da adaptação fetal ao sofrimento crônico**: Avaliação dopplervelocimétrica, hemantimétrica e metabólica. 1998. 85f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte.

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

LIBERATI, M.; ROTMENSCH, S.; ZANNOLLI, P. *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. **J Perinat Med**, v. 25, p.133-138, 1997.

LIN, S. *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into myometrium of placental bed. **Obstet Gynecol**, New York, v.85, p.760-765, 1995.

LUBCHENCO, L.O. *et al.* Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, Springfield, v. 32, n.11, p.793-800, Nov. 1963.

MAKIKALLIO, K. *et al.* Umbilical artery n-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in hypertensive pregnancies and fetal acidemia during labor. **Obstet Gynecol**, New York, v. 97, n. 1, p. 23-28, Jan. 2001.

MAULIK, D.; YARLAGADDA, P.; DOWNING, G. *et al.* Doppler velocimetry in Obstetrics. **Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.**, v. 17, n.1, p. 163-199, 1990.

McPARLAND, P.; PEARCE, J.M. Review article: Doppler blood flow in pregnancy. **Placenta**, v.9, p. 427-450, 1988.

MEEKINS, J.W.; PIJNENBORG, R.; HANSSENS, M. *et al.* A study of placental bed arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclampsia pregnancies. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.101, p. 669-674, 1994.

MONTELLO, D.; CATLIN, T.R.; ROMAN, L. *et al.* Preeclampsia in parous woman: who is at risk. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.187, p.425-429, 2002.

MONTENEGRO, C.A.B; LIMA, M.L.; LIMA, J.R. *et al.* Dopplerfluxometria em Obstetrícia. **J. Bras. Ginec.**, v.96, p. 373-381, 1986.

MULAY, S.; VARMA, D.R. Placental barrier to atrial natriuretic peptide in rats. **Canadian J Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 67, n. 1, p. 1-4, Jan. 1989.

MULDERS, L.G.; WIJN, P.F.; JONGSMA, H.W. *et al.* A comparative study of three indices of umbilical blood flow in relation to prediction of growth retardation. **J. Perinat. Med.**, v.15, p.55-70, 1987.

MURTA, Carlos Geraldo Viana. Dopplerfluxometria Aplicada ao Duto Venoso no Primeiro Trimestre: Ênfase na Detecção das Aneuploidias. **Rev Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v.24, n.2, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000200012&lng=em&nrm=isso. Acesso em: 23 Maio 2007. Pré-publicação.

MYERS, J.E.; BAKER, P.N. Hypertensive disease and eclampsia. **Curr Opin Obstet Gynecol.**, v.14, p.119-125, 2002.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY. Report of the National Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.183, n.1, p.S1-S22, July 2000.

NEALE, D.M.; MOR, G. The role of Fas mediated apoptosis in pré-eclâmpsia. **J Perinat Med**, Baltimore, v. 33(6), p. 471-477, 2005.

NESS, R.B.; ROBERTS, J.M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of pre-eclampsia: a hypothesis and its implications. **Am J Obstet Gynecol**, v. 175, p.1365-1370, 1996.

NICOLAIDES, K.H.; BILARDO, C.M.; CAMPBELL, S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the aorta. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.162, p.209-212, 1990.

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

O'BRIEN, W.F. The prediction of preeclampsia. **Clin Obstet Gynecol**, v.35, p.351-364, 1992.

OHKUCHI, A.; MINAKAMI, H.; SATO, I. *et al.* Predicting the risk of pre-eclampsia and small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in the uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.16, p.171-178, 2000.

OKAMURA, K.; WATANABE, T.; ANDO, J. *et al.* Blood gas profiles of fetuses with abnormal Doppler flow in the umbilical artery. **Am J Perinatol**, v.13, n.5, p.297-300, Jul 1996.

OLIVEIRA, L.C.V.; CORRÊA, O. M. **Normas para redação de trabalhos acadêmicos, dissertações e teses**. Belo Horizonte: Universidade FUMEC, 2006. 143 p.

ONALAN, R.; ONALAN, G.; GUNENC, Z. *et al.* Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. **Gynecol Obstet Invest**, v.61, n.3, p. 142-148, Dec 2006.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; ROBERTS, N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v.17, p.584-590, 2005.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; YU, C.K.H.; BINDRA, R. *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.18, p.441-449, 2001.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; YU, C.K.H.; CICERO, S. *et al.* Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. **J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v.12, p. 78-88, 2002.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; YU, C.K.H.; ERASMUS, I.E. *et al.* Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.112, p.703-709, Jun 2005.

PARRETTI, E.; MEALLI, F.; MAGRINI, A. *et al.* Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Boston, v.22, p.160-165, 2003.

PIJNENBORG, R.; ANTHONY, J.; DAVEY, D. *et al.* Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.98, p. 648-655, 1991.

PIJNENBORG, R.; BLAND, J.M.; ROBERTSON, W.B. *et al.* The pattern of interstitial invasion of miometrium in early human pregnancy. **Placenta**, v.2, p. 303-316, 1981.

PIJNENBORG, R.; BLAND, J.M.; ROBERTSON, W.B. *et al.* Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. **Placenta**, v.4, p. 397-414, 1983.

PIJNENBORG, R.; DIXON, G.; ROBERTSON, W.B. *et al.* Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. **Placenta**, v.1, p. 3-19, 1980.

RESENER, H.; HUHTA, J.G.; WEINER, S. *et al.* Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 174, p. 1441-1449, 1996.

RIZK, D.E.E. Metabolic clearance studies of atrial natriuretic peptide in normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 171, n. 3, p. 730-731, Mar. 1997.

RIZZO, G.; CAPPONI, A.; ARDUINI, D. *et al.* Ductus venous velocity waveforms in appropriate and small for gestation age fetuses. **Early Human Dev**, v.39, p.15-26, 1994.

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

ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I.; DIXON, H.G. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. **J. Pathol. Bacteriol.**, v. 93, p. 581-592, 1967.

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

ROTMENSCH, S.; COPEL, J.A.; HOBBS, J.C. Introduction to Doppler velocimetry in Obstetrics. **Obst. Gynecol. Clin. N. Am.**, v.18, p.823-843, 1991.

SALAFIA, C.M. Placental pathology of fetal growth restriction. **Clin Obstet Gynecol**, v.40, p. 740-749, 1997.

SCHULMAN, H.; FLEISCHER, A.; FARMAKIDES, G. *et al.* Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 155, p. 1031-1036, 1986.

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

SEIDMAN, C.E. The structure of rat preproatrial natriuretic factor as defined by complementary DNA clone. **Science**, Washington, v. 4659, n.225, p. 324-326, July 1984.

SELIGMAN, S.P. *et al.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 171, p. 994-1010, 1994.

SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. The ultrastructure of the arterial supply of human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 83, p. 948-959, 1976.

SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 88, p. 695-705, 1981.

SIBAI, B.M. Hipertensão na gravidez. In: GABBE, S.G.; NIEBYL, J.R.; SIMPSON, J.L. **Obstetrícia: gestações normais e patológicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.683-725.

SILVER, R.M. Fetal death. **Obstet Gynecol**, v.109, n.1, p.153-167, Jan 2007.

STABOULIDOU, I.; SOERTEL, P.; SCHIPPERT, C. *et al.* The significance of uterine notching in Doppler sonography in early pregnancy as predictor for pathologic outcome of the pregnancy. **Arch Gynecol Obstet**, v.276, p.21-28, 2007.

SUDOH, T. *et al.* A new natriuretic peptide in porcine brain. **Nature**, London, v. 6159, n. 332, p. 78-81, Mar. 1988.

TABIASCO, J.; RABOT, M.; AGUERRE-GIRR, M. *et al.* Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties – a review. **Placenta**, v. 27 Suppl A: S34-9, Apr. 2006.

TAVEIRA, M.R.; CABRAL, A.C.V.; LEITE, H.V. *et al.* Avaliação da velocidade média na aorta descendente em fetos com anemia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, Rio de Janeiro, v. 23, p.653-657, 2001.

THALER, I.; WEINER, Z.; ITSKOVITZ, J. Systolic or diastolic not in uterine artery blood velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. **Obstet Gynecol**, v.80, p.277-282, 1992.

TOAL, M.; CHAN, C.; FALLAH, H.S. *et al.* Usefulness of placenta profile in high risk pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, v.196, n.4, p.363.e1-7, Apr 2007.

VAINIO, M.; KUJANSUU, E.; ISSO-MUSTAJÄRVI, M. *et al.* Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral artery notches. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 109, p. 161-167, Feb 2002.

VIANA, Carlos Viana; GEBER, Selmo; MARTINS, Madalena Maria Ferreira. **Ginecologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

VILLE, Y. *et al.* Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic and hydropic fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 171, n. 3, p. 777-783, Sep. 1994.

VITRAL, Z.N.R. **Correlação entre níveis pressóricos maternos e o comportamento dos peptídeos vasoativos plasmáticos ANP e BNP.** 2001. 150f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

VYAS, S.; NICOLAIDES, K.H.; CAMPBELL, S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.162, p.1066-1068, 1990.

WEISS G.; GOLDSMITH L.T.; SACHDEV R. *et al.* Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. **Obstet Gynecol**, New York, v. 82, p. 821-835, 1993.

WILSON, M.L.; GOODWIN, T.M.; PAN, V.L. *et al.* Molecular epidemiology of preeclampsia. **Obstet Gynecol Survey**, v.58, p.39-65, 2003.

YAMAMOTO, T. *et al.* Reduced flow-mediated vasodilatation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 192, p. 558-563, 2005.

YU, C.K.H.; SMITH, G.C.S.; PAPAGEORGHIU, A.T. *et al.* An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v. 193, p. 429-436, 2005.

ZEEK, P.M.; ASSALI, N.S. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 20, p. 1099-1109, 1950.

ZIMMERMANN, P.; EIRIÖ, V.; KOSKINEN, J. *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.**, v.9, p.330-338, 1997.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CORRELAÇÃO ENTRE DOPPLER DE ARTÉRIAS UTERINAS MATERNAS, NO SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO, E RESULTADOS OBSTÉTRICOS E PERINATAIS, EM GESTANTES DE ALTO RISCO

1. A Dopplervelocimetria é um exame semelhante ao ultra-som que avalia a quantidade de sangue dentro dos vasos sanguíneos. A artéria uterina é o vaso que leva o sangue para o útero. Na gravidez este sangue passa para a placenta e para o feto.
2. Existem estudos sugerindo que a pré-eclâmpsia, uma doença que só aparece na gravidez e coloca tanto a grávida quanto o feto em risco de vida, está associada a alterações no fluxo de sangue que passa pela artéria uterina.
3. Para saber se a Dopplervelocimetria é um bom exame na predição (exame para avaliar o risco que a mulher tem de desenvolver uma doença) da pré-eclâmpsia, está sendo realizada esta pesquisa, que comparará o exame da Dopplervelocimetria da artéria uterina com a evolução clínica de mães com risco de desenvolver pré-eclâmpsia e de seus fetos.
4. Para este estudo serão realizados exames com o Doppler em duas ocasiões, durante a gravidez: a primeira entre 12 e 16 semanas de gestação e a segunda entre 26 e 28 semanas de gestação.
5. Serão avaliadas alterações no fluxo de sangue nas artérias uterinas e estes dados serão comparados com os resultados clínicos finais da gestação.
6. Para este estudo serão escolhidas grávidas com risco de desenvolver pré-eclâmpsia, isto é, hipertensão arterial crônica, diabetes que aparece antes da gravidez, pré-eclâmpsia grave em gravidez anterior, criança que nasceu com peso muito baixo em gravidez anterior (crescimento intra-uterino restrito prévio), criança que morreu dentro do útero em gravidez anterior e não se sabe a causa,

doença do colágeno (lupus eritematoso sistêmico) e síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos.

7. Este é um exame seguro para você e para o seu filho e não vai ter nenhum gasto com este exame.
8. Se você não concordar em participar do estudo ou desejar sair do mesmo em qualquer momento isto não vai interferir no seu tratamento e acompanhamento no Hospital das Clínicas da UFMG.
9. As informações obtidas com esta pesquisa estarão a sua disposição a qualquer momento que você desejar e lhe serão entregues.
10. Os dados obtidos com estes exames serão utilizados apenas nesta pesquisa. Caso os mesmos sejam usados em outros trabalhos você será procurada para assinar outro termo de consentimento.

Eu, _____,
portadora do documento de identidade No. _____, expedido
por _____, estou devidamente esclarecida dos dados
acima expostos e autorizo a realização da Dopplervelocimetria. Estou ciente que
poderei ter acesso aos resultados dos exames que estarão sob a responsabilidade
da Profa. Regina Aguiar e que estes serão divulgados sem a citação dos nomes das
pessoas que participaram da pesquisa.

Belo Horizonte, ____ de _____ de ____.

Assinatura conforme documento de identidade

Telefones:

- Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG: (31) 3248.9364
- Dra. Regina Aguiar: (31) 9992.5753
- Dra. Giovanna Santa Cecília: (31) 9993.2538
- Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG: (031) 32489421