

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

LUIS ANTONIO DE VASCONCELLOS MELCA

**ESTUDO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA
DA ARTÉRIA OFTÁLMICA COMO
PREDITOR DOPPLERFLUXOMÉTRICO
DA PRÉ-ECLAMPSIA**

Belo Horizonte

2007

LUIS ANTONIO DE VASCONCELLOS MELCA

**ESTUDO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA
DA ARTÉRIA OFTÁLMICA COMO
PREDITOR DOPPLERFLUXOMÉTRICO
DA PRÉ-ECLAMPSIA**

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

Área de concentração: Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vitor Leite.

Co-orientador: Prof. Dr. Marcus José do Amaral Vasconcellos.

Belo Horizonte

2007

Ficha Catalográfica

MELCA, Luis Antonio de Vasconcellos

Estudo do índice de resistência da artéria oftálmica como preditor dopplerfluxométrico da pré-eclâmpsia.

Luis Antonio de Vasconcellos Melca. Belo Horizonte, 2007.

70 f., II.

Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Medicina.

Área de Concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Henrique Vitor Leite

Co-Orientador: Marcus José do Amaral Vasconcellos

1. Pré-eclâmpsia – 2. Dopplerfluxometria – 3. Índice de Resistência
4. Artéria Oftálmica – 5. Predição.



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

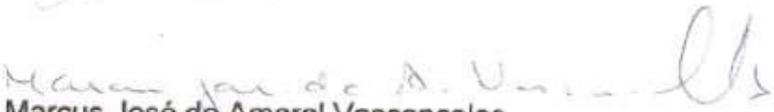
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640

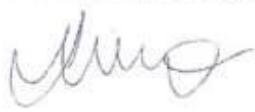


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Henrique Vitor Leite, Marcus José do Amaral Vasconcellos e Isabela Melo Apocalypse, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“ESTUDO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA COMO PREDITOR DOPPLERFLUXOMÉTRICO DA PRÉ-ECLAMPSIA”** apresentada pelo mestrando **LUÍS ANTÔNIO DE VASCONCELLOS MELCA** para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Mamária e Perinatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 14 de setembro de 2007.


Prof. Henrique Vitor Leite
Orientador


Prof. Marcus José do Amaral Vasconcellos


Profa. Isabela Melo Apocalypse



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Baiena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **LUÍS ANTÔNIO DE VASCONCELLOS, MELCA**, nº de registro 2005226593. Às NOVE horas do dia quatorze do mês de setembro de dois mil e sete reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar em exame final, o trabalho intitulado: "ESTUDO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA COMO PREDITOR DOPPLERFLUXOMÉTRICO DA PRÉ-ECLAMPسيا", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Henrique Vitor Leite, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

| | | |
|--|---------------------|------------------------|
| Prof. Henrique Vitor Leite/orientador | Instituição:UFMG | Indicação: <u>APTO</u> |
| Prof. Marcus José do amaral Vasconcellos | Instituição:UNI-RIO | Indicação: <u>APTO</u> |
| Profa. Isabela Melo Apocalypse | Instituição:UFMG | Indicação: <u>APTO</u> |

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO.
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 14 de setembro de 2007.

Prof. Henrique Vitor Leite/orientador _____

Prof. Marcus José do Amaral Vasconcellos Marcus José do Amaral Vasconcellos

Profa. Isabela Melo Apocalypse Isabela Melo Apocalypse

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior/Coordenador João Lúcio dos Santos Júnior

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

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher
Faculdade de Medicina / UFMG

Às minhas filhas,
Daniela e Isabela.

Motivação para FAZER,
razão para INVESTIR,
essência para OUSAR,
certeza de que
tudo em vocês é planejamento divino.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, por toda a atenção, paciência, interesse e críticas dispensadas ao desenvolvimento de mais este estudo.

Ao Prof. Dr. Marcus José do Amaral Vasconcellos, pelos inesgotáveis estímulos, interesse, dedicação e, sobretudo, pelo “caminhar-junto” em todas as etapas da presente dissertação.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, pela sua imediata receptividade à minha proposta, sua constante disponibilidade e apoio e principalmente seu indelével conceito como pessoa e como docente.

Ao Prof. Dr. Cesar Alencar de Lima Rezende e à Profa. Dra. Ana Paula Brum Miranda Lopes, pela amabilidade e sabedoria que emprestaram ao aprimoramento técnico e ao meu “olhar” no exame dopplerfluxométrico da artéria oftálmica.

À Profa. e Mestre Elizabeth de Carvalho Roeder, amiga de longa data, pela fraterna e quotidiana parceria neste nosso projeto acadêmico.

À Profa. e Mestre Fátima Maria Azeredo Melca, presente em todas os momentos solicitados, pela imensa contribuição com valiosas observações, críticas e revisões deste feito.

Ao meus colegas do Hospital Gaffreé e Guinle, pela compreensão e facilitação nas minhas jornadas de trabalho, sem o que não poderia finalizar este trabalho.

Às pacientes que, ao participar, possibilitaram os resultados desta pesquisa.

Finalmente, agradeço ao Senhor meu Deus, por incluir no seu plano a dotação da vida e de todos seus momentos, os quais procuro cumprir como leal servidor.

“A promoção do conhecimento é indispensável, mas é insuficiente quando não é acompanhada pela cultura moral”

João Paulo II
Rio de Janeiro, 1/7/1980

RESUMO

Introdução: a pré-eclampsia é considerada a principal complicação da gravidez, por apresentar elevadas taxas de morbiletalidade materna e fetal, principalmente nos países em desenvolvimento, tornando-se imperioso o desenvolvimento de eficientes testes preditivos disponíveis para todas as camadas da população.

Objetivo: verificar pela dopplerfluxometria, o valor clínico do índice de resistência da artéria oftálmica na predição da pré-eclâmpsia, usando o índice de 0.74 como nível discrimonatório.

Pacientes e Métodos: realizou-se estudo de coorte, longitudinal, em 61 gestantes primigestas normotensas e sem riscos de vasculopatias. Ao serem incluídas no estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O índice de resistência da artéria oftálmica foi medido pela dopplerfluxometria antes da 26ª de gestação. Usando o ponto de corte em 0,74 para esse índice, constituíram-se os grupos A e B, sendo o primeiro formado por pacientes com índice de resistência $>0,74$ e o segundo por aquelas com índice de resistência $<0,74$. Ao término da gestação, as mulheres que não apresentaram e as que apresentaram pré-eclampsia formaram os grupos 1 e 2, respectivamente. **Resultados:** ao término do estudo, os grupos foram assim constituídos: grupo 1 = 50 pacientes; grupo 2 = 11 pacientes; grupo A = 46 pacientes; e grupo B = 15 pacientes. Ao correlacionarem-se os quatro grupos, obtiveram-se os seguintes dados estatísticos: teste do Qui-quadrado = 0,99; índice de significância $p= 0,32$; e risco relativo = 1,75. **Conclusão:** o índice de resistência da artéria oftálmica nessa população não mostrou validade de predição usando-se o nível discriminatório de 0,74.

Palavras-chave: Índice de resistência. Artéria oftálmica. Predição de pré-eclampsia. Dopplerfluxometria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Circulação do sistema nervoso central e origem da artéria oftálmica na carótida interna..... | 36 |
| Figura 2 - Trajeto terminal da artéria oftálmica na órbita ocular..... | 37 |
| Figura 3 - Ramos da artéria oftálmica para a órbita e o globo ocular..... | 37 |
| Figura 4 - Segmento ântero-lateral da artéria oftálmica adequado para melhor insonação..... | 45 |
| Figura 5 - Morfologia da curva espectral do ecodoppler da artéria oftálmica..... | 45 |
| Figura 6 - Sonograma de um dos casos da dissertação com índice de resistência acima de 0,74 (grupo A)..... | 46 |
| Figura 7 - Sonograma de um dos casos da dissertação com índice de resistência inferior a 0,74 (grupo B)..... | 47 |
| Gráfico 1 - Distribuição das pacientes segundo as características raciais,..... | 42 |
| Gráfico 2 - Análise do risco na correlação do índice de resistência da artéria oftálmica e o aparecimento da pré-eclampsia..... | 58 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Distribuição das pacientes segundo a idade materna no momento do parto..... | 42 |
| Tabela 2 - Análise comparativa entre pacientes que cursaram com ou sem pré-eclampsia e os resultados do índice de resistência da insonação da artéria oftálmica antes de 26 semanas de gestação..... | 51 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| AA | Ácido ascórbico |
| CIR | Crescimento restrito |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| EDNTA | <i>Endothelin-1 type A receptor gene</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| GSH | Glutathione |
| GSSG | Glutathione dissulfido |
| HCG | Hormônio gonadotrofina coriônica |
| HELLP | <i>Hemolysis, Elevated enzymes liver, Low platelets count</i> |
| HLA | Antígeno leucocitário humano |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IR | Índice de resistência |
| MDA | Malondialdeído |
| mRNA | Ácido ribonucléico mensageiro |
| NIH | <i>National Institutes of Health</i> |
| NS | Não significativa |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| PCR/RFLP | <i>Polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism</i> |
| PE/E | Pré-eclampsia/eclampsia |
| PIGF | Fator de crescimento placentário |
| RELA | Reticuloendoteliose viral v-rel |
| ROC | <i>Receiver operating characteristics</i> |
| RR | Risco relativo |
| RT | <i>Reverse transcriptional</i> |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| UNIRIO | Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 15 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 19 |
| 2.1 A questão universal de saúde pública..... | 19 |
| 2.2 Histórico da pré-eclampsia..... | 21 |
| 2.3 A predição da pré-eclampsia..... | 25 |
| 2.4 O doppler da artéria oftálmica..... | 33 |
| 3 OBJETIVOS..... | 40 |
| 4 PACIENTES E MÉTODOS..... | 41 |
| 4.1 Tipo de estudo..... | 41 |
| 4.2 Pacientes..... | 41 |
| 4.2.1 Critérios de inclusão..... | 43 |
| 4.2.2 Critérios de exclusão..... | 43 |
| 4.3 Métodos..... | 43 |
| 5 RESULTADOS..... | 50 |
| 6 COMENTÁRIOS..... | 52 |
| 7 CONCLUSÃO..... | 59 |
| REFERÊNCIAS..... | 60 |
| ANEXOS E APÊNDICES..... | 67 |

1 INTRODUÇÃO

A idealização deste trabalho foi motivada por uma linha de pesquisa que mobiliza serviços de ensino em todas as partes do mundo, com um tema central de fundamental importância: a pré-eclâmpsia (PE). Essa intercorrência na gestação é referida há milênios de anos em vários textos, como no “Papyrus de Kahun” datado de 2200 a.C. Outras referências são encontradas em textos chineses, indianos, egípcios e gregos (LINDHEIMER *et al.*, 1998). A dimensão da preocupação científica sobre essa enigmática doença apóia-se no impacto médico que ela exerce, com fortes interferências psicológicas, sociais e econômicas e sérios envolvimento, como questionamentos na etiologia, na fisiopatologia, na possibilidade de prevenção e na conseqüente propeidêutica.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2006) refere que as mulheres representam 50,77% da população brasileira. Quando a mortalidade feminina é estudada, os dados oficiais implicam os quadros hipertensivos que acometem a gestação como a 10^a causa de morte durante todo o ciclo vital da mulher (ONU, 2006).

As estatísticas sobre a mortalidade materna, apesar de imprecisas, declaram que a hipertensão na gestação é a principal causa de morte. No Brasil, a taxa oficial é de 72,99 óbitos de mulheres para cada 100 mil nascidos vivos (IBGE, 2003). O número real de mortes em países em desenvolvimento é o triplo do oficialmente registrado. O Brasil tem taxa de mortalidade materna de 260/100.000 nascidos

vivos, fazendo com que os índices nacionais sejam considerados “muito altos” quando acima de 150 mortes/ 100 mil nascidos vivos (ONU, 2006). Uma análise mais profunda dos Comitês Estaduais de Mortalidade Materna é clara em declarar que a maioria dessas mortes poderia ser evitada com medidas básicas de saúde pública.

Com este conhecimento, passa a ser dever de toda a sociedade estimular e promover ações que resultem na minimização desses indicadores, que não só afligem os profissionais de saúde no seu dia-a-dia, ao defrontarem-se com essa realidade, como, de certa forma, e sobremaneira, induzem as universidades brasileiras a fomentar pesquisas nessa área.

Como médico e docente da Disciplina de Obstetrícia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) há 16 anos, venho acompanhando as gestantes hipertensas e por algumas vezes presenciei situações graves que poderiam ter sido evitadas. A Maternidade do Hospital Universitário Gaffrè e Guinle, referência para essa doença na cidade do Rio de Janeiro, tem-se preocupado com este tema e, entre outras pesquisas, procuraram-se detectar precocemente as candidatas à pré-eclampsia.

Vasconcellos *et al.* (1991), em pesquisa clínica realizada em nosso serviço, mostrou melhores resultados na predição da pré-eclampsia com dois testes pressóricos: a pressão arterial média e o teste de Gant. A tentativa de predição pela morfologia plaquetária é motivo atual de pesquisa nesse serviço e um estudo caso-controle está em andamento.

Com a importância do problema permeando minhas atividades docentes, assisti a uma conferência do Professor Antônio Carlos Vieira Cabral, que mencionava os estudos realizados na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com os índices dopplerfluxométricos da artéria oftálmica em gestantes com pré-eclampsia. Após longas conversas com o referido professor, fui convidado a ingressar no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da UFMG, com a designação de estudar a possibilidade preditiva desse método propedêutico.

A convivência com o Grupo de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG primeiramente permitiu reconhecer um grupo de profissionais comprometidos com a formação de pessoal docente e pesquisadores, além da determinação ímpar na produção científica.

Meu trabalho está inserido em uma das linhas de pesquisa do Programa de Saúde da Mulher relacionadas com a pré-eclampsia, responsável por um número significativo de teses e publicações. Vários foram os enfoques desta linha: *alterações estruturais marcantes do glomérulo em pacientes com pré-eclampsia* (DO RIO, 2000); *correlação positiva da incisura na artéria uterina com alterações histológicas encontradas no leito placentário* (AGUIAR, 2000); relação direta dos *peptídeos vasoativos com a gênese da pré-eclampsia* (VITRAL, 2001; ROQUETTE, 2002); *vitalidade fetal adequada pela análise cardiotocográfica e dopplerfluxométrica* (BOLLER, 1994; LEITE, 1991); e uso de drogas no controle *do pico hipertensivo sem modificações do traçado cardiotocográfico* (ROEDER, 2006).

Os conceitos que embasaram este projeto estão descritos na tese de doutorado de Barbosa (2004), que abordou a associação entre as manifestações oftalmológicas da pré-eclampsia grave e os parâmetros de fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e central da retina, sob a visão da dopplerfluxometria.

Estudos dos indicadores dopplerfluxométricos dos vasos orbitais das mulheres portadoras de pré-eclampsia, embora sejam escassos ainda hoje, apresentam vertiginoso interesse, particularmente entre nós, competindo com outros estudos da mesma propedêutica, como os das artérias uterina, renais e braquiais no compartimento materno, na tentativa de reduzirem as incógnitas sobre essa enfermidade.

Ao ser inserido no Programa de Pós-graduação da UFMG e principalmente ao participar desta linha de pesquisa de vanguarda e com tamanha produção, senti-me bastante contextualizado e historicamente participando em uma tentativa de mudar o prognóstico daquela doença que precisa urgentemente receber enfoque profilático efetivo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A questão universal de saúde pública

Cerca de meio milhão de mulheres morrem anualmente no mundo por causas relacionadas à gravidez e/ou ao parto e, em sua maioria, por falta de atendimento médico. O risco de uma mulher morrer por causas relativas à gravidez, parto ou aborto inseguro era de um em 20 na África; um em 94 na Ásia; um em 160 na América Latina e no Caribe e um em 2.400 na Europa. O risco é ainda mais alto para as jovens entre 15 e 19 anos, já que a taxa de mortalidade materna nesta faixa etária é duas vezes mais alta que a das mulheres entre 20 e 24 anos (DULEY, 1992; 2003). Portanto, conclui-se que a gravidez é, para muitas meninas, uma verdadeira sentença de morte.

A hipertensão é a principal intercorrência que complica a gravidez, além de ser a maior causa de morbiletalidade na maioria dos países (DULEY, 2003; VASCONCELLOS, 2004). Atinge várias camadas sociais, ocorrendo em torno de 12 a 22% das gestações, e é responsável por 17,6% de mortes maternas nos Estados Unidos da América (EUA) e por aproximadamente 35% no Brasil. As cifras nacionais, que mostram persistência no valor global de sua taxa no período compreendido entre 1996 e 2003, mostram, outrossim, queda desse indicador nas regiões Sul e Sudeste (IBGE, 2003). Em países desenvolvidos, só perde para o embolismo como principal causa de morte materna, sendo responsável por

aproximadamente 15% dos óbitos (NIH, 2000; SIBAI, 2005; VASCONCELLOS, 2004; VISSER; WALLENBURG, 1999).

Sibai (2005) afirma que no mundo ocidental a incidência de eclampsia está entre 1/2.000 e 1/3.448 gestações, principalmente nas mulheres com gestação múltipla, sem qualquer cuidado pré-natal ou em centros de referência terciária. Como se trata da complicação maior da pré-eclampsia, que pode terminar em morte materna e perinatal, expressa um problema de grande magnitude.

A mortalidade materna em nosso país é considerada alta para as comunicações da Organização Mundial de Saúde (OMS). As taxas de 72,99 / 100 mil nascidos vivos são oficiais do governo brasileiro. Se considerar o país como um todo, a pré-eclampsia/ eclampsia (PE/E) ocupa o primeiro lugar na causalidade de morte. Em algumas capitais, essa síndrome hipertensiva começa a perder para a síndrome da imunodeficiência adquirida (IBGE/DATASUS, 2003). Com base nos altos índices de mortalidade materna e perinatal, considera-se a PE/E um verdadeiro problema de saúde pública a ser resolvido.

A mortalidade está intimamente relacionada com a eclampsia, o descolamento prematuro de placenta, a insuficiência cardíaca, a coagulação vascular disseminada, a hemorragia cerebral, a falência hepática e a insuficiência renal aguda (NIH, 2000).

Funai *et al.* (2005) estudaram uma coorte de cerca de 37.000 mulheres, entre as quais 1.070 que apresentavam pré-eclampsia. Concluíram que o risco de morte

do grupo com essa síndrome foi duas vezes mais alto que no grupo de normotensas, a maioria relacionando-se com complicações cardiovasculares. Tan e De Sweet (1998) já haviam obtido esse resultado em determinado grupo de pacientes com história de pré-eclampsia em gestação anterior, oriundas de uma região da cidade de Londres.

Com estas informações, pode-se entender como é importante a tentativa de predição tanto do surgimento quanto do agravamento da pré-eclampsia. O impacto que essa nova alternativa propedêutica pode exercer nas taxas de mortalidade materna e perinatal, certamente compensará os esforços humanos e financeiros despendidos para alcançá-la, os quais nos parecem ser factíveis para qualquer sociedade minimamente organizada.

2.2 Histórico da pré-eclampsia

A pré-eclampsia é uma desordem multissistêmica, de etiologia desconhecida, sendo uma síndrome específica da gestação e que evolui com reduzida perfusão orgânica, secundária ao vasoespasmo e à ativação do sistema de coagulação. Ocorre a partir de 20 semanas de gestação com os expressivos marcadores: nível tensional igual ou superior a 140/90 mmHg e proteinúria acima de 300 mg/24 horas (DULEY, 2003; NIH, 2000; VISSER; WALLENBURG, 1999). Essa síndrome hipertensiva pode ocorrer, nas formas manifestadas, somente durante a gravidez ou associada à hipertensão crônica preexistente, o que agrava, em muito, seu prognóstico.

Essa enfermidade gestacional pode se classificar clinicamente como leve e grave, sendo que a evolução clássica da forma grave está relacionada com o aparecimento de um ou mais dos seguintes agravamentos: eclampsia; *hemolysis, elevated enzymes liver, Low platelets count* (SÍNDROME HELLP); hemorragia cerebral; falência hepática; edema pulmonar e coagulopatia de consumo (LEVINE; KARUMANCHI, 2005; SAFLAS; BEYDOUN; TRICHE 2005). Duley (2003) confirma que a hemorragia cerebral é a maior causa de morte materna na vigência de pré-eclampsia/eclampsia.

O vasoespasmo é comemorativo básico para a fisiopatologia da pré-eclampsia. Este conceito foi introduzido pela primeira vez por Volhard em 1918, após observações diretas de pequenos vasos nos leitos ungueais, no fundo do olho e nas conjuntivas bulbares. O desenvolvimento das pesquisas mostrou que estes achados correspondiam a alterações histológicas em vários órgãos-alvo (CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

A patogênese da pré-eclampsia envolve três passos primordiais na placenta: inadaptação, isquemia e disfunção (MASUYAMA *et al.*, 2006). O primeiro está relacionado à invasão trofoblástica inadequada nas artérias espiraladas maternas muito precocemente, em torno da oitava e a 18ª semanas de gestação (VISSER; WALLENBURG, 1999). A ausência desse fenômeno condiciona o aumento da resistência ao fluxo sanguíneo no território uteroplacentário, com conseqüente isquemia e produção inadequada dos marcadores biológicos relacionados com o desenvolvimento placentário normal (NIH, 2000; VASCONCELLOS, 2004).

O último passo é a disfunção placentária relacionada diretamente com a lesão endotelial. A placenta hipóxica libera fatores solúveis na circulação materna que induzem a disfunção endotelial sistêmica a partir do vasoespasmo: a endotelina, e o tromboxano. Além disso, contribui para a inibição da produção de prostaciclina e do óxido nítrico (LEVINE *et al.*, 2005).

Essas alterações, tradutoras da resposta imune ao aloenxerto que caracteriza a gestação, são moduladas pelo sistema antígeno leucocitário humano (HLA). Uma expressão normal desse sistema permite adaptação imunológica adequada do organismo materno ao tecido placentário e a conseqüente evolução normal da gestação. A paciente que desenvolve a pré-eclampsia apresenta diminuição das proteínas HLA-G, resultando na quebra da adaptação materna ao tecido placentário. A conseqüência é a síndrome de má-adaptação placentária, desencadeando todas as alterações locais e sistêmicas conhecidas: a vasoconstrição e a lesão endotelial generalizadas (SAFLAS; BEYDOUN; TRICHE, 2005).

Quando essas alterações fisiopatológicas são correlacionadas com o acompanhamento clínico da gestante, fica claro entender que o principal reflexo da vasoconstrição é a hipertensão arterial. Uma resposta exagerada aos peptídeos vasoativos (angiotensina II) é perfeitamente identificada em pacientes que desenvolverão pré-eclampsia. Esta observação, acompanhada da síntese diminuída do óxido nítrico (potente vasodilatador), é referendada como a principal causa da grave constrição vascular da pré-eclampsia. Este é o começo das

lesões que acontecem em órgãos-alvo (SIBAI; EL-NAZER, GONZALEZ-RUIZ, 1986; WALKER, 2000)

Uma outra constatação de natureza humoral permite uma ligação entre a vasoconstrição e a lesão endotelial. As reações de oxidação causadas pelas citocinas circulantes lesam o endotélio, permitindo, na cascata das prostaglandinas, predominância do tromboxano (produzido nas plaquetas) sobre a prostaciclina (produzida no endotélio). A vasoconstrição e a lesão endotelial, ambas sistêmicas, também começam a influenciar os órgãos à distância (WALKER, 2000).

O sistema nervoso central tem como sua mais grave complicação a eclampsia; as cefaléias, assim como os escotomas, dor epigástrica, alterações comportamentais e amaurose, também são reflexo da vasoconstrição. O intenso espasmo arteriolar condiciona hipoxia, edema e hemorragia cerebral parenquimatosa, explicando a sintomatologia e sua responsabilidade na morte materna (SIBAI, 2005).

As necropsias dos casos de eclampsia mostram edema, infarto e hemorragia cerebral. Quando as pacientes que apresentaram esse agravamento sobrevivem, essas graves alterações podem ser revertidas, desde que a hipóxia, a isquemia e o edema desapareçam (SIBAI, 2005; VASCONCELLOS, 2004).

Com base nos resultados de diferentes propedêuticas cerebrais, inclusive a dopplerfluxometria, uma atenção especial tem sido dada à encefalopatia

hipertensiva como modelo para as anormalidades observadas no sistema nervoso cerebral após a eclampsia. Verifica-se uma falha na auto-regulação do fluxo cerebral, na vigência da encefalopatia hipertensiva, nas pacientes com eclampsia. Para este fato, têm-se duas teorias propostas: a da vasodilatação forçada e a do vasoespasmo (DAHMUS; BARTON; SIBAI, 1992; SIBAI, 2005).

A primeira teoria sugere que, com o aumento da pressão arterial, inicialmente ocorra vasoconstrição cerebral, quando, então, o limite máximo da auto-regulação é alcançado. Dá-se, assim, a vasodilatação para manter o fluxo sanguíneo cerebral, desenvolvendo-se edema intersticial subsequente. A segunda teoria só admite uma vasoconstrição geral, com isquemia, edema citotóxico e infarto como resposta à hipertensão grave aguda (BELFORT *et al.*, 1999; SIBAI, 2005).

Uma confirmação da teoria do hiperfluxo decorre do ensaio de Riskin-Mashah e Belfort (2005) que, ao insonar as artérias cerebral anterior e posterior em pacientes normotensas e com pré-eclampsia, encontraram aumento da perfusão cerebral com diminuição no índice de resistência nas pacientes com pré-eclampsia, quando comparadas com as normotensas.

2.3 A predição da pré-eclampsia

A partir desse breve resumo do panorama fisiopatológico e sua relação com os eventos clínicos, todo obstetra deve lidar com a ansiedade de conhecer métodos preditivos do aparecimento da pré-eclampsia. A história da Obstetrícia é repleta

de tentativas de predição da pré-eclampsia e, de forma simbólica, já em 1964, Zuspan e Ward publicaram em seu artigo um parecer emblemático desse ponto de vista:

Para prevenção da pré-eclampsia a mulher já foi sangrada, purgada, submetida a lavagens, hidratada, puncionada, sedada, tranqüilizada, anestesiada, paralisada, tornada hipotensa, submetida a diuréticos, mastectomizada, induzida à cesariana e negligenciada (ZUSPAN; WARD, 1964).

A angústia com o quadro era tanta que justificava essas condutas prosaicas e desprovidas de qualquer significado fisiopatológico. O que se necessita há muito tempo é de um efetivo teste de predição. Esse teste, além de seu compromisso com a eficiência, deve seguir questões básicas como: custo, inocuidade, precocidade, sensibilidade e reprodutibilidade. Aquele que preencher estes cinco tópicos será o teste ideal. Alguns testes são caracterizados por medidas invasivas incompatíveis com a ética na pesquisa, perdendo definitivamente sua aplicabilidade. Precisa-se de um teste com aplicação universal, que respeite a mulher e que possa ser reproduzido no pré-natal de qualquer país e classe social (DULEY, 1992; VISSER; WALLENBURG, 1999).

Entendendo que a prevenção primária é de difícil aplicação, mesmo que nos dias atuais seja possível um raciocínio imunogenético, a verdadeira causa da pré-eclampsia continua desconhecida. Cabe aos pesquisadores lançar mão de tentativas de prevenção secundária, ampliando as hipóteses no campo do diagnóstico precoce. Neste ponto, ganham importância os testes preditivos que na literatura obstétrica estão listados em mais de uma centena (DULEY, 1992).

Didaticamente, esses testes são alocados nos grupos de testes clínicos, bioquímicos e biofísicos (CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2004; VISSER; WALLENBURG, 1999). No primeiro grupo encontram-se a simples análise da pressão arterial média (CONDE-AGUDELO *et al.*, 1993; MOUTQUIN, *et al.*, 1985) e outros testes pressóricos, como o isométrico, pressor ao frio, de Gant e a monitorização contínua da pressão arterial que, apesar de mostrar ótimos resultados de sensibilidade e especificidade (BENEDETTO *et al.*, 1998), perde aplicabilidade pela impossibilidade de seu uso rotineiro.

O segundo grupo contempla uma infindável lista de marcadores bioquímicos que se sucederam no correr dos tempos. Tudo começou com a vasopressina nos trabalhos pioneiros de Dieckmann e Michel (1937 *apud* VISSER; WALLENBURG, 1999), que desencadearam as pesquisas com adrenalina (ZUSPAN; NELSON; AHLQUIST, 1964), noradrenalina (TALLEDO; CHESLEY; ZUSPAN, 1968) e angiotensina II (TALLEDO, 1966). Essa era a época dos vasopressores que, apesar de demonstrar bons resultados, necessitavam de medidas invasivas, pois necessário se fazia a injeção desses vasoconstritores em gestantes normais.

Um simples e rotineiro exame foi estudado por Murphy *et al.* (1986): a aferição do hematócrito. A justificativa para essa abordagem foi a detecção da hemoconcentração, tornando os valores do hematócrito mais elevados quando se instala a pré-eclampsia. Esses autores relataram correlação positiva com o agravamento da síndrome hipertensiva e não uma acurácia preditiva.

Com baixo poder de predição da pré-eclampsia, foram citados o ácido úrico (CONDE-AGUDELO; LEDE; BELIZAN, 1994), as plaquetas (AHMED; IDDEKINGE, 1993), o cálcio intracelular da plaqueta (KYLE *et al.*, 1995) e a fibronectina (TAYLOR *et al.*, 1991), entre outros.

O que há de concreto são os fatores de risco relacionados com uma chance maior de desenvolvimento da pré-eclampsia: extremos da vida reprodutiva; gestações gemelares; mola hidatiforme; triploidias; primigestação; pré-eclampsia em gestação anterior; doença renal crônica; hipertensão crônica; obesidade; troca de parceiro; diabete *mellitus* e trombofilias (VISSER; WALLENBURG, 1999; SMITH; BAKER, 2005). Esses fatores de risco são úteis na prática clínica, mas não demonstram efetividade para utilização como métodos preditivos (DULEY, 1992). Uma exceção pode ser feita diante de paciente com história prévia de pré-eclampsia, posto que, em 1986, Sibai, El-Nazer e Gonzalez-Ruiz descreveram recorrência de 65% em uma segunda gestação.

Na atualidade, quando se abordam dosagens no sangue materno, a literatura cita a alfa-feto proteína, o estriol e a inibina A como fatores que apresentam níveis séricos aumentados na vigência da pré-eclampsia, embora com baixo valor de predição. Neste tópico, parecem promissores a fração beta da gonadotrofina coriônica, a trobomodulina, a endotelina, o inibidor da atividade do plasminogênio, o fator de crescimento placentário e a leptina (SMITH; BAKER, 2005).

As dosagens da fração beta do hormônio gonadotrofina coriônica (HGC) e da alfa-feto-proteína merecem atenção especial. Desde a adoção do teste tríplice para

rastreamento das aneuploidias e defeitos do tubo neural no primeiro trimestre, criou-se um banco de dados com esses resultados e a associação com o aparecimento da pré-eclampsia pôde ser feita com o evoluer das gestações. O aumento desses dois parâmetros correlacionou-se significativamente com a predição da enfermidade (BRAZEROLGROVER; DONNENFELD, 1994; VALLIANT *et al.*, 1996).

Cabe atenção especial aos estudos da relação urinária calicreína/ creatinina. A calicreína desempenha importante papel na regulação da pressão arterial na estimulação de cininas vasodilatadoras e da prostaciclina. As pesquisas demonstraram que há diminuição da atividade da calicreína nas gestantes que irão desenvolver a pré-eclampsia (VISSER; WALLENBURG, 1999). Millar *et al.* (1996) calcularam a relação calicreína/ creatinina entre 16 e 20 semanas de gestação e constataram sensibilidade de 83% e especificidade de 99% para o aparecimento de pré-eclampsia. Kyle *et al.* (1997) reproduziram o estudo com 28 semanas de gestação e obtiveram sensibilidade de 80% e especificidade de 71%. Como se trata de exame barato, simples e de fácil reprodutibilidade, fica assinalada sua possibilidade futura.

Mais recentemente, fatores angiogênicos, como os de crescimento endotelial vascular (VEGF), o de crescimento placentário (PIGF) e o receptor-1 do VEGF, passaram a ser detectados anormalmente na pré-eclampsia. Esse achado sugere uma medida preventiva bem precoce ao relacionar-se o aparecimento da pré-eclampsia clínica com baixos níveis na concentração do soro dessas mulheres

nos dois primeiros fatores e com elevação na concentração do terceiro fator (LINDHEIMER; UMANS, 2006; MASUYAMA *et al.*, 2006).

Levine *et al.* (2005), em outro estudo, além das descobertas dos fatores de crescimento placentário e vascular endotelial no soro materno, observaram que a diminuição do PIGF urinário na metade da gestação é forte indicativo precoce do desenvolvimento de pré-eclampsia.

Há marcantes indícios científicos de que o século XXI inaugura os estudos na área da genética médica, na busca por marcadores genéticos a partir das placentas de gravidezes complicadas por pré-eclampsia, crescimento restrito, trombofilia e disfunção endotelial. A fim de comparar a expressão genética padrão entre amostras de placentas de gravidezes de pré-eclampsia com as de incisura bilateral nas artérias uterinas sem pré-eclampsia e nas de normotensas utilizando-se a hibridização *in situ* e a reação em cadeia da polimerase (PCR), foram confirmadas diferenças significativas em 366 genes. Em três genes de interesse, o ácido fosfatase 5 esteve muito expresso nas amostras da pré-eclampsia; a calmodulina 2 e o oncogen homólogo A da reticuloendoteliose viral v-rel (RELA) estiveram pouco regulados na pré-eclampsia e nas placentas com incisura nas artérias uterinas. Isto poderia representar uma tentativa das placentas de compensar a elevação do cálcio intracelular, possivelmente causado por hipóxia ou apoptose nessas doenças (HANSSON *et al.*, 2006).

A pré-eclampsia modifica a expressão dos genes placentários, incluindo vários inibidores de protease (SERPINAS). Quando comparadas amostras de placentas

de gestantes com pré-eclampsia com as de normotensas, por meio de análise quantitativa de *reverse transcriptional–polimerase chain reaction* (RT-PCR), verificam-se diferenças significativas nas presenças de SERPINA 3; A5; A8; B2; B5 e B7. Essas são as primeiras observações de alteração epigenética específica nas doenças placentárias humanas, podendo ser potentes marcadores para o diagnóstico precoce da pré-eclampsia (CHELBI *et al*, 2007).

Recentes estudos sugerem que o estresse oxidativo é um componente da pré-eclampsia, sendo importante fator na diminuição da perfusão placentária e da função endotelial materna. Referenciam, ainda, que os níveis circulantes de endotelina-1 estão elevados na pré-eclampsia após o cultivo de células primárias do citotrofoblasto e da placenta humana em meio à concentração elevada da endotelina-1 por até 24 horas, a fim de testar seus efeitos. Posteriormente, esses níveis foram quantificados pelo RT-PCR, o ET-1mRNA (ácido ribonucléico mensageiro) e seus receptores mRNAs tipo A e B, assim como os marcadores do estresse oxidativo: malondialdeído (MDA), glutathione (GSH), glutathione dissulfido (GSSG) e ácido ascórbico (AA). Concluiu-se que houve inibição da proliferação celular e da vitalidade e um balanço positivo a favor das reações oxidativas placentárias, indicando que a endotelina-1 pode ser uma das chaves entre a desordem placentária primária e a disfunção endotelial sistêmica (FIORE *et al*, 2005).

Alterações no sistema da endotelina-1 (ET-1) são consideradas desencadeadoras da vasoconstrição observada na pré-eclampsia, assim como estão associadas a outras condições caracterizadas por vasoespasmo. Lisi *et al*. (2007) investigaram

a possível associação do polimorfismo do -231 G>A no gen receptor da endotelina-1 tipo A - *endothelin-1 type A receptor gene* (EDNRA), já previamente demonstrada nessas doenças entre mulheres com pré-eclampsia e normotensas. A frequência dos alelos e a distribuição dos genótipos, quando acessados pela *polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP), não mostraram qualquer associação entre aquele polimorfismo e a pré-eclampsia, assim como com quaisquer das suas manifestações clínicas. Assim, fica excluída sua suscetibilidade para a síndrome hipertensiva.

Muito embora os níveis plasmáticos maternos de mRNA fetal e ácido desoxirribonucléico (DNA) fetal estejam significativamente elevados na pré-eclampsia, a proporção entre eles não está alterada acentuadamente quando comparado o soro materno em mulheres com pré-eclampsia e normotensas, ao serem quantificados pelo PCR e RT-PCR (ZHUNG *et al.*, 2006).

A abordagem biofísica tem na persistência da incisura ao ecodoppler da artéria uterina o representante mais importante a ser investigado (SMITH; BAKER, 2005; VISSER; WALLENBURG, 1999). Um amplo estudo multicêntrico que envolveu cerca de 7.800 gestantes empregou exame realizado entre 22 e 24 semanas de gestação e concluiu que a razão de chance de uma mulher com doppler alterado na artéria uterina desenvolver pré-eclampsia era seis vezes maior (PAPAGEORGHIOU; YU; NICOLAIDES, 2004).

Anteriormente, Martin *et al.* (2001) já haviam demonstrado probabilidade cinco vezes maior em prever a pré-eclampsia pelo doppler quando esse método era empregado entre a 11^a e a 14^a semanas de gestação.

Apesar dos numerosos testes propostos para a predição ou detecção precoce da pré-eclampsia, seus resultados, fossem eles de natureza clínica, biofísica ou bioquímica, têm sido inconsistentes e contraditórios (CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2004). Nesse momento aparece a valorização do doppler da artéria oftálmica como exame de possível valor preditivo.

2.4 O doppler da artéria oftálmica

As alterações oculares há mais de um século são estudadas nas mais diferentes investigações relacionadas com as doenças hipertensivas, inclusive valorizando o seu possível valor de predição da pré-eclampsia. Um dos primeiros a investigar a possível correlação entre a doença arterial sistêmica e as alterações vasculares retinianas foi Gunn, em 1896. Keith, Wagner e Barker (1939) sugeriram classificação para os pacientes hipertensos baseada nas alterações fundoscópicas e nos níveis pressóricos dos mesmos (*apud* FUCHS *et al.*, 1993).

Posteriormente, estudos de diversos autores nas décadas de 50 e 60 do século passado demonstraram pouca associação entre os níveis pressóricos e as alterações fundoscópicas. Uma pesquisa desenvolvida no Hospital das Clínicas de Porto Alegre e publicada em 1993 concluiu que as alterações fundoscópicas

observadas associaram-se à gravidade e ao tempo da doença hipertensiva (*apud* FUCHS *et al.*, 1993)

Várias foram as avaliações, a partir da década de 80, da circulação intracraniana em gestantes normotensas e com doenças hipertensivas, destacando-se o método não invasivo obtido pela dopplerfluxometria, pelo qual é possível avaliar, quantitativa e morfológicamente, o fluxo das suas diferentes artérias e veias (DINIZ, 2005).

O trabalho primordial que associa os índices dopplerfluxométricos na gestação humana foi publicado em 1992 (HATA *et al.*, 1992).

As semelhanças embriológicas, anatômicas e funcionais entre os vasos intracranianos de pequeno calibre e as artérias orbitais permitem a utilização desse método propedêutico (DINIZ, 2005).

O fluxo sanguíneo total nos vasos de cada órbita ocular é de aproximadamente 1 ml/min, representando 3% da perfusão cerebral (HARRIS; MARTIN, 1999).

Na tentativa de relacionar esse comportamento vascular com o aparecimento de uma síndrome hipertensiva na gestação, Jaffe e Schatz (1987) afirmaram que a pré-eclampsia pode deflagrar, no sistema visual: alterações conjuntivais, retinianas, dos vasos retinianos, da coróide e do córtex visual, podendo estar presentes entre 30 e 100% das mulheres portadoras dessa síndrome.

A redução na proporção entre arteríolas e veias, assim como o número de constrições focais, são as alterações estatisticamente mais significativas na forma grave da pré-eclampsia (JAFFE; SCHATZ, 1987).

Estudos controlados dos afilamentos arteriolares na pré-eclampsia determinaram que sua freqüência é significativa apenas na forma grave. Outrossim, é considerado o sinal fundoscópico mais freqüente e precoce nessa desordem hipertensiva (BARBOSA, 2004).

A artéria oftálmica, juntamente com as artérias cerebral anterior e cerebral média, são os ramos terminais da porção petrosa da artéria carótida interna (FIG. 1). Deve-se à primeira a irrigação da órbita e do globo ocular; à segunda a irrigação da maior parte da face interna do hemisfério cerebral; e à terceira a irrigação da quase totalidade da face externa do hemisfério cerebral, sendo esta o maior ramo da artéria carótida interna (GRAY; GOSS, 1977).

Após ramificar-se à direita da artéria carótida interna, a artéria oftálmica cruza o nervo óptico medialmente, seguindo-o paralelamente no sentido anterior até o término da órbita ocular, fornecendo ramos nutridores da órbita ocular ao longo do seu trajeto: ramos lacrimal, supra-orbital, etmoidal posterior, etmoidal anterior, palpebral medial, supratrocLEAR e nasal dorsal; ramos para o globo ocular: artéria central da retina, ciliar posterior curto, ciliar posterior longo, ciliar anterior e muscular, de acordo com as FIG. 2 e 3 (GRAY; GOSS, 1977).

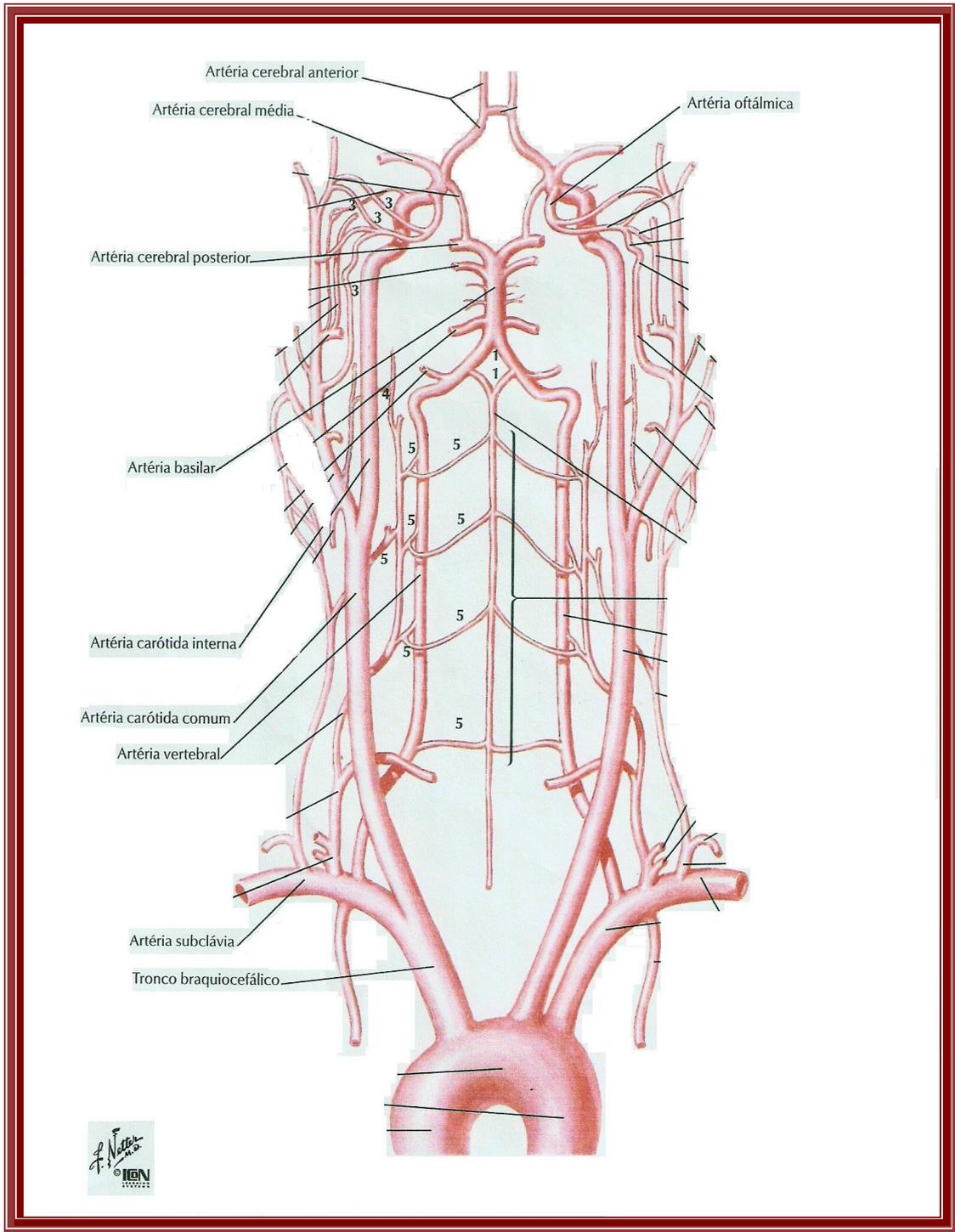


FIGURA 1 – Circulação do sistema nervoso central e origem da artéria oftálmica na carótida interna (NETTER, 2004).

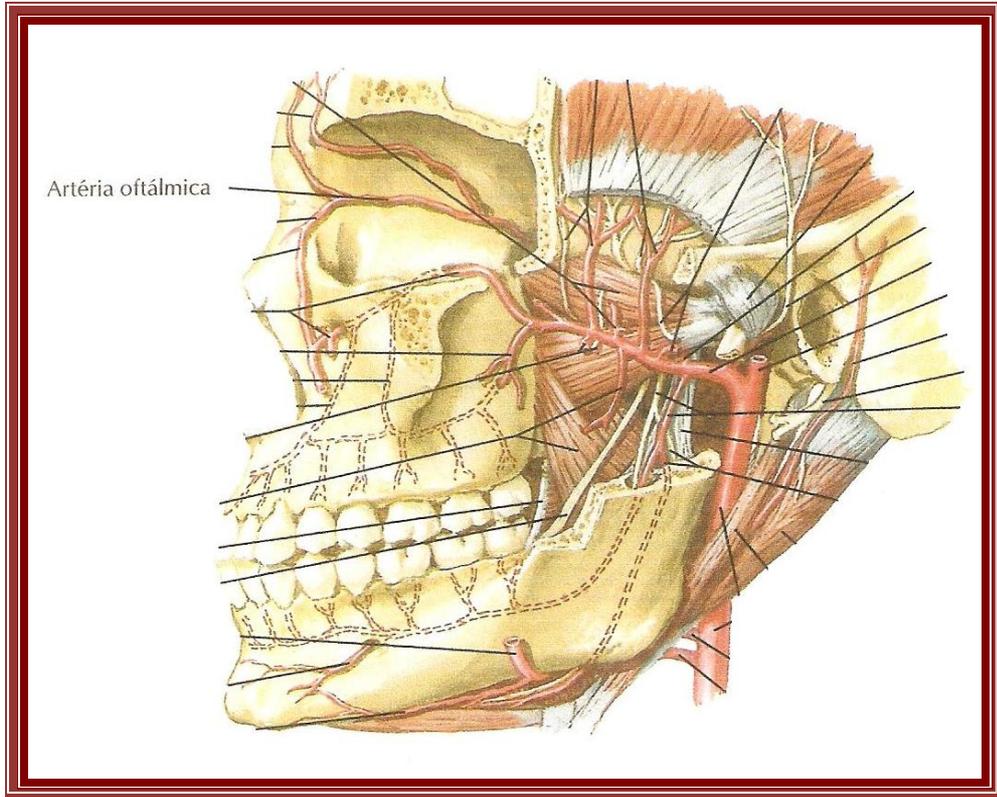


FIGURA 2 – Trajeto terminal da artéria oftálmica na órbita ocular
(NETTER, 2004).

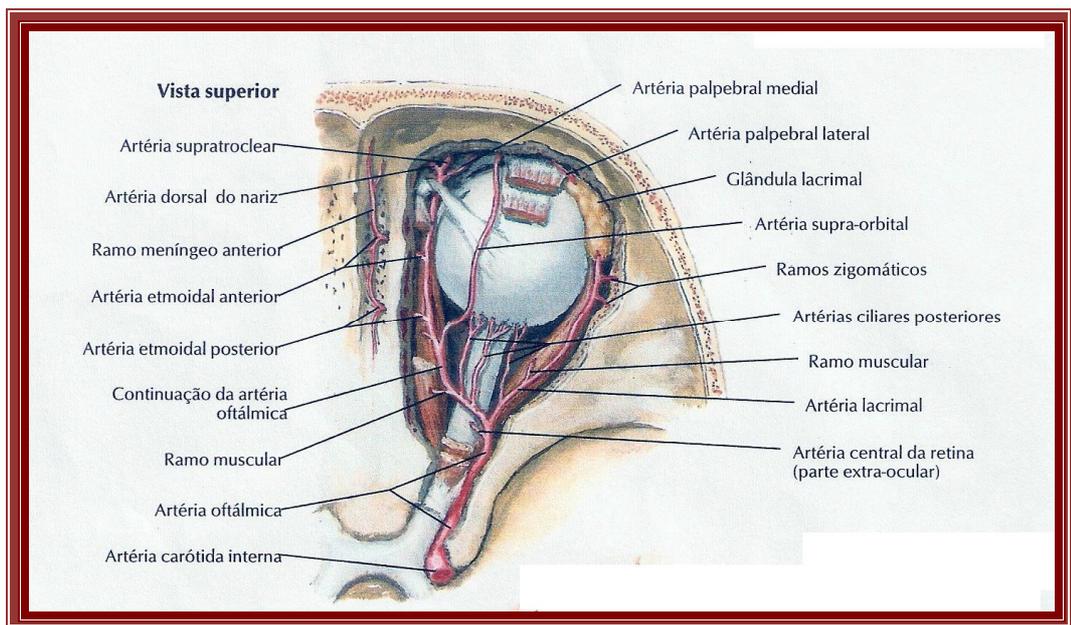


FIGURA 3 – Ramos da artéria oftálmica para a órbita e o globo ocular
(NETTER, 2004).

Um dos eixos secundários que liga os sistemas carotídeos externo com o interno para manter o aporte sangüíneo no sistema nervoso central é seqüenciado pelas artérias: carótida externa, temporal superficial, supra-orbital, oftálmica e carótida interna (DINIZ *et al.*, 2004). Baseada nesse princípio, a literatura nacional e internacional vem valorizando a pesquisa da hiperperfusão ocular nas gestantes com pré-eclampsia, o contrário do esperado, pela existência do vasoespasma generalizado.

Segundo Parer (1989), ocorre liberação de noradrenalina nos órgãos afetados por hipóxia, resultando em vasoconstrição e restringindo, assim, o fluxo sangüíneo para esses órgãos. Por este mecanismo, outros órgãos, como as supra-renais, o cérebro e o coração, permanecem preservados (LEITE, 1991).

Em qualquer avaliação hemodinâmica, o objetivo primordial é a determinação da ocorrência de uma adequada perfusão aos órgãos. Os principais critérios para se proceder a essa análise por meio da dopplerfluxometria são: a medida do fluxo volumétrico – análise quantitativa; e a análise da morfologia da onda do vaso insonado – análise qualitativa (LEITE, 1991).

No intuito de manter fluxo sangüíneo suficiente para o cérebro nos pacientes com baixa pressão de perfusão, decorrente da oclusão ou estenose na artéria carótida interna, é de importância primária o desenvolvimento de potenciais atalhos de fluxo colateral nos territórios hipoperfundidos, gerando, assim, proteção ao hemisfério contra eventos isquêmicos. Deste modo, a obtenção de informações acerca desses atalhos é do mais alto interesse clínico (KERTY, 1996).

Embora a dopplerfluxometria e a angiografia ofereçam informações insuficientes sobre a extensão do seu fluxo colateral, os estudos de Kerty (1996) demonstraram que a artéria oftálmica pode ser um “importante atalho colateral” nos pacientes com estenose ou oclusão da artéria carótida interna, contribuindo como reserva de perfusão cerebral.

Mackenzie *et al.* (1995), além de estabelecer os valores de normalidade para os indicadores dopplerfluxométricos em gestantes normais, também concluíram que o índice de resistência e a relação sístole/diástole da artéria oftálmica tendem a decrescer na medida em que aumenta a idade gestacional.

Comparando o índice de pulsatilidade da artéria oftálmica entre gestantes normotensas e com pré-eclampsia, com ou sem fotofobia, Ohno *et al.* (1999) verificaram que as pacientes com a manifestação hipertensiva, principalmente aquelas com fotofobia, têm vasodilatação arterial orbital ou hiperperfusão.

Hedges (2002) afirmou que ao utilizar a dopplerfluxometria na avaliação do fluxo sangüíneo dos vasos orbitais, os coeficientes de variabilidade interobservadores foram de 40% e os intraobservadores de quase 30%. Essa variabilidade em relação à artéria oftálmica o autor atribuiu ao seu pequeno tamanho, seu curso arterial tortuoso, seus vários ramos terminais e às variações individuais no tamanho do vaso.

3 OBJETIVO

Verificar pela dopplerfluxometria , o valor clínico do índice de resistência da artéria oftálmica na predição da pré-eclâmpsia, usando o índice de 0,74 como nível discriminatório.

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Foi realizado estudo de coorte, prospectivo, longitudinal, com o método dopplerfluxométrico, para avaliação da capacidade preditiva do índice de resistência da artéria oftálmica materna na pré-eclampsia, usando como ponto de corte referencial o valor de 0,74. Esse valor está fundamentado nos estudos de Barbosa, Oliveira e Cabral (2000) e Barbosa (2004).

O trabalho foi desenvolvido na Maternidade do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), sob a supervisão direta do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais (Setor de Medicina Fetal).

O período de aferição do índice de resistência foi de março de 2005 a junho de 2006, sendo as pacientes inseridas neste estudo até a 26ª semana de gestação e acompanhadas no ambulatório de pré-natal do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle até a resolução do parto.

4.2 Pacientes

Foram incluídas 113 pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A), o qual, junto com o projeto de pesquisa, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

(ANEXO A) e referendado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Com as perdas, a amostra foi constituída de 61 pacientes, com predominância da raça branca (50,84 %) e com média de idade de 22,05 anos (GRÁF. 1; TAB. 1)

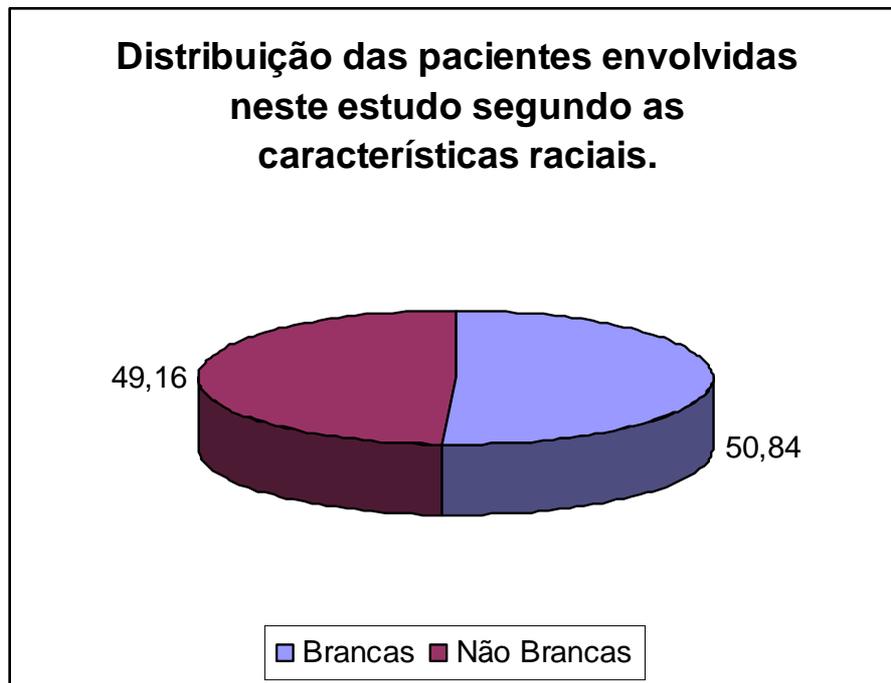


GRÁFICO 1 – Distribuição das pacientes segundo as características raciais.

TABELA 1

Distribuição das pacientes segundo a idade materna no momento do parto

| | < 18 | ≥ 18 - < 35 | ≥ 35 | Média | Mediana |
|----------------------|-----------|-------------|----------|--------------|-----------|
| IDADE MATERNA | | | | | |
| (anos) | 14 | 43 | 2 | 22,05 | 21 |

A população fonte originou-se de gestantes matriculadas no ambulatório de pré-natal, com a primeira consulta antes da 20ª semana de gestação. A idade

gestacional foi comprovada pela data correta da última menstruação e confirmada pela ultra-sonografia realizada nas primeiras 12 semanas de gravidez.

4.2.1 Critérios de inclusão

Todos os casos incluídos foram primigestas normotensas, de qualquer idade, raça ou nível socioeconômico com idade gestacional igual ou inferior a 26 semanas de gestação, acompanhadas no ambulatório de pré-natal do Hospital Universitário Gaffrè e Guinle até o parto.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Fazer uso de qualquer medicação que interferisse na pressão arterial, incluindo a utilização de substâncias de uso social, como o tabaco.
- Apresentar qualquer doença intercorrente que pudesse cursar com aumento da pressão arterial – nefropatias, endocrinopatias, passado de hipertensão arterial de qualquer etiologia e colagenoses.

4.3 Métodos

A assistência no pré-natal seguiu a rotina dos exames clínicos e laboratoriais protocolares da Disciplina de Obstetrícia da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO descritos por Vasconcellos (2004).

O pesquisador principal realizou o exame dopplerfluxométrico da artéria oftálmica em todas as pacientes incluídas no estudo, antes da 26ª semanas de gestação, obedecendo à técnica descrita a seguir (ORGE, 2002).

Após pequena quantidade de gel aplicada sobre as pálpebras do olho esquerdo, com a paciente em decúbito dorsal e com a cabeça propositalmente fletida a 45°, deslizava-se suavemente o transdutor linear de 7,5MHZ no sentido medial até a identificação rigorosa da artéria oftálmica, ao visualizar sua curva espectral de características morfológicas indubitáveis.

A angulação da cabeça em 45° de flexão, muito provavelmente, facilitou a formação de ângulo zero entre o feixe ultra-sônico emitido e o eixo longitudinal da artéria oftálmica. Esta variável é necessária e muito importante, pois quanto maior o ângulo de incidência do feixe acústico em relação ao do vaso a ser insonado, menor o registro da velocidade de fluxo em relação à velocidade real (BARBOSA, 2004).

Dois foram os critérios de certeza para a identificação da artéria oftálmica: primeiramente, o estudo do seu trajeto feito a partir do ápice da órbita ocular, observando-se seu cruzamento no nervo óptico (FIG. 4); em seguida, o reconhecimento da curva espectral da artéria oftálmica (FIG. 5).

A aferição do índice de resistência se deu no segmento ântero-medial da artéria, entre o nervo óptico e a estrutura nasal.



FIGURA 4 – Segmento ântero-medial da artéria oftálmica adequado para melhor insonação (SALTO Net *al.*, 1998).

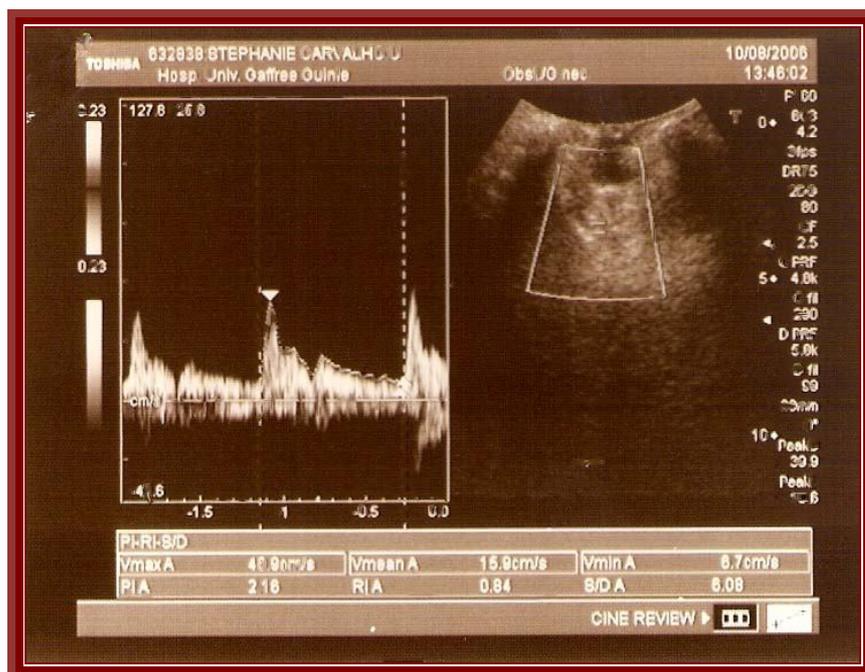


FIGURA 5 – Morfologia da curva espectral do ecodoppler da artéria oftálmica. (Caso da dissertação).

Com essa metodologia de análise de fluxo da artéria oftálmica foi aferido o índice de resistência (IR) da artéria em tela e dois grupos de resultados foram criados segundo o nível discriminatório de 0,74:

- :Grupo A – pacientes com $IR > 0,74$;
- Grupo B – pacientes com $IR \leq 0,74$.

A FIG. 6 apresenta um sonograma do grupo A, mostrando hipoperfusão mais acentuada que a mostrada na FIG. 7, que se relaciona com paciente do grupo B.

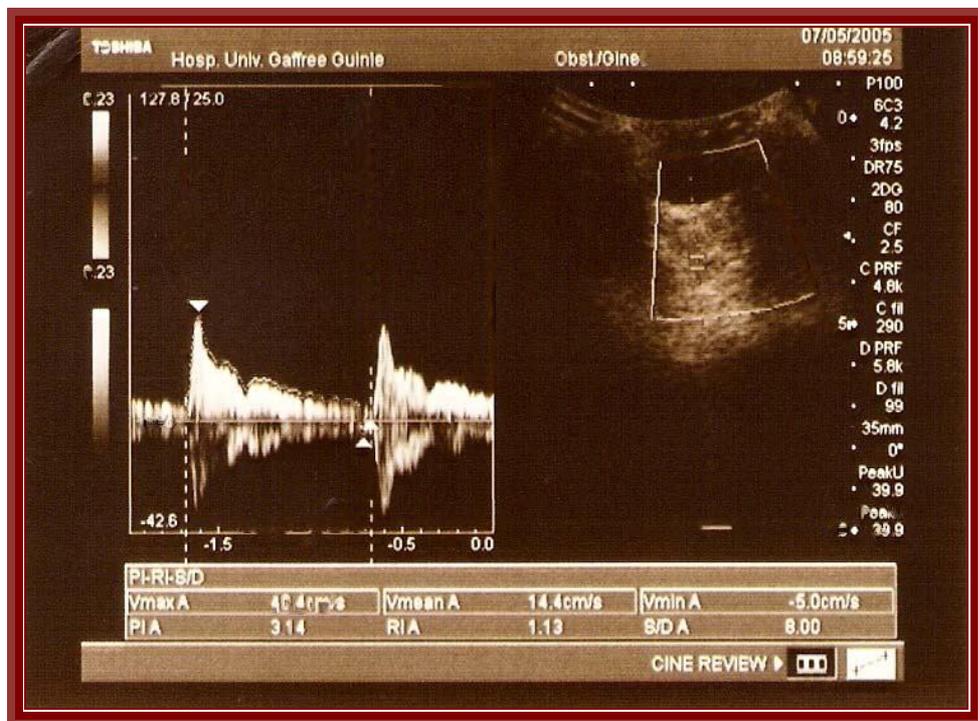


FIGURA 6 - Sonograma de um dos casos da dissertação com índice de resistência acima de 0,74 (grupo A).

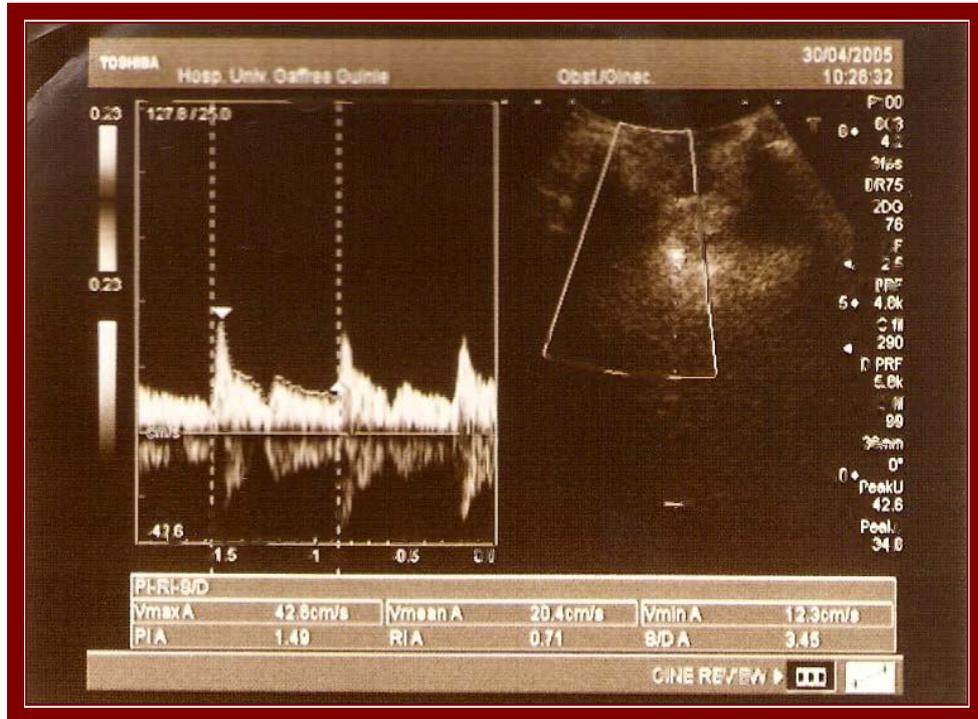


FIGURA 7 – Sonograma de um dos casos da dissertação com índice de resistência inferior a 0,74 (grupo B).

Para essa finalidade foi utilizado aparelho de ultra-sonografia da marca Toshiba, modelo SSA-550 A Nemio, com recurso de doppler colorido, instalado na Maternidade do Hospital Universitário Gaffree e Guinle.

O resultado desse exame foi documentado, identificado e arquivado até o final do estudo. Somente o observador principal teve conhecimento dos valores do índice de resistência.

As pacientes foram acompanhadas durante a assistência pré-natal pela equipe da Maternidade até o momento de seu parto, quando foi diagnosticada a presença ou não da pré-eclâmpsia, segundo o protocolo da disciplina de Obstetrícia da UNIRIO (VASCONCELLOS, 2004):

As pré-eclampsias foram consideradas leves nas pacientes que apresentaram:

- Hipertensão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg e inferior a 160/110 mmHg, em duas aferições intervaladas em quatro horas, em repouso. A pressão sistólica era aferida pelo primeiro ruído de Korotkoff e a diastólica pelo quinto ruído;
- Proteinúria entre 300 mg e 2 g/ 24 horas;
- Desaparecimento da hipertensão após o final do puerpério.

Como pré-eclampsia grave foram consideradas as pacientes que apresentaram alguns dos seguintes parâmetros:

- Hipertensão arterial acima de 160/110 mmHg em duas aferições intervaladas em quatro horas, em repouso;
- Proteinúria superior a 2 g/ 24 horas;
- Creatinina sérica > 1,2 mg%;
- Icterícia acompanhada de elevação de desidrogenase láctica, alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase;
- Ácido úrico acima de 6 mg%;
- Plaquetometria abaixo de 100 000 mm³;
- Oligúria de 400 ml/24 horas;
- Distúrbios de consciência e/ou visuais;
- Dor epigástrica ou no hipocôndrio direito;
- Edema pulmonar;
- Anemia microangiopática com presença de esquizócitos no sangue periférico.

Após essa avaliação diagnóstica, os pesquisadores ficaram diante de dois grupos de pacientes:

- GRUPO 1 – pacientes sem diagnóstico de pré-eclampsia;
- GRUPO 2 – pacientes com diagnóstico de pré-eclampsia leve ou grave.

Os resultados dos exames da artéria oftálmica foram revelados e, ao serem comparados com os grupos relacionados com a presença de pré-eclampsia, foi construída uma tabela de contingência, aplicando-se o teste do Qui-quadrado para avaliar significância estatística. Na possibilidade dessa significância, o passo seguinte era calcular o risco relativo e o desempenho do teste por meio da sensibilidade, especificidade e do seu valor preditivo negativo e positivo. Como significância estatística foi aceito um valor de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Após a comparação dos resultados entre os dois observadores, concluiu-se pela presença de pré-eclampsia em 11 pacientes (grupo 2), enquanto as que chegaram ao final da gestação, sem apresentar a síndrome hipertensiva, somaram 50 pacientes (grupo 1).

Do grupo 1, oito pacientes terminaram a gravidez antes da 38^a semana, por intercorrências obstétricas. No grupo 2, quatro pacientes tiveram indicação de interromper a gestação antes da 38^a semana: uma por apresentar descolamento prematuro da placenta com decesso fetal e as demais por agravamento significativo da pré-eclampsia na 34^a e na 36^a semanas da gestação, respectivamente.

Os resultados também demonstraram que 15 pacientes apresentaram o índice de resistência igual ou inferior a 0,74 (grupo B), enquanto que em 46 houve definição pelo observador do índice acima de 0,74 (grupo A).

Quando correlacionados os quatro grupos de pacientes entre si, a partir do teste do Qui-quadrado, não se obteve significância estatística na análise (TAB. 2).

TABELA 2

Análise comparativa entre pacientes que cursaram com ou sem pré-eclampsia e os resultados do índice de resistência da insonação da artéria oftálmica antes de 26 semanas de gestação

| | Presença de pré-eclampsia Grupo 2 (n = 11) | Ausência de pré-eclampsia Grupo 1 (n = 50) |
|---------------------|--|--|
| IR ≤ 0.74 | | |
| (Grupo B) | 4 | 11 |
| (n = 15) | | |
| IR > 0.74 | | |
| (Grupo A) | 7 | 39 |
| (n = 46) | | |

Qui-quadrado = 0.99 p = 0.32 NS = não significativo Risco relativo (RR) = 1,75 (0,59–5,17)

Indicadores Globais de Concordância (APÊNDICE C)

| | |
|---------------------------------|------------|
| Sensibilidade | 36% |
| Especificidade | 78% |
| Valor Preditivo Positivo | 27% |
| Valor Preditivo Negativo | 15% |

6 COMENTÁRIOS

Este trabalho avaliou 113 primigestas que obedeceram aos critérios de inclusão. Infelizmente, por questões de limitação de leitos imposta pela reforma estrutural por que passou a Maternidade do Hospital Universitário Gaffrèe e Guinle, 52 dessas mulheres não puderam ser internadas no nosso serviço ao término da gestação, sendo absorvidas por outras unidades de saúde da nossa cidade. Com a possibilidade de o diagnóstico da pré-eclampsia ser de difícil padronização, elas foram excluídas da pesquisa.

Os esforços mais precoces em desenvolver testes preditivos foram focalizados na detecção de manifestações precoces da doença, como a hipertensão, a proteinúria, o ganho excessivo de peso e o aumento da resistência vascular. Com o avanço dos conhecimentos fisiopatológicos, os pesquisadores constataam a placentação deficiente com conseqüente perfusão diminuída. Vários foram os marcadores bioquímicos que sugeriram disfunção endotelial e a ativação dos fatores de coagulação (CONDE–AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2004).

O passar do tempo mostrou elevado número de estudos com possíveis testes preditivos, mas a maioria absoluta não demonstrou valor preditivo aceitável, não permitindo a sua aplicação na clínica obstétrica. Além disso, os autores que propuseram esses testes falharam em adequar sua metodologia a possíveis revisões sistemáticas bem conduzidas (DEKKER; SIBAI, 1991; VISSER; WALLENBURG, 1999).

Conde-Agudelo, Villar e Lindheimer (2004) procederam a uma revisão sistemática utilizando artigos que acompanharam cerca de 210.000 gestantes. A metodologia de análise adotou as curvas ROC (*receiver operating characteristics*). Os autores concluíram que apenas os anticorpos anticardiolipina, a permanência da incisura bilateral na insonação das artérias uterinas pela dopplerfluxometria e a caliceína urinária foram capazes de prever o aparecimento da pré-eclampsia em pacientes normotensas no início da gestação.

A velocimetria doppler vem aprimorando sua tecnologia e atualmente permite o acesso aos vasos cranianos de forma não invasiva, com baixo custo e reprodução fiel do fluxo arterial a partir de indicadores rotineiros do exame (DINIZ *et al.*, 2004).

Com a finalidade de ilustrar a intenção de pesquisadores em utilizar as artérias retrobulbares como foco da metodologia doppler, Toker *et al.* (2003) concluíram, ao comparar mulheres nos períodos pré e pós-menopausa (sem reposição hormonal), que o índice de resistência nessas artérias foi nítido em mostrar hiperperfusão na vigência de níveis elevados de estrogênio. Considerando que a gestação cursa com níveis elevados desses esteróides, uma ilação pode ser demonstrada: o doppler das artérias orbitais torna-se método útil na propedêutica obstétrica.

A opção da realização do exame da artéria oftálmica antes da 26ª semana de gestação prende-se a dois fatores relatados na literatura. Takata, Nakatsuka e Kudo (2002) e Visser e Wallenburg (1999) afirmam que a partir de cinco semanas

de gestação é detectada diminuição da resistência periférica relacionada com a vasodilatação própria da gravidez. Esse conceito tem sido especulado na tentativa de utilização da onda de fluxo na artéria uterina no primeiro trimestre. O segundo fator é a ausência da segunda onda de invasão trofoblástica nas arteríolas espiraladas em torno de 16 semanas, amplamente conhecido na literatura obstétrica (DULEY, 2003; PAPAGEORGHIU; YU; NICOLAIDES, 2004; VISSER; WALLENBURG, 1999).

O estudo de Diniz (2005) demonstrou não haver diferença na análise comparativa dos índices dopplerfluxométricos entre os dois olhos. Com esta evidência, a opção de padronizar o exame no olho esquerdo esteve relacionada com a facilidade de manuseio da sonda, já que a abordagem ao paciente se faz tecnicamente pelo lado direito, além de garantir menor ângulo de insonação da artéria oftálmica.

Belfort *et al.* (1999) examinaram as artérias central da retina e oftálmica de pacientes com pré-eclampsia e verificaram diferenças em relação a gestantes normotensas. Entretanto, na artéria cerebral média não registraram aumento do índice de resistência ao doppler. As médias dos índices de resistência foram, respectivamente: artéria oftálmica = 0,54; artéria central da retina = 0,65; e artéria cerebral média = 0,25. Quando comparadas com pacientes normotensas, encontraram diferença significativa nas artérias oculares, mas não na artéria cerebral média.

Barbosa, Oliveira e Cabral (2000), no setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, relacionaram a pré-eclampsia com índices de resistência no doppler inferiores a 0,74. Nas gestantes portadoras de hipertensão crônica, verificaram que esses índices tinham valores superiores a 0,74. Esses resultados foram semelhantes quando se insonou a artéria central da retina e a artéria oftálmica. Esse limite possibilitou concluir pelos estados de hiperperfusão e de hipoperfusão para as gestantes com pré-eclampsia e doença hipertensiva crônica, respectivamente. Outros autores têm valorizado o emprego da dopplerfluxometria ocular com o propósito de diagnóstico diferencial da pré-eclampsia (ROQUETTE, 2002).

Com esse índice discriminatório para o doppler da artéria oftálmica bem definido na linha de pesquisa da UFMG (IR = 0,74), o presente trabalho procurou o valor preditivo do exame, fato que Barbosa, Oliveira e Cabral (2000) não haviam abordado. Esta revisão da literatura não encontrou referência que teve como objetivo central a avaliação do índice de resistência na predição da pré-eclampsia..

Em consonância com os presentes resultados, estudo comparando os índices de pulsatilidade e de resistência entre gestantes normotensas e com pré-eclampsia leve foi desenvolvido por Ayaz *et al.* (2002). Ambos os índices tiveram valores significativamente mais baixos na artéria oftálmica das gestantes com pré-eclampsia leve quando comparados com os das gestantes normotensas. Num baixo número de pacientes que evoluíram para pré-eclampsia grave, ambos os

índices aumentaram, sustentando-se a hipótese da presença precoce da vasodilatação e do vasoespasmio tardio na etiologia dessa síndrome.

Achados semelhantes foram descritos por Hata *et al.* (1995) ao associar diminuição da resistência da artéria oftálmica nas pacientes com pré-eclampsia leve e aumento desse indicador na pré-eclampsia grave, muito embora no protocolo deste estudo o exame tenha sido realizado após a 32^a semana de gestação.

Em contraponto com as premissas e os resultados desta pesquisa, Harris e Martin (1999) sugerem que o fluxo arterial oftálmico é cuidadosamente auto-regulado, talvez se tornando menos sensível às alterações na perfusão cerebral em geral, quando à luz da utilização da artéria cerebral média. Relatam, ainda, que em mulheres com PE o índice de resistência da artéria oftálmica eleva-se com a hipertensão arterial, em oposição ao que se observa nas gestantes normotensas e diferentemente do que ocorre na artéria cerebral média, podendo indicar vasoespasmio em vasos de pequenos calibres nessa doença. Para esses autores, a ausência de fluxo colateral, tanto na artéria oftálmica quanto nas artérias comunicantes anterior e posterior, está associada à deterioração hemodinâmica cerebral e no metabolismo (HARRIS; MARTIN, 1999).

Os resultados desta pesquisa vão ao encontro da conclusão de Takata, Nakatsuka e Kudo (2002), que correlacionaram os índices dopplerfluxométricos da artéria braquial, uterina e oftálmica com o agravamento da pré-eclampsia e não com sua capacidade de predição. Essas conclusões foram obtidas com

quatro grupos de pacientes: normotensas, normotensas com crescimento restrito (CIR), pré-eclampsia leve e pré-eclampsia grave. Os parâmetros não mostraram diferença significativa entre as gestantes normotensas com ou sem CIR, enquanto as pacientes com pré-eclampsia estavam alteradas.

Em relação à morfologia da onda da artéria oftálmica, Takata, Nakatsuka e Kudo (2002) admitem aumento significativo do pico diastólico nas pacientes com pré-eclampsia, semelhantemente ao presente estudo.

Apesar da tabela de resultados desta casuística ser clara em mostrar que o valor preditivo positivo do índice de resistência da artéria oftálmica não tem significância estatística, um modelo hoje aceito, quando se discutem testes diagnósticos, é baseado no intervalo de confiança, uma tendência ao valor preditivo passar a ser significativo caso o tamanho amostral seja expandido.

A análise de risco, mesmo com intervalo de confiança passando pela linha neutra, permite intuir uma tendência a admitir que, na vigência de amostra maior, poder-se-ia ter o teste da artéria oftálmica preditivo de pré-eclampsia (GRAF. 2).

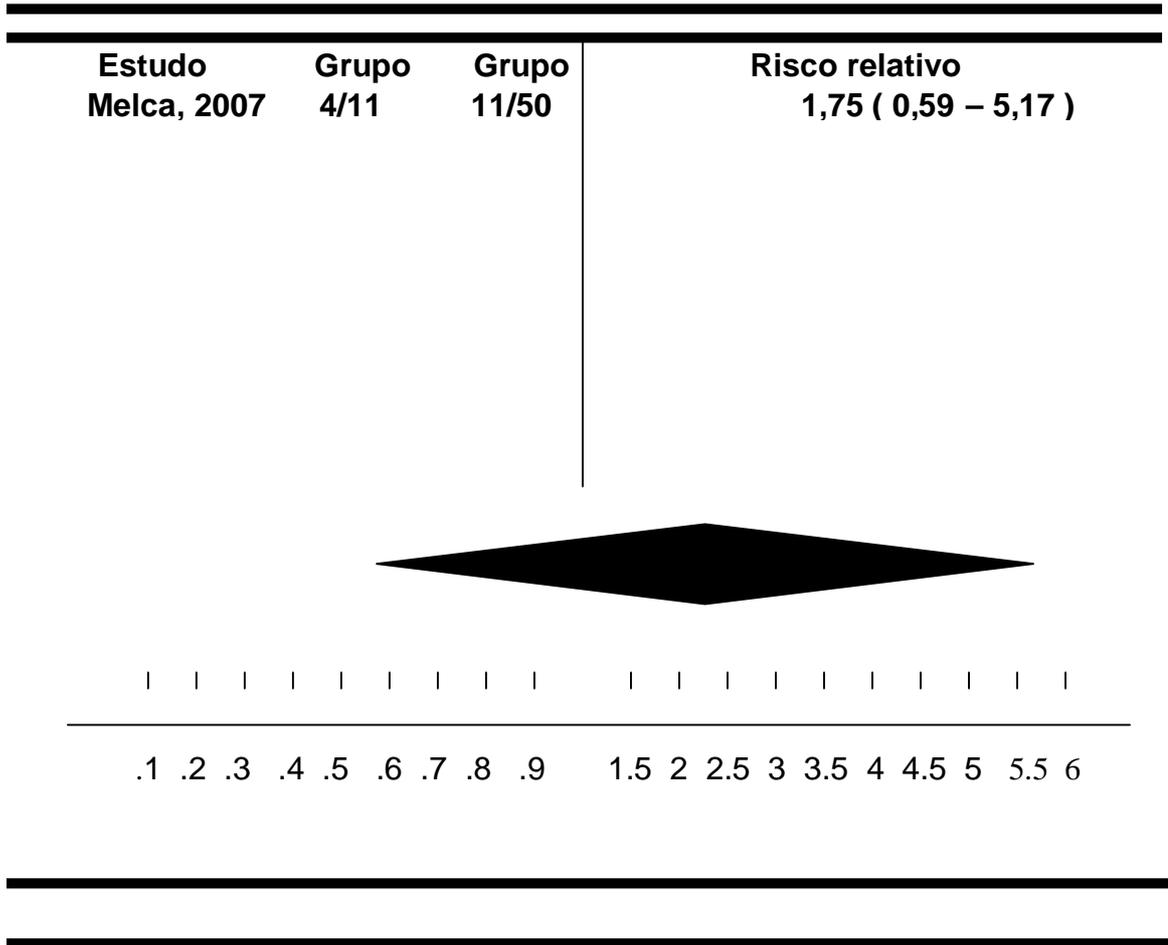


GRÁFICO 2 – Análise do risco na correlação do índice de resistência da artéria oftálmica e o aparecimento da pré-eclampsia.

7 CONCLUSÃO

O exame do índice de resistência da artéria oftálmica em primigestas com menos de 26 semanas, usando o nível discriminatório de 0,74, não mostrou validade de predição para o surgimento da pré-eclampsia. Este resultado é condizente com os conhecimentos teóricos que admitem que, para que aconteça o hiperfluxo encefálico, a paciente já deve estar hipertensa, descaracterizando-se o conceito de método preditivo.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, R.A.L.P. **Correlação entre a incisura bilateral das artérias uterinas maternas ao exame pelo doppler e a histologia do leito placentário** (Tese de Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
- AHMED, Y.; IDDEKINGE, P.C. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v.100: p.216, 1993.
- AYAZ, T. *et al.* Ophthalmic artery color Doppler ultra-sonography in mild-to-moderate preeclampsia. **European Journal of Radiology**, London, v.46, n.3: p.244-9, 2003.
- BARBOSA, A.S.; OLIVEIRA, A.A.; CABRAL, A.C.V. Doppler das artérias oftálmica e central da retina: novo método de auxílio ao diagnóstico diferencial dos estados hipertensivos da gravidez. **Femina**, Rio de Janeiro, v.28, n.9: p. 507-8, 2000.
- BARBOSA, A.S. **Estudo da associação entre as manifestações oftalmológicas da pré-eclampsia grave e os parâmetros de fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e central da retina ao ecodoppler ocular** (Tese de Doutorado em Oftalmologia). Universidade Federal de Minas Gerais, 2004.
- BELFORT, M.A. *et al.* Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in health pregnant women and women with preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.180, n.3: p.601-07, 1999.
- BENEDETTO, C. *et al.* Twenty-four hour blood pressure monitoring in early pregnancy: is it predictive of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. **Acta Obstétrica et Gynecologica Scandinavica**, Copenhage, v.77: p.14, 1998.
- BOLLER, A. **Dopplerfluxometria das artérias uterinas na avaliação do prognóstico materno e fetal** (Dissertação de Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1994.
- BRAZEROL, W.F.; GROVER, S.; DONNENFELD, A.E. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and perinatal outcome in a urban clinic population. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.171: p.1030, 1994.
- CHELBI, S.T. *et al.* Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: SERPINA 3 is a potential marker of preeclampsia. **Hypertension**, Dallas, v.49, n.1: p.76-83, January 2007.

CONDE-AGUDELO, A. *et al.* What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict – gestational hypertension or preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.169: p.509, 1993.

CONDE-AGUDELO, A ; LEDE, R.; BELIZAN, J.M. Evaluation of methods used in the prediction of disorders of pregnancy. **Obstetrical and Gynecological Survey**, New York, v.49: p.210, 1994.

CONDE-AGUDELO, A.; VILLAR, J.; LINDHEIMER, M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.104, n.6: p.1.367-1.391, December, 2004.

CUNNINGHAM, F.G. *et al.* Distúrbios hipertensivos na gravidez. *In: Williams Obstetrícia* (20^a. ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap.31, p.607-652, 2000.

DAHMUS, M.A.; BARTON J.R.; SIBAI B.M. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.167, p.935-41, 1992.

DEKKER,G.A.;SIBAI,B.M. Early detection of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.165, p.160-172,1991.

DINIZ, A.L.D. *et al.* Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v.37, n.4: p.1-11, 2004.

DINIZ, A.L.D. **Dopplerfluxometria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais e com pré-eclampsia** (Tese de Doutorado em Ciências). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 68f, 2005.

DO RIO, S.M.P. **Caracterização clínica da pré-eclampsia e as alterações ultra-estruturais do glomérulo renal** (Tese de Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.

DULEY, L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 99: p. 547, 1992.

DULEY, L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. **British Medical Bulletin**, London, v. 67: p. 161-176; 2003.

FIORE, G. *et al.* Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Bethesda, v.90, n.7: p.4.205-10, 2005.

FUCHS, F.D. *et al.* Estudo das associações e valores preditivos das anormalidades no exame de fundo de olho em pacientes hipertensivos. **Revista**

da **Associação Médica do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v.37, n.2: p.76-80, Abril-Junho 1993.

FUNAI, E.F. *et al.* Long term mortality after preeclampsia. **Epidemiology**, North Caroline, v.16, n.2: p.206, 2005.

GRAY, H.F.R.S.; GOSS C.M. **Anatomia** (29.ed) Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p. 485-93, 1977.

HANSSON, S.R. *et al.* Gene expression profiling of human placentas from preeclamptic and normotensive pregnancies. **Molecular Human Reproduction**, Oxford, v.12, n.3: p.169-179, march, 2006.

HARRIS, A.; MARTIN, B. Color doppler imaging of the ophthalmic artery: A measure of cerebral blood flow. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v.13, n.6: p.659-00, 1999.

HATA, T. *et al.* Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. **Lancet**, London, n.340: p.182-183, 1992.

HATA, T. *et al.* Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. **Gynecology and Obstetric Investigation**, Basel, n.40: p.32-35, 1995.

HEDGES, T.R. Ophthalmic artery blood flow in humans. **British Journal of Ophthalmology**, London, n.86: p.1197, 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Indicadores de Mortalidade. Brasília, **Datasus**; Orçamento e Gestão; Ministério do Planejamento: p.1-2, 2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Anuário Estatístico do Brasil**. Brasília, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. v. 65, p.1-1 – 8-39, 2006.

JAFFE, G.; SCHATZ, H. Ocular manifestations of preeclampsia. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v.103: p.309-315, 1987.

KERTY, E. Assessment of the ophthalmic artery as a collateral to the cerebral circulation. **Acta Neurologica Scandinavica**, Lisse, n.93: p.374-379, 1996.

KYLE, P.M. *et al.* Platelet intracellular free calcium response to arginine vasopressin is similar in preeclampsia and normal pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.172: p.654, 1995.

KYLE, P.M. *et al.* A comparison of the inactive urinary kallikrein: creatinine ratio and the angiotensin sensitivity test for the prediction of pre-eclampsia. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v.104, n.9: p.71, 1997.

LEITE, H.V. **Estudo comparativo entre a dopplerfluxometria da artéria umbilical e cardiotocografia anteparto no rastreamento da vitalidade fetal na**

gestação de alto-risco (Dissertação de Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 84f, 1991.

LEVINE, R.J. *et al.*, Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. **Jama**, Chicago, v.293, n.1: p.77-85, January, 2005.

LEVINE, R.J.; KARUMANCHI, S.A. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Missouri, v.48, n.2: p.372-386, junho 2005.

LINDHEIMER, M.D. *et al.* **Introduction, history, controversies, and definitions. Chesley's 997**. Hypertensive disorders in pregnancy, 2.ed. Connecticut: Appleton & Lange, p. 3-42, 1998.

LINDHEIMER, M.D.; UMANS, J.G. Explaining and predicting preeclampsia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.355, n.10: p.1.056-1.058. September 2006.

LISI, V. *et al.* Investigation of endothelin-1 type A receptor gene polymorphism (-231 G>A) in preeclampsia susceptibility. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, New York, v.20, n.2: p.145-9, 2007.

MACKENZIE, F. *et al.* Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. **Journal of Ultrasound Medicine**, New York, n.14: p.643-647, 1995.

MARTIN, A.M. *et al.* Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11 – 14 weeks of gestation. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, West Sussex, v.18: p.583, 2001.

MASUYAMA *et al.* Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.194: p. 551-556, 2006.

MILLAR, J.G.B. *et al.* Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v.103: p.421, 1996.

MOUTQUIN, J.M. *et al.* A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.151: p.191, 1985.

MURPHY, J.F. *et al.* Relation of haemoglobin levels in the first and second trimesters to outcome of pregnancy. **Lancet**, London, v.1: p. 992, 1986.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Report on the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.183, n.S1-S22 (level III), 2000.

NETTER, F.H. **Atlas de Anatomia Humana**. 3.ed. Porto Alegre, Artmed Editora, 2004.

OHNO, Y. *et al.*, Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.94, n.3: p. 361-363, September 1999.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Anuario estatístico da America Latina y el Caribe – 2005**: Mexico, p.29-66, 2006.

ORGE, F. The first technique for non-invasive measurements of volumetric ophthalmic artery blood flow in humans. **British Journal of Ophthalmology**, London, v.86, n.11: p.1197, 2002.

PAPAGEORGHIOU, A.T.; YU, C.K.; NICOLAIDES, K.H. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancies outcome. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology**, Belfast, v.18, p.382, 2004.

PARER, J.J. Fetal heart rate. *In*: CREASY, R.K.; RESNIK, R. **Maternal fetal medicine: principles and practice**. 2.ed. Philadelphia Saunders, p.314-343, 1989.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia Teoria e Prática** (7ª reimpressão). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, capítulo 17, p.358-376, 2003.

RISKIN-MASHIAH, S.; BELFORT, M.A. Preeclampsia is associated with global cerebral hemodynamic changes. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, New York, v.12: p.253-6, 2005.

ROEDER, E.C. **Efeito sobre o traçado cardiotocográfico da hidralazina venosa utilizada como droga de escolha em gestantes internadas com emergência hipertensiva** (Dissertação de Mestrado em Saúde da Mulher). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

ROQUETTE, A.L.B. **Correlação entre o índice dopplerfluxométrico da resistência da artéria oftálmica e os níveis plasmáticos dos peptídeos vasoativos ANP e BNP, em gestantes portadoras de pré-eclampsia forma grave** (Tese de Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 114f, 2002.

SAFLAS, A.F.; BEYDOUN, H.; TRICHE, E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.106, n.1: p.162-172, julho 2005.

SALTON, D.J. *et al.* **Atlas Colorido de Clinica Oftalmológica** 2.ed. Ed. Manole. São Paulo, 1998.

SIBAI, B.M.; EL-NAZER, A. GONZALEZ-RUIZ, A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and

remote prognosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.155, p.1.011, 1986.

SIBAI, B.M. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.105, n. 2: p. 402-10, 2005.

SMITH, R.A.; BAKER, P.N. Risk factors, prevention and treatment of hypertension in pregnancy. **Minerva Ginecologica**, Genova, v.57, n.4: p.379, 2005.

TAKATA, M.; NAKATSUKA, M.; KUDO, T. Differential blood flow in uterines, ophthalmic and brachial arteries of preeclampsia women. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.100, n. 5 Pt 1: p.931-9, 2002.

TAN, J.; DE SWEET, M. Prevalence of heart disease diagnosed de novo in pregnancy in West London population. **British Journal Obstetric and Gynecology**, Oxford, v.105: p.1185-1188, 1998.

TALLEDO, O. E. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. Angiotensin infusion test. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.100: p.218, 1966.

TALLEDO, O.E.; CHESLEY, L.C.; ZUSPAN, F.P. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.100: p. 218, 1968.

TAYLOR, R.N. *et al.* High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot attributed to hypertension alone. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.165: p.895, 1991.

TOKER, E. *et al.* The influence of Sex hormones on ocular blood flow in women. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, Stockolm, v.81: p.617-24, 2003.

VAILLANT, P. *et al.* Validity in nulliparas of increased beta human chorionic gonadotrophin at mid term for predicting pregnancy-induced hypertension complicated with proteinuria and intrauterine growth retardation. **Nephron**, Berlin, v.72: p. 557, 1996.

VASCONCELLOS, M.J.A. *et al.* Predição da pré-eclampsia pela associação da pressão arterial média e o teste de Gant. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v. 101, n.11/12: p.505-10, 1991.

VASCONCELLOS, M.J.A. Pré-eclâmpsia. *In*: CHAVES NETTO, H. **Obstetrícia Básica**, 1.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, cap.26, p. 247-58, 2004.

VISSER, W.; WALLENBURG, H.C.S. Predicion and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders. **Baillières Clinical Obstetrics and Gynecology**, London, v. 13: p.1:131, 1999.

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

WALKER, J.J. Preeclampsia. **Lancet**, London, v. 356, p.1.260-1.265, 2000.

ZHUNG, X.Y. *et al.* Minimal alteration in the ratio of circulatory fetal DNA to fetal corticotrophin-releasing hormone mRNA level in preeclampsia. **Fetal Diagnosis and Therapy**, Switzerland, v.21, n.3: p.246-249, 2006.

ZUSPAN, F.P.; NELSON, G.H.; AHLQUIST, R.P. Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancy: Nonesterified fatty acids and cardiovascular alterations. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Saint Louis, v.90: p.88, 1964.

ZUSPAN, F.P.; WARD, M.C. Treatment of eclampsia. **Southern Medical Journal**, Genebra, v.57: p.954, 1964.

ANEXO A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE

MEMO CEP / Nº 19 / 2005

Rio de Janeiro, 14 de março de 2005

Ilmo
Prof. Luis Antonio de Vasconcellos Melca
Disciplina de Obstetricia

Conforme determinação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffree e Guinle, em sua reunião de março de 2005, o projeto **“Valor preditivo para pré-eclâmpsia do Doppler da artéria oftálmica”** foi aprovado, segundo a Resolução 196/96, podendo ser iniciado.

Atenciosamente


Marcus Vasconcellos
Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG

cc Arquivo da CEP

Pró Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

A P Ê N D I C E A – Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Estudo do Índice de Resistência da Artéria Oftálmica como preditor Dopplerfluxométrico da Pré-Eclâmpsia.

Pesquisador Responsável: Luis Antonio de Vasconcellos Melca

Local da Pesquisa: Maternidade do Hospital Universitário Gaffree e Guinle

A primeira gravidez de uma mulher tem uma chance maior de apresentar aumento da pressão, que você conhece como “ataque de eclâmpsia”. Esta complicação da gravidez é muito grave e pode colocar em risco a vida de seu filho e a sua. Para evitar esta complicação, o médico do pré-natal tomará todos os cuidados. Solicitando vários exames, marcando consultas regulares e colocando a maternidade à sua disposição. Você receberá a atenção de médicos, enfermeiras, nutricionistas, psicólogos durante o seu acompanhamento.

Entre estes exames que servem para diagnosticar o aumento da pressão, estamos fazendo uma pesquisa com o aparelho de ultrassonografia, para avaliar a quantidade de sangue que passa pela artéria que está localizada no fundo de seu olho – a artéria oftálmica. Esta artéria pode servir para nos dizer que a pressão irá subir antes que o aparelho de pressão mostre o aumento. Com isso poderemos tomar medidas para evitar as complicações.

O exame é indolor e consiste em colocar o aparelho que transmite as imagens do ultrassom sobre a sua pálpebra, sem apertar, e na televisão aparecerá a quantidade de sangue que está passando pela artéria que estamos estudando. Isto não faz nenhum mal para você e seu filho. Este exame será feito no dia em que você realizar uma de suas ultrassonografias solicitadas pelo ambulatório do pré-natal. No final do exame, qualquer anormalidade será imediatamente comunicada a você.

O resultado deste exame permitirá que uma pesquisa seja feita, que os resultados sejam divulgados, mas em nenhum momento seu nome será divulgado. Além disso, se em qualquer momento, você quiser se retirar da pesquisa, seu atendimento continuará sendo feito da mesma forma que antes.

Em casos de dúvidas, você poderá procurar imediatamente, a maternidade do Hospital Gafree e Guinle a qualquer hora do dia e da noite, onde um profissional estará disponível para tirar estas dúvidas.

Se você entendeu tudo o que está escrito acima, e concorda em participar da pesquisa deve assinar abaixo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 200_

APÊNDICE B – Protocolo de pesquisa

PROTOCOLO DE PESQUISA data de entrada ___/___/200__

Estudo do valor preditivo para pré-eclampsia do Doppler da artéria oftálmica

PESQUISADOR – Luis Antonio de Vasconcellos Melca
ORIENTADOR – Henrique Leite
Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia e Ginecologia
Universidade Federal de Minas Gerais

Nome _____ Registro _____

Idade _____ Raça branca não branca

HISTÓRIA DA GRAVIDEZ ATUAL DUM ___/___/___ DPP ___/___/___

HISTORIA FAMILIAR

| | s / n | Familiar | Qual tipo e conseqüências ? |
|---------------------|-------|----------|-----------------------------|
| Hipertensão crônica | | | |
| Pré-eclampsia | | | |
| Diabetes | | | |
| Colagenose | | | |
| Nefropatia | | | |

RESULTADO DA ARTÉRIA OFTÁLMICA

| | IR |
|-----------------------|----|
| Antes de 20 semanas | |
| Entre 20 – 26 semanas | |
| 26 – 28 semanas | |
| 29 – 34 semanas | |
| > 34 semanas | |

RESULTADO FINAL PRÉ-ECLAMPسيا SIM NÃO

Diagnóstico da pré-eclampsia - ___ semanas -

I G no momento da interrupção ___ sem

PA na internação ___ mmHg

Parto vaginal espontâneo induzido

Cesariana indicação _____

APGAR 1° >/=7 <7 APGAR 5° >/=7 <7 PIG sim não

APÊNDICE C –

Cálculo dos Indicadores Globais de Concordância

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Negativos}} \times 100$$

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Verdadeiros Negativos}}{\text{Falsos Positivos} + \text{Verdadeiros Negativos}} \times 100$$

$$\text{Valor Preditivo Positivo} = \frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Positivos}} \times 100$$

$$\text{Valor Preditivo Negativo} = \frac{\text{Verdadeiros Negativos}}{\text{Verdadeiros Negativos} + \text{Falsos Negativos}} \times 100$$

PEREIRA, M.G. (2003)