



Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana

**Valor Preditor da Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em
Relação ao Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia**

Denise Silva Matias

Tese de Doutorado

Salvador – Bahia

2014



**Valor Preditor da Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica
em Relação ao Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia**

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Doutora em Medicina

Autor:

Denise Silva Matias

Orientador:

Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos Correia

**Salvador – Bahia
2014**

FOLHA DE APROVAÇÃO

MATIAS, D. M. Valor Preditor da Dopplerlocimetria da Artéria Oftálmica em Relação ao Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia. Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Aprovada em: 13 de fevereiro de 2014

Banca Examinadora

Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Lopes
Prof. Emérito da Universidade Federal da Bahia
Doutor em Medicina e Saúde – Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia
Prof^a. Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Doutora em Medicina e Saúde - Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi
Prof^a. Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Doutora em Imunologia – Université Paris Diderot - France

Prof. Dr. Marcelo de Amorim Aquino
Prof. Adjunto da Universidade Federal da Bahia
Doutor em Medicina – Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz
Prof^a. Adjunta da Universidade Federal de Uberlândia
Doutora em Ciências – Universidade Federal de São Paulo

"[...] talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito [...]. Não somos o que deveríamos ser, mas somos o que iremos ser. Mas, graças a Deus, não somos o que éramos."

Martin Luther King

*Dedico este trabalho a minha mãe Vanda,
exemplo de mulher guerreira e vitoriosa, nossa
grande incentivadora na busca dos nossos
ideais, e a meu filho Bruno, razão das minhas
lutas e conquistas.*

Instituições envolvidas

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FBDC – Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências

IPERBA – Instituto de Perinatologia da Bahia

Fontes de Financiamento

Não houve financiamento de fontes oficiais de pesquisa.

Equipe

Dra. Denise Silva Matias – doutoranda da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos Correia – orientador. Professor adjunto e da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Dra. Rigman Ferraz Costa – Médica Residente do Instituto de Perinatologia da Bahia, participou da coleta de dados em parte da amostra para a realização dos testes de concordância interobservador.

Léo Gordiano Matias (Universidade Federal da Bahia), Iana Vilas Boas Carruego, Alessandra Lais Fernandes Silva e Paula Regina Oliveira Ferreira (Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública), acadêmicos de medicina, participaram da revisão de prontuários.

Agradecimentos

Algumas pessoas estiveram ao meu lado enquanto me dedicava à realização deste trabalho. Essas pessoas participaram de forma direta ou indireta compartilhando comigo as dificuldades e incertezas e me estimulando a prosseguir com o meu objetivo.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Lopes que, quando meu projeto era apenas um embrião acreditou que ele poderia dar certo e me estimulou a seguir em frente. Obrigada pela sua amizade.

Ao Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos Correia, pela disponibilidade, pela cobrança, pelo apoio durante a realização deste trabalho, pelas sugestões na metodologia e na elaboração do texto, por suas palavras de incentivo constantes, pela sua amizade e principalmente por ter acreditado neste projeto.

À Dra. Rigman Ferraz Costa, por sua inestimável colaboração na coleta de dados. Obrigada pela sua dedicação.

Aos acadêmicos de medicina Iana Vilas Boas Carruego, Alessandra Laís Fernandes Silva, Paula Regina Oliveira Ferreira e Léo Gordiano Matias, por terem ajudado na revisão dos prontuários na busca por informações fundamentais para o preenchimento do nosso banco de dados.

Ao corpo clínico, residentes e funcionários do Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA), especialmente às funcionárias Claudina dos Anjos Castro e Marilda Nascimento Oliveira, incansáveis na orientação das gestantes envolvidas neste trabalho e pelo apoio recebido de todos. Agradeço também à funcionária do Serviço de Arquivo Médico, Rita das Neves Lima, por sua disponibilidade na localização dos prontuários.

Às gestantes que, ao aquiescerem em participar deste estudo tornaram possível o desenvolvimento de mais um importante projeto de pesquisa, cujos resultados poderão ser muito úteis na prática obstétrica e revertidos em benefício de novas gerações.

Sou profundamente grata a todos vocês!

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Valores dos percentis 5 ^o e 95 ^o dos índices Doppler da artéria oftálmica	39
Tabela 2. Características e principais resultados de estudos que avaliaram o Doppler da artéria oftálmica em gestações complicadas por distúrbios hipertensivos	41
Tabela 3. Características demográficas e fatores de risco na população estudada.....	81
Tabela 4. Parâmetros Doppler na população estudada	81
Tabela 5. Características basais entre mulheres com e sem pré-eclâmpsia.....	82
Tabela 6. Comparação de médias dos parâmetros Doppler entre mulheres com e sem pré-eclâmpsia (média ± desvio padrão)	83
Tabela 7. Modelo clínico de regressão logística.....	84
Tabela 8. Modelo Doppler de regressão logística	85
Tabela 9. Modelo final de regressão logística	86
Tabela 10. Número de fatores de risco por gestante.....	105
Tabela 11. Número de fatores de risco e ocorrência de pré-eclâmpsia (P= 0,77).....	105
Tabela 12. Eventos clínicos	106
Tabela 13. Variáveis clínicas inseridas na regressão logística segundo critérios de seleção .	107
Tabela 14. Variáveis Doppler introduzidas na regressão logística (P< 0,05).....	108
Tabela 15. Diferença média, limites de concordância e correlação dos parâmetros Doppler entre os observadores (n= 48).....	108
Figura 1. Artéria oftálmica e seus ramos	29
Figura 2. Alterações retinianas na pré-eclâmpsia (fundoscopia).....	32
Figura 3. Técnica do exame.....	35
Figura 4. Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em indivíduos normais	35
Figura 5. Marcadores bioquímicos e biofísicos que determinam o risco de pré-eclâmpsia	38
Figura 6. Distribuição dos valores do PVMD da AO em mulheres com e sem pré-eclâmpsia	78
Figura 7. Acurácia do Doppler da artéria oftálmica (PVMD) na predição de pré-eclâmpsia ..	79
Figura 8. Valor prognóstico incremental na predição de pré-eclâmpsia: modelo clínico vs. modelo final.....	80
Figura 9. Freqüência de gestantes ≤ 18 anos por faixas de idade.....	109
Figura 10. <i>Box plots</i> demonstrando a distribuição dos valores dos parâmetros Doppler da artéria oftálmica em mulheres com e sem pré-eclâmpsia.....	109

Figura 11. Ondas de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes.....	109
Figura 12. Limites de concordância interobservador	109

LISTA DE ABREVIACOES

AT1R	<i>Angiotensin-II type 1 receptor</i>
B hCG	Subunidade B da gonadotrofina coriônica humana
<i>Box Plot</i>	Gráfico de caixas
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
CRHBP	<i>Corticotropin Releasing Hormone Binding Protein</i>
<i>et al.</i>	e outros
HLA-G	<i>Human Leukocyty Antigen G</i>
HELLP	<i>Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
HO-1	Heme oxigenase
Hz	Hertz
ICAM	<i>Inter-cellular adhesion molecule</i>
IGFBP-1	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 1</i>
IMC	ndice de massa corpórea
IP	ndice de pulsatilidade
IR	ndice de resistência
kHz	Quilohertz
MHz	Megahertz
OVF	Onda de velocidade de fluxo
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-2	<i>Plasminogen Activator Inhibitor 2</i>
PAM	Pressão arterial média
PAPP-A	<i>Pregnancy-associated plasma protein A</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PGF2 α	Prostaglandina F2 alfa
PLGF	<i>Placental growth factor</i>
PVMD	Pico de velocidade mesodiastólica
PVS	Pico de velocidade sistólica
r	Medida da análise de correlao de Pearson
S/D	Relao sístole/diastole
sEng	<i>Soluble endoglin</i>
sFlt-1	<i>Soluble fms-like tyrosine kinase 1</i>

ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RPV	Razão entre os picos de velocidade
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i>
VDF	Velocidade diastólica final
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VM	Velocidade média

RESUMO

Fundamento: A pré-eclâmpsia permanece como uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo. Predizer acuradamente mulheres que estão em risco de desenvolver pré-eclâmpsia é de fundamental importância na prática clínica, mas poucos testes têm se mostrado úteis na investigação pré-natal. A Dopplervelocimetria da artéria oftálmica (AO) poderia ser implementada na prática clínica como um adjuvante na predição da pré-eclâmpsia, entretanto o seu valor preditor ainda não foi testado em estudos controlados. **Objetivos:** 1- Testar a hipótese de que a Dopplervelocimetria da artéria oftálmica materna prediz o desenvolvimento de pré-eclâmpsia de forma independente de preditores clínicos; 2- Descrever o valor prognóstico incremental da Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em relação a um modelo de predição clínica; 3- Descrever os valores dos parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, no segundo trimestre, comparando-os com valores de referência descritos para gestantes normais; 4- Avaliar a influência da idade gestacional sobre os parâmetros Doppler. **Métodos:** Coorte prospectiva envolvendo 347 mulheres entre 20 e 28 semanas de gestação, média de idade de $25 \pm 9,3$ anos, com pelo menos um fator de risco para pré-eclâmpsia, oriundas do ambulatório de pré-natal do Instituto de Perinatologia da Bahia. Foram mensurados sete parâmetros Doppler da artéria oftálmica, comparados com valores de referência previamente descritos para gestantes normais e avaliados quanto ao valor prognóstico em relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia: pico de velocidade sistólica e mesodiastólica (PVS, PVMD), velocidade média e diastólica final (VM, VDF), índices de resistência e pulsatilidade (IR, IP) e razão entre os picos de velocidade (RPV). **Resultados:** A incidência de pré-eclâmpsia na amostra estudada foi de 12%, correspondendo a 40 casos. Cinco dos sete parâmetros avaliados apresentaram valores estatisticamente diferentes quando comparadas mulheres com e sem pré-eclâmpsia: PVS, VDF, VM, PVMD e RPV. Quando colocados conjuntamente em modelo multivariado, apenas PVMD apresentou predição independente. A capacidade discriminatória deste parâmetro na predição de pré-eclâmpsia foi moderada, com estatística-C de 0,73 (IC de 95%, 0.66-0.81). O melhor ponto de corte foi $PVMD > 22,11$ cm/s, com sensibilidade de 70% e especificidade de 75%. A inclusão deste parâmetro Doppler em modelo multivariado contendo marcadores clínicos promoveu incremento da capacidade discriminatória do modelo, com aumento da estatística-C de 0,72 para 0,78 (P= 0,03). Em relação ao objetivo 3, sendo este um estudo preliminar, o tamanho

amostral foi constituído de 274 gestantes. Os valores dos parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica da população estudada foram significativamente mais elevados do que os valores de referência. Não há influência da idade gestacional sobre os parâmetros Doppler no segundo trimestre. **Conclusões:** Em gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia no segundo trimestre, os valores dos parâmetros Doppler são significativamente maiores que os de pacientes com gestação de evolução normal. Estes parâmetros não variam com a evolução da gestação. A elevação do PVMD da artéria oftálmica no segundo trimestre da gestação é um preditor independente de pré-eclâmpsia e incrementa a capacidade discriminatória em predizer pré-eclâmpsia, quando associado a marcadores clínicos.

Palavras-chave: Artéria oftálmica, pré-eclâmpsia, Dopplervelocimetria, gestação, predição.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Accurately predicting which women are at risk of developing preeclampsia is of fundamental importance in clinical practice, but few tests have proved useful in prenatal investigation so far. The ophthalmic artery (OA) Doppler velocimetry could be implemented in clinical practice as an adjunct in the prediction of preeclampsia; however, its prognostic value has not been tested in controlled studies.

Objectives: 1- To test the hypothesis that maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry predicts the development of preeclampsia independently of clinical predictors. 2 – To describe the incremental prognostic value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to a clinical prediction model. 3- To describe the Dopplervelocimetric parameters values of the ophthalmic artery of pregnant women with risk factors for developing preeclampsia in the second trimester, compared with reference values reported for normal pregnant women; 4- To evaluate the influence of gestational age on the Doppler parameters.

Methods: Prospective cohort study involving 347 women between 20 and 28 weeks of gestation, mean age 25 ± 9.3 years, with at least one risk factor for preeclampsia, selected from the prenatal clinic of the Institute of Perinatology of Bahia. Seven Doppler parameters of the ophthalmic artery were measured, compared with reference values previously described for healthy pregnant women and assessed the prognostic value regarding the development of preeclampsia: peak systolic velocity and peak mesodiastolic velocity (PSV, PMDV), mean velocity and end diastolic velocity (MV, EDV), resistance and pulsatility indexes (RI, PI) and peak ratio (PR).

Results: The incidence of preeclampsia in the studied sample was 12%, corresponding to 40 cases. Five of the seven parameters showed statistically different values when compared women with and without preeclampsia: PSV, EDV, MV, PMDV and PR. When placed together in a multivariate model, only PMDV presented independent prediction. The discriminatory ability of this parameter in predicting preeclampsia was moderate, with C-statistic of 0.73 (95% CI, 0.66-0.81). The best cutoff point was $\text{PMDV} > 22.11$ cm/s, with a sensitivity of 70% and specificity of 75%. The inclusion of this Doppler parameter in a multivariate model containing clinical markers promoted increment in the discriminatory ability of the model, with an increase in C-statistics from 0.72 to 0.78 ($P = 0.03$). Regarding the objective 3, being this a preliminary study, the sample size was constituted by 274 pregnant women. The values of Dopplervelocimetric parameters of the ophthalmic artery in the studied population were significantly higher than the reference values. There is no influence of gestational age on

Doppler parameters in the second trimester. **Conclusions:** In pregnant women with risk factors for preeclampsia, in the second trimester, the values of Doppler parameters of ophthalmic artery were significantly higher than values found in patients with normal evolution of pregnancy. These parameters do not vary along the gestation. The elevation of PMDV of the ophthalmic artery in the second trimester of pregnancy is an independent predictor of preeclampsia and increases the discriminatory ability in predicting preeclampsia when associated with clinical markers.

Keywords: Ophthalmic artery, preeclampsia, Doppler velocimetry, pregnancy, prediction.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
2. OBJETIVOS.....	21
3. REVISÃO DO CONHECIMENTO QUE EMBASA O ESTUDO	22
3.1. Caracterização do Problema	22
3.1.1. Modificações Fisiológicas da Gestação Normal	22
3.1.2. Distúrbios Hipertensivos na Gestação.....	23
3.1.3. Pré-eclâmpsia	24
3.2. Revisão do Conhecimento que Justifica a Hipótese Testada.....	28
3.2.1. Manifestações Oftalmológicas na Gestação Normal	28
3.2.2. Perfusão da Órbita Normal.....	29
3.2.3. Manifestações Oftalmológicas da Pré-eclâmpsia.....	31
3.2.4. O Estudo Doppler dos Vasos Orbitais.....	33
3.2.5. Plausibilidade Biológica.....	36
3.2.6. Modelos Preditores de Pré-eclâmpsia	36
3.3. Revisão dos Trabalhos com Objetivos Similares.....	39
3.3.1. Valores de Referência dos Parâmetros Doppler da Artéria Oftálmica na Gestação Normal.....	39
3.3.2. Parâmetros Doppler da Artéria Oftálmica na Pré-eclâmpsia	40
3.3.3. Dopplervelocimetria dos Vasos Cerebrais na Pré-eclâmpsia.....	44
3.3.4. Dopplervelocimetria dos Vasos Centrais na Predição de Pré-eclâmpsia.....	45
4. METODOLOGIA.....	46
4.1. Desenho do Estudo	46
4.2. Local do Estudo	47
4.3. Seleção da População.....	47
4.4. Protocolo do Estudo.....	47
4.5. Metodologia do Exame	48
4.6. Critérios Para o Diagnóstico do Desfecho Pré-eclâmpsia	49
4.7. Hipóteses Estatísticas.....	50
4.8. Operacionalização de Variáveis.....	50
4.9. Análise dos Dados	51
4.10. Cálculo do Tamanho Amostral	53
4.11. Considerações Éticas	53

5. RESULTADOS	53
Artigo 1. Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais em Gestações Complicadas por Pré-eclâmpsia.	54
Artigo 2. Valores Dopplervelocimétricos da Artéria Oftálmica em Gestantes de Risco para Pré-eclâmpsia.....	55
Artigo 3. Valor Preditor da Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Relação ao Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia.....	56
6. DISCUSSÃO	87
7. CONCLUSÕES	92
8. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS	93
REFERÊNCIAS	94
ANEXOS	105

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão é uma das complicações clínicas mais comuns da gestação, abrangendo um grupo de condições denominadas pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica e hipertensão gestacional¹ que complicam 5-10% de todas as gestações²⁻⁴. Pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico caracterizado por hipertensão e proteinúria que ocorre após a vigésima semana de gestação e que se resolve após o parto^{1,4}. A incidência global é de 5-14% das gestações⁵ e representa uma das principais causas de morte materna em todo o mundo. Pré-eclâmpsia envolve disfunção endotelial associada com constrição arterial generalizada e volume intravascular reduzido⁶, incluindo o território ocular^{7,8}.

Complicações para a mulher incluem coagulopatia, insuficiência renal e infarto. Para o feto, parto prematuro e crescimento intrauterino restrito que estão associados com risco aumentado de atraso no desenvolvimento psiconeuromotor e doenças crônicas na infância⁹. A longo prazo, mulheres e fetos afetados por estes distúrbios podem estar predispostos a doenças cardiovasculares^{10,11}. A vasta maioria destas complicações está relacionada à pré-eclâmpsia¹²⁻¹⁵. Predizer acuradamente mulheres que estão em risco de desenvolver esta condição seria de fundamental importância na prática clínica, pois permitiria maior vigilância possibilitando a adoção de medidas profiláticas e terapêuticas.

A predição da pré-eclâmpsia tem sido baseada na detecção de fatores de risco genéticos, imunológicos, demográficos, relacionados a doenças maternas e a fatores ambientais¹⁶, mas tais fatores de risco demonstram uma baixa acurácia em predizer esta condição, o que torna necessária a identificação de novos biomarcadores. Na década de 80, o estudo Doppler das artérias uterinas foi proposto como teste de rastreamento de pré-eclâmpsia, mas resultados conflitantes têm sido relatados desde então, especialmente quanto ao seu valor preditor. Atualmente, estudos têm sido desenvolvidos em todo o mundo com foco em testes para identificar fatores angiogênicos na circulação materna, mas estes testes isoladamente não são suficientes para serem usados como testes de rastreamento¹⁷⁻¹⁹.

O advento da Dopplervelocimetria colorida permitiu o estudo dos vasos orbitais de forma não invasiva e inócua, condição fundamental para sua aplicabilidade em gestantes. A circulação ocular reflete o estado hemodinâmico da circulação cerebral, por suas similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais, e o estudo Doppler desses vasos, especialmente da artéria oftálmica, tem sido utilizado na avaliação, tratamento e manejo de doenças que afetam a vasculatura cerebral como a pré-eclâmpsia. O estudo do fluxo sanguíneo ocular tem especial importância porque muitos distúrbios localizados e sistêmicos,

algumas doenças como o diabetes, a hipertensão arterial e a oclusão vascular ocular, além de agentes farmacológicos usados em doenças sistêmicas e oculares podem afetar o suprimento sanguíneo para este órgão²⁰⁻²². Além disso, o seu estudo representa uma potencial ferramenta adjuvante que poderia melhorar a acurácia preditora da pré-eclâmpsia. Entretanto, não existem trabalhos publicados avaliando o valor prognóstico deste exame em relação ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Em função desta lacuna da literatura foi idealizado este trabalho, com o objetivo de testar a hipótese de que a Dopplervelocimetria da artéria oftálmica pode ser usada como preditor de pré-eclâmpsia no segundo trimestre da gestação. Assim, foram desenvolvidos três trabalhos aqui representados em artigos: o primeiro, de revisão, foi resultado de pesquisa bibliográfica dos temas aqui abordados e que se revelou importante para o desenvolvimento deste trabalho, já que os estudos publicados até o momento avaliaram o Doppler da artéria oftálmica apenas como método auxiliar no diagnóstico e/ou diagnóstico diferencial dos distúrbios hipertensivos que ocorrem na gestação. O segundo artigo, original, objetivou a descrição dos valores dos parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em 274 gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, permitindo comparar com valores de referência descritos para pacientes sem fatores de risco. O terceiro artigo refere-se ao objetivo principal do estudo, onde o valor prognóstico do Doppler da artéria oftálmica foi testado em desenho de coorte prospectiva, envolvendo 347 gestantes sob risco de ocorrência de pré-eclâmpsia, as quais foram seguidas até o parto. Adicionalmente, o Doppler da artéria oftálmica foi avaliado quanto ao seu valor prognóstico incremental a dados tradicionalmente utilizados na prática clínica, representados por fatores de risco clínicos clássicos.

Este estudo é relevante, pois identificar precocemente mulheres com risco de desenvolver esta condição permitiria a implementação de medidas preventivas e/ou terapêuticas, visando diminuir as elevadas taxas de morbimortalidade materna e perinatal por esta patologia. Além disso, até onde temos conhecimento, este é o primeiro trabalho em que foi testada a hipótese de que o Doppler da artéria oftálmica pode ser usado como marcador de pré-eclâmpsia.

2. OBJETIVOS

Objetivos Primários (*Artigo 3*)

1. Testar a hipótese de que a Dopplervelocimetria da artéria oftálmica materna é preditor independente do desenvolvimento de pré-eclâmpsia.
2. Confirmando a hipótese primária, descrever o valor preditor incremental da Dopplervelocimetria em relação ao modelo de predição clínica.

Objetivos Secundários (*Artigo 2*)

1. Descrever os valores dos parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia no segundo trimestre.
2. Avaliar a influência da idade gestacional sobre os parâmetros Doppler.

Objetivo Terciário (*Artigo 3*)

1. Descrever o estado da arte a respeito do uso da Dopplervelocimetria da artéria oftálmica na predição de pré-eclâmpsia.

3. REVISÃO DO CONHECIMENTO QUE EMBASA O ESTUDO

3.1. Caracterização do Problema

3.1.1. Modificações Fisiológicas da Gestação Normal

Durante a gestação humana várias alterações no sistema hemodinâmico ocorrem para facilitar a adaptação do sistema cardiovascular às necessidades metabólicas crescentes da mãe, permitindo aporte adequado de sangue oxigenado para tecidos periféricos e para o feto. Mudanças ocorrem no volume sanguíneo circulatório (afetando a pré-carga), na resistência vascular periférica (afetando a pós-carga), na função e na contratilidade miocárdica, na frequência cardíaca e, algumas vezes, no ritmo cardíaco e no sistema neuro-hormonal²³.

A placenta exerce grande influência sobre a pressão arterial materna, devido à interação de seus vários hormônios que são substâncias vasoativas²⁴. Da mesma forma, o débito cardíaco materno e fatores locais também têm efeitos sobre a perfusão uterina e placentária. Todos os compartimentos fluidos se expandem. O volume sanguíneo aumenta de 40 a 50 % e este aumento ocorre primariamente como resultado do incremento do plasma e secundariamente pelas hemácias, resultando na anemia fisiológica da gestação²⁵. Vários mecanismos foram postulados para explicar a hipervolemia da gestação. Os estrógenos aumentam os níveis de renina e causam retenção de sódio com incremento da água total corporal. Outros hormônios, tais como a prolactina, o hormônio lactogênio placentário, prostaglandinas e hormônio do crescimento estão aumentados durante a gestação e podem contribuir para a retenção hídrica²³.

O débito cardíaco aumenta acima de 49%²⁶, enquanto que a resistência vascular total e a pressão arterial tendem a cair. Da mesma forma, a gestação normal está associada com incremento do fluxo plasmático renal, resistência vascular renal decrescente, resposta pressora e reatividade vascular diminuídas a substâncias vasoconstrictoras, tais como agonistas adrenérgicos e angiotensina II²⁷.

A resistência periférica diminui durante a gestação normal devido à vasodilatação periférica. Fatores que contribuem para este fenômeno incluem menor refratariedade aos efeitos pressores da angiotensina II e o relaxamento da musculatura lisa vascular, cuja

iniciação e controle têm sido atribuídos a algumas substâncias como o óxido nítrico, progesterona, prostaglandinas, cálcio e resposta diminuída a neurotransmissores^{25,28}.

A queda da resistência vascular periférica começa na 5ª semana, com um nadir entre 20 e 32 semanas, aumentando lentamente até o termo. Similarmente, há um decréscimo inicial da pressão arterial sistêmica, começando na 7ª. semana com um nadir na metade da gestação quando os níveis diastólicos são frequentemente 10 mm Hg menores que os valores do pós-parto. O decréscimo da pressão arterial é primariamente devido à diminuição marcada da resistência vascular periférica. Após 28 semanas a pressão arterial então aumenta gradualmente aproximando-se dos valores pré-gestacionais próximo ao termo e algumas mulheres podem apresentar aumento transitório no puerpério imediato^{29,30}.

3.1.2. Distúrbios Hipertensivos na Gestação

Os distúrbios hipertensivos que ocorrem durante a gestação são a segunda causa de morte materna em todo o mundo e incidem em 5 a 10 % de todas as gestações, contribuindo também para o aumento da morbidade e mortalidade perinatal principalmente devido à prematuridade iatrogênica. Dependendo da região, 9,1% (África, Ásia), 16,1% (países desenvolvidos) e 25,7% (América Latina) das mortes maternas podem ser atribuídas a estes distúrbios, e até 18% das mortes fetais³¹. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde³², 13,8% das mortes maternas estão relacionadas a distúrbios hipertensivos.

Nos últimos anos classificações tem ajudado a clarificar suas evoluções na gestação e ganhar mais conhecimento das suas causas. A classificação mais recente recomendada pelo *National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy* em 2000¹, e focada nos achados fisiopatológicos e condutas é a seguinte:

1. Hipertensão crônica, definida como a hipertensão que está presente antes da gestação, ou que foi diagnosticada antes de 20 semanas gestacionais. Hipertensão que ocorre durante a gestação e não se resolve após o parto, também é considerada como hipertensão prévia.

2. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia, é uma doença específica da gestação humana que usualmente ocorre após as 20 semanas gestacionais, caracterizada por aumento da pressão arterial acompanhado de proteinúria. A ocorrência de convulsões ou coma define a eclâmpsia.

3. Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica, é definida como o surgimento ou aumento agudo da proteinúria, plaquetopenia, ou elevação das enzimas hepáticas após 20 semanas de gestação em mulheres com hipertensão prévia.

4. Hipertensão gestacional é o aumento da pressão arterial após a 20ª semana de gestação, sem outros critérios definidores de pré-eclâmpsia e que se resolve até 12 semanas após o parto.

3.1.3. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistêmico caracterizado por hipertensão e proteinúria que ocorre após a vigésima semana de gestação, e que se resolve após o parto. Hipertensão é caracterizada como PAS \geq 140 mm Hg e/ou PAD \geq 90 mm Hg em pacientes previamente normotensas. Proteinúria é definida como excreção urinária de proteínas \geq 300 mg em volume urinário de 24 horas ou \geq a (1+) em amostra isolada utilizando-se tiras reagentes (equivalente a 30 mg), na ausência de sinais ou sintomas de infecção do trato urinário. Quando a proteinúria não é evidente, a doença é suspeitada quando a hipertensão se acompanha por: cefaleia, alterações visuais e dor abdominal, ou hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (síndrome HELLP). A ocorrência de convulsões tônico-clônicas caracteriza a eclâmpsia¹. A pré-eclâmpsia também pode manifestar-se no período de pós-parto, com a maioria dos casos ocorrendo no pós-parto tardio, devido à persistência ou progressão da doença que começou durante o parto, mas não foi reconhecida³³.

O risco de pré-eclâmpsia é de 4,1% em primigestas e 1,7% nas gestações posteriores. No entanto este risco aumenta para 14,7% na segunda gestação de mulheres que tiveram pré-eclâmpsia na primeira gestação, e para 31,9% em mulheres que tiveram o distúrbio nas duas gestações anteriores^{1,34}. A incidência global da pré-eclâmpsia tem sido estimada em 5-14%⁵.

Embora a pré-eclâmpsia represente a maior causa de morbimortalidade materna e fetal, os mecanismos celulares e vasculares subjacentes a este distúrbio não têm sido claramente identificados. A placenta é considerada como o órgão iniciador da pré-eclâmpsia/eclâmpsia^{2,14,35,36}. Estudos em gestantes hipertensas e em modelos animais experimentais sugerem que a invasão trofoblástica no miométrio através das artérias espiraladas está inibida na pré-eclâmpsia, fenômeno que pode ser parcial ou incompleto³⁷. A teoria atual sugere que a invasão trofoblástica incompleta no endotélio vascular uterino resulta em paredes musculares mais espessas, vasos musculares ao invés de vasos saculares e flácidos que são a resposta normal à invasão trofoblástica. Estes vasos anormais têm alta resistência ao fluxo sanguíneo, causando diminuição da perfusão placentária e levando à hipóxia que, por sua vez, causa numerosas anormalidades fisiopatológicas, particularmente dano endotelial^{25,35}. A isquemia placentária pode promover a liberação de uma variedade de fatores ativos biológicos, incluindo citocinas tais como fator de necrose tumoral e espécies reativas de

oxigênio^{3,38,39}. O incremento destes fatores no plasma materno pode levar à disfunção celular endotelial⁴⁰ e alteração na liberação de substâncias vasodilatadoras tais como óxido nítrico^{6,39}, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio^{41,42}. Os fatores placentários podem também aumentar a liberação de substâncias vasoconstrictoras provenientes do endotélio como endotelina, tromboxane e angiotensina II, aumentando a concentração de cálcio intracelular e estimulando a contração da musculatura lisa do endotélio vascular dependente do cálcio. Os fatores vasoconstrictores podem também aumentar a atividade das proteinocinases, levando ao incremento da sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio e aumento da contração do músculo liso. A diminuição dos mecanismos de relaxamento vascular e o aumento da contração da musculatura lisa vascular representam uma causa plausível de resistência vascular e pressão arterial aumentadas, associadas à pré-eclâmpsia^{23,27,31,35,43}.

Ainda existem controvérsias se o débito cardíaco está normal, aumentado, ou diminuído neste distúrbio, antes da manifestação da hipertensão. Entretanto, uma vez estabelecida, a doença está usualmente associada com uma diminuição do débito cardíaco e elevação da pressão arterial resultado do incremento da resistência periférica, comparado com a vasodilatação da gestação normal. A hipertensão é frequentemente bastante lábil², refletindo a sensibilidade aumentada da vasculatura a hormônios endógenos pressores e representando uma inversão da resistência vasopressora (primariamente à angiotensina), característica da gestação normal.

Estudo de Bosio et al.⁴⁴ demonstrou claramente a existência de um estado hiperdinâmico circulatório durante a fase latente ou pré-clínica da pré-eclâmpsia. Um débito cardíaco elevado na presença de uma resistência periférica total normal ou baixa está presente precocemente na gestação normal e está mais exagerado durante a fase latente da pré-eclâmpsia. Posteriormente, há um cruzamento circulatório para o modelo tradicional de baixo débito cardíaco e alta resistência coincidindo com a expressão clínica da doença.

Alterações patogênicas da pré-eclâmpsia estão presentes muito antes do diagnóstico clínico. A implantação placentária e as alterações vasculares se completam entre 20 e 22 semanas de gestação e, embora a pré-eclâmpsia seja usualmente diagnosticada na segunda metade da gestação, o dano já ocorreu em estágios iniciais³¹. Diversos estudos indicam que alterações na reatividade vascular, volume plasmático e função tubular renal antecedem, em alguns casos em semanas, ao aumento da pressão arterial, excreção de proteína e retenção de sódio. Estes achados sugerem que as alterações irreversíveis que afetam o bem estar fetal, podem estar presentes antes do diagnóstico clínico.

Tem sido sugerido que a pré-eclâmpsia é uma síndrome ao invés de uma doença, devido à presença de sinais e sintomas específicos com diferentes causas, estando relacionada a um ou mais dos seguintes fatores de risco^{14,16,34,45-54}: a) maternos – idade < 18 anos ou > 35 anos, primeira gestação, primipaternidade ou novo pai, história pessoal ou familiar de pré-eclâmpsia, etnia negra, índice de massa corpórea $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$, intervalo intergestacional < 2 anos ou > 10 anos, hipertensão crônica (especialmente quando secundária a distúrbios como hipercorticalismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma ou estenose da artéria renal), diabetes preexistente (principalmente com doença microvascular), doença renal, lúpus eritematoso sistêmico, trombofilias, história de enxaqueca ou de uso de antidepressivos seletivos de serotonina no primeiro trimestre, ou b) fetoplacentários – gestações múltiplas, hidropsia fetal, doença trofoblástica gestacional e triploidia.

A pré-eclâmpsia pode ser clinicamente caracterizada em formas leve ou grave. É classificada como pré-eclâmpsia grave quando da presença de PAS $\geq 160 \text{ mm Hg}$ ou PAD $\geq 110 \text{ mm Hg}$, proteinúria $> 5 \text{ g/24 h}$, oligúria, sintomas neurológicos, alterações da função hepática, trombocitopenia, síndrome HELLP, podendo evoluir para eclâmpsia nos casos mais severos^{1,6,36,55,56}.

A pré-eclâmpsia também pode apresentar-se de forma precoce (antes de 34 semanas de gestação) ou tardia (após 34 semanas), classificação mais atual, sendo largamente aceito que estas duas entidades têm etiologias diferentes e devem ser consideradas como diferentes formas da doença^{34,57}. A forma tardia é a mais frequente, com menor comprometimento materno e fetal, enquanto a pré-eclâmpsia de início precoce associa-se à forma clinicamente mais grave, há maior taxa de recorrência³⁴ e seu prognóstico é mais sombrio para a gestante e seu conceito⁵⁸. Além disso, pode manifestar-se apenas como um distúrbio materno com crescimento fetal adequado, ou pode apresentar-se com restrição do crescimento fetal intrauterino e sofrimento fetal⁵⁵.

Manifestações neurológicas da pré-eclâmpsia variam de sintomas gerais como cefaleia e confusão mental, a sinais mais específicos como hemiparesia e deficiência visual. Quando convulsões ou estado de coma estão presentes, se constitui na maior causa de morbidade e mortalidade materna, sendo responsável por 50% dos acidentes vasculares cerebrais em gestantes. Na eclâmpsia sinais neurológicos usualmente ocorrem alguns dias antes ou após o parto, cujos achados patológicos mais frequentes são: edema cerebral, infarto isquêmico cerebral e hemorragia parenquimatosa ou subaracnóidea, representando uma forma de encefalopatia hipertensiva^{59,60}.

Admite-se que o mecanismo fisiopatológico subjacente da encefalopatia hipertensiva seja o colapso da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral⁶⁰. Este se mantém estável dentro de certas faixas de pressão arterial, havendo uma vasoconstricção quando a pressão arterial se eleva e uma vasodilatação quando a pressão arterial cai. Sob condições normais, o fluxo sanguíneo cerebral se mantém estável se a pressão arterial média não exceder 150 mm Hg ou cair abaixo de 50-60 mm Hg. Fora destes limites o colapso acontece. Sabe-se também que este colapso ocorre com vasodilatação forçada e subsequente hiperperfusão quando a pressão arterial excede o limite superior da autorregulação. Esta hiperperfusão pode estar associada com a disrupção da barreira sangue/cérebro com extravasamento de líquidos e proteínas (edema vasogênico), e necrose fibrinóide dos vasos sanguíneos envolvidos, o que leva aos sintomas e sinais clínicos. O grau de hiperperfusão é dependente da máxima elevação da pressão arterial média e se correlaciona com a severidade do quadro clínico⁶¹.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia deve ser estabelecido quando da presença de hipertensão e proteinúria em gestantes acima de 20 semanas, previamente normotensas^{1,51}. Na ausência de proteinúria, a doença pode ser diagnosticada quando um ou mais dos seguintes sinais estão presentes: deterioração da função renal (creatinina sérica maior que 0,9 g/l ou débito urinário < 500 ml/dia); envolvimento hepático (epigastria severa e/ou elevação das transaminases); edema pulmonar; envolvimento hematológico [contagem de plaquetas < 100.000/mm³, evidência de anemia hemolítica microangiopática (dehidrogenase láctica > 600 u/l), coagulação intravascular disseminada]; envolvimento neurológico (cefaleia severa, distúrbios visuais persistentes, hiperreflexia); crescimento intrauterino restrito^{55,62}. Pacientes com incremento de 30 mm Hg na PAS ou 15 mm Hg na PAD¹, em relação aos valores observados no início da gestação, devem ser cuidadosamente observadas principalmente se proteinúria e hiperuricemia (≥ 6 mg/dL)² estiverem também presentes.

O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a hipertensão crônica e está baseado em critérios clínicos, laboratoriais e de fundoscopia. Embora edema de membros inferiores comumente esteja presente em gestações normais e não mais esteja incluído entre os critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, o rápido aumento ou o aparecimento de edema em áreas não dependentes (face, mãos), pode ser um sinal de pré-eclâmpsia em desenvolvimento⁵⁰. O diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia grave deve ser feita com outros distúrbios sistêmicos tais como: feocromocitoma, tireotoxicose, nefrite intersticial, fígado gorduroso agudo da gestação, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome urêmica hemolítica, cardiomiopatia periparto, infarto, epilepsia, acidente vascular cerebral, dentre outros³⁶.

Apesar dos grandes ensaios clínicos⁶³, até o momento nenhuma abordagem terapêutica está disponível tanto para a prevenção quanto para o tratamento da pré-eclâmpsia⁵⁵. Anti-hipertensivos estão indicados quando a PAS \geq 160 mm Hg e/ou PAD \geq 110 mm Hg, exceto em caso de hipertensão prévia ou outras causas para pré-eclâmpsia superposta, quando um limite de 160/100 mm Hg é apropriado para a introdução de anti-hipertensivos, cujo objetivo é a prevenção de complicações cerebrovasculares⁶². O parto é o único tratamento curativo da pré-eclâmpsia e deve ser sempre considerado acima de 37 semanas gestacionais em casos de pré-eclâmpsia leve bem controlada, e acima de 34 semanas gestacionais na pré-eclâmpsia grave após a estabilização da condição materna. Pacientes entre 24 e 33 semanas e seis dias devem ser conduzidas de forma expectante em unidade de cuidados terciários, visando à redução da morbidade e mortalidade neonatal por prematuridade^{9,64}.

A prevenção da pré-eclâmpsia está baseada no uso de antiplaquetários (aspirina) que reduzem o risco de pré-eclâmpsia em 10%, em mulheres com pelo menos um fator de risco. Nenhum estudo atualmente permite a determinação da dose exata ou o melhor momento para a introdução da aspirina, no entanto a mesma deve ser iniciada tão cedo quanto possível, ou seja, 12-14 semanas⁵ que corresponde ao começo da primeira fase da invasão trofoblástica.

Heparina de baixo peso molecular está indicada em mulheres com trombofilias e com perdas gestacionais de repetição, entretanto não há dados que comprovem que o seu uso profilático diminua a incidência de pré-eclâmpsia⁵. Pesquisas sobre o uso de cálcio, vitaminas C e E⁶⁵, oligoelementos e óxido nítrico em mulheres de baixo risco, não demonstraram redução da incidência de pré-eclâmpsia ou de desfechos adversos na gestação.

As estatinas que estimulam a expressão da heme oxigenase 1 (HO-1) e inibem a liberação da *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1), poderiam ter o potencial de melhorar a pré-eclâmpsia de aparecimento precoce, mas seu valor preditivo positivo ainda precisa ser determinado em estudos prospectivos⁵.

3.2. Revisão do Conhecimento que Justifica a Hipótese Testada

3.2.1. Manifestações Oftalmológicas na Gestação Normal

As alterações oculares que ocorrem na gestação normal são habitualmente transitórias, podendo se tornar permanentes após este período, ou agravar distúrbios orbitais pré-existentes. Relacionadas ao aumento de hormônios como estrógeno e progesterona e/ou retenção de líquidos, incluem alterações da pigmentação da pele ao redor das pálpebras (cloasma gravídico), ptose palpebral, defeitos na mobilidade ocular, exoftalmia, diminuição

da sensibilidade da córnea (edema), diminuição da produção lacrimal e da pressão intraocular. Não tem sido relatadas alterações das arteríolas, vênulas e leitos capilares retinianos durante a gestação normal. Dentre as condições oculares agravadas pela gestação, a mais comum é a retinopatia diabética enquanto que se observa melhora dos quadros de glaucoma pré-existentes⁶⁶.

3.2.2. Perfusão da Órbita Normal

Quase todo o suprimento sanguíneo do olho provém dos vasos coroidais, que se originam da artéria oftálmica. Esta é o primeiro maior ramo da artéria carótida interna na maioria dos indivíduos, podendo originar-se de dentro do seio cavernoso em 10% dos casos e da artéria meningeia média em 4% dos indivíduos, exibindo uma ampla variação nos padrões dos seus ramos quando se aproxima do olho⁶⁷. Origina-se da região temporal posterior ao nervo óptico e dirige-se anteriormente para a região nasal após cruzar o nervo, onde dá origem a seus ramos⁶⁸. Possui um diâmetro médio de 2,02 mm, um fluxo volumétrico médio de 9,74 ml/min e uma velocidade média de 5,10 cm/s⁶⁹. Os ramos da artéria oftálmica podem ser divididos em: grupo orbital que irriga a órbita e arredores (artérias lacrimal, supra-orbital, etmoidal posterior, etmoidal anterior, média palpebral, frontal e dorsal nasal), e grupo ocular que irriga os músculos e o bulbo do olho (artéria central da retina, artéria ciliar posterior longa e curta, artéria ciliar anterior e artéria muscular)⁷⁰. [Figura 1]

A artéria central da retina entra no nervo óptico distal ao forâmen óptico e termina na retina. Mede apenas 0,3 mm de diâmetro, mas é visível ao oftalmoscópio a 0,5-1,0 cm distal ao nervo na maioria dos indivíduos normais. As artérias ciliares posteriores incluem os ramos curtos e longos, os curtos em número de seis a oito, enquanto os longos usualmente em número

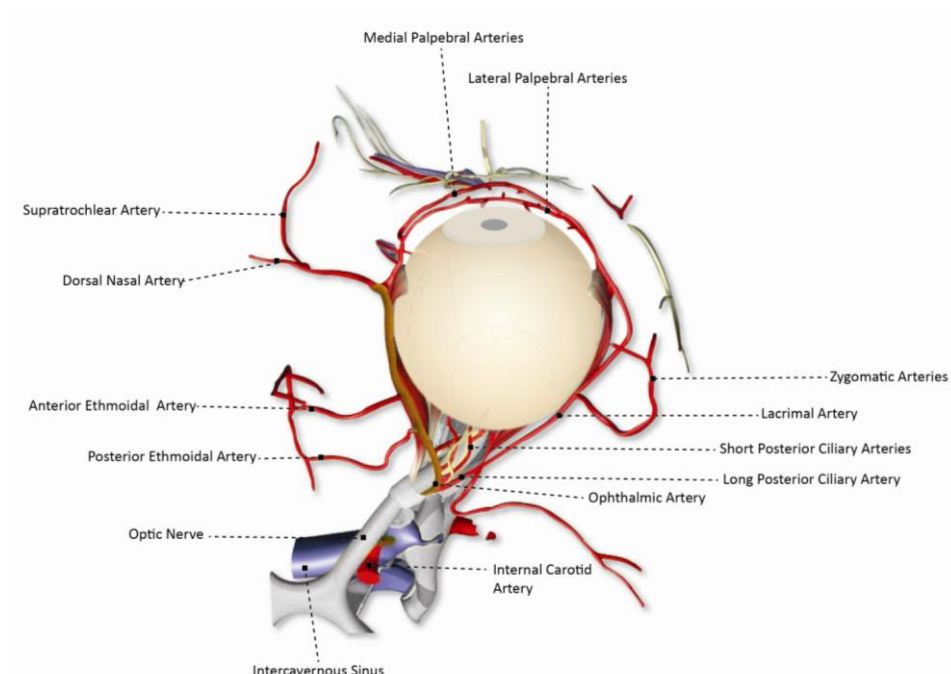


Figura 1. Artéria oftálmica e seus ramos ¹

de dois, ambos vão irrigar o corpo ciliar e são responsáveis pela coloração angiográfica da coróide. A artéria lacrimal emerge da artéria oftálmica, lateral e anteriormente ao nervo óptico, ao longo da superfície superior do músculo reto lateral e se divide em ramos que vão irrigar a glândula lacrimal, pálpebras, globo e músculos. A artéria supratrocLEAR se dirige à tróclea superiormente ao músculo oblíquo superior e sua localização habitualmente dificulta sua visualização. A artéria supra-orbital emerge da artéria oftálmica em várias localizações, corre anteriormente através do entalhe supra-orbital e vai irrigar parte do couro cabeludo. Igualmente, seu curso dificulta a sua visualização²⁰.

As veias oftálmicas passam através da fissura lateral superior orbital em direção à artéria oftálmica e se comunicam com o plexo pterigóide profundo na bochecha, com o seio cavernoso e veias do couro cabeludo e face. Os numerosos ramos venosos correspondem às artérias previamente descritas, sendo a veia central da retina e a veia vorticosa (análoga às artérias ciliares posteriores) facilmente identificáveis²⁰.

A função primária da vasculatura da coróide é prover nutrientes e oxigênio para a retina. A circulação normal da coróide ocorre quando a pressão arterial e venosa coróideais estão entre 15-20 mm Hg, a qual é a pressão normal fisiológica intra-ocular⁶⁷. Embora a pressão intra-ocular seja de importância fundamental para algumas doenças oculares, em indivíduos normais as características das velocidades de fluxo da artéria oftálmica são inteiramente independentes da mesma⁷¹. Grunwald et al.⁷² relataram que a velocidade sanguínea dos vasos retinianos foi significativamente menor e a pulsatilidade significativamente maior com uma pressão intra-ocular de 47 mm Hg mas, segundo Harris & Martin⁷³, não há evidências que pacientes com glaucoma, degeneração macular ou diabetes mellitus cursem com redução da velocidade de fluxo e aumento dos índices de resistência da artéria oftálmica. Estas alterações são em decorrência da doença e não dependentes da pressão intra-ocular.

O fluxo sanguíneo do olho normal é estimado em 0,724 ml/minuto, a maior parte destinada para a úvea e somente 2-5% para a retina. O fluxo é pulsátil e induz a variações na

¹ Gravura especialmente criada para este trabalho

pressão intra-ocular. A circulação retiniana tem um fluxo médio de 0,033 ml/minuto, com uma taxa uniforme central e mais lentamente na periferia, conforme os princípios de um sistema arterial final, com fluxo igual nas arteríolas e vênulas, cujo fluxo também é pulsátil²². A velocidade média nas arteríolas é maior que nas vênulas porque os diâmetros são menores e, na sua autorregulação, provavelmente existe uma resposta local do vaso a metabólitos das células retinianas^{22,73-75}.

As artérias oftálmica e central da têm similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais com as artérias cerebrais intracranianas de pequeno calibre⁷⁶. A artéria oftálmica compõe um dos eixos secundários que ligam o sistema carotídeo externo ao interno, através do seguinte caminho: artéria carótida externa, artéria temporal superficial, artéria supra-orbital, artéria oftálmica e artéria carótida interna, a fim de manter o suporte sanguíneo para o sistema nervoso central^{68,77}.

A autorregulação é definida como a tendência intrínseca de um órgão em manter constante o fluxo sanguíneo, a despeito de alterações da pressão de perfusão e parece que a retina humana normal é capaz de autorregular o seu fluxo até uma pressão arterial sistêmica média de 115 mm Hg²¹. O fluxo da artéria oftálmica é autorregulado talvez para mantê-la menos vulnerável a alterações na perfusão cerebral global. O papel do sistema nervoso autônomo é incerto e, embora receptores autonômicos tenham sido detectados nos vasos retinianos no seu curso extra-ocular, pensa-se que eles estejam ausentes na circulação intra-ocular. Na úvea os receptores autonômicos estão presentes e o fluxo sanguíneo pode ser alterado pela manipulação do sistema nervoso autônomo: a estimulação do sistema simpático diminui o fluxo e a simpatectomia cervical causa elevação deste^{22,78}.

3.2.3. Manifestações Oftalmológicas da Pré-eclâmpsia

Distúrbios visuais na pré-eclâmpsia incluem escotomas, diplopia, diminuição da acuidade visual e fotopsia relatados em 25% das mulheres com pré-eclâmpsia grave e em 50% das mulheres com eclâmpsia⁶⁶. A anormalidade oftalmológica mais comum é espasmo e estreitamento arteriolar retiniano, segmentar ou generalizado, presente em 70% dos casos⁷⁹ e reversível na maioria das mulheres. Outras alterações associadas com a retinopatia hipertensiva⁸⁰ incluem hemorragias, edema retiniano e papiledema, provavelmente em consequência da doença vascular sistêmica coexistente, alterações hormonais, dano endotelial, hipoperfusão ou isquemia. [Figura 2]



espasmo arteriolar

Figura 2. Alterações retinianas na pré-eclâmpsia (fundoscopia) ⁸¹

Cegueira cortical, embora rara, é uma causa de perda visual em mulheres com pré-eclâmpsia, de início súbito e com resposta pupilar e fundoscopia normais. Da mesma forma o descolamento de retina ocorre raramente na pré-eclâmpsia severa ou na eclâmpsia, cujo mecanismo exato permanece desconhecido. Há evidências de que seja secundário ao dano vascular da coróide com transudação de líquido para o espaço sub-retiniano^{79,82}. Na síndrome HELLP os achados oculares incluem descolamento retiniano bilateral com opacidade sub-retiniana e algumas vezes hemorragia do vítreo⁶⁶.

O problema básico em estudar a fisiologia da circulação orbital em indivíduos saudáveis ou não, está na obtenção de informações clínicas acuradas, confiáveis e relevantes sobre os vasos sanguíneos, com mínimo desconforto, inconveniência e risco, e com máxima economia⁸³. O fenômeno Doppler se mostra promissor para o estudo da função vascular. Recentes avanços, combinando a imagem ultrassonográfica com a tecnologia em escalas de cinzas com Doppler colorido (Doppler duplex) são, atualmente, indispensáveis para exames ultrassonográficos em diferentes especialidades médicas⁸⁴ e é a técnica de escolha, não invasiva, usada para o estudo do sistema cerebrovascular. A avaliação acurada do fluxo sanguíneo cerebral é importante para o entendimento da regulação normal deste fluxo, bem como a desregulação que ocorre durante doenças sistêmicas ou locais que afetam a circulação cerebral⁷³.

A Dopplervelocimetria dos vasos orbitais é um método valioso para identificar informações hemodinâmicas sobre os vasos centrais da região retrobulbar, representados por artérias como a oftálmica, a central da retina e a carótida, servindo também para complementar diagnósticos oculares⁸⁵. Este procedimento causa mínimo desconforto para o paciente e, com alguma experiência, o tempo de execução requerido é de no máximo 10 minutos.

3.2.4. O Estudo Doppler dos Vasos Orbitais

A imagem ultrassonográfica se baseia na transmissão e reflexão de ondas sonoras de alta frequência nos tecidos, e é fornecida pela energia destas ondas ao serem refletidas pelas interfaces teciduais, dependentes das propriedades mecânicas destes.

A ultrassonografia com Doppler utilizada neste estudo, baseia-se no efeito Doppler descrito pelo físico austríaco Johann Christian Doppler em 1824. O efeito Doppler é definido como a modificação da frequência ou do comprimento de uma onda sonora, devido ao movimento da fonte emissora, do receptor, ou do refletor da onda e é calculado matematicamente pela equação Doppler⁸⁶:

$$F_d = \frac{2F_t V \cos\Theta}{C}$$

onde:

F_d = diferença da frequência (medida pela máquina)

F_t = frequência transmitida (pela máquina)

V = velocidade do fluxo sanguíneo

Θ = ângulo de insonação entre o feixe sonoro e o vaso

C = velocidade do som em tecidos moles, 1540 m/s

Teoricamente, quando o ângulo de insonação é conhecido, as velocidades podem ser calculadas a partir da equação Doppler. Entretanto, erros nas velocidades mensuradas podem ainda acontecer, por alterações na formação do espectro Doppler, no ângulo de insonação, ou nos pacotes de cálculos fornecidos pelos fabricantes das máquinas. Da mesma forma, o cálculo do fluxo sanguíneo absoluto, particularmente em pequenos vasos quando os diâmetros são usados para avaliar a área transversal⁸⁶. Para minimizar estes erros, diferentes índices têm sido usados para descrever a forma das ondas de velocidade de fluxo (OVF) de forma quantitativa, aliando simplicidade e quantidade de informações obtidas. Os índices mais comumente usados⁸⁷⁻⁸⁹ e disponíveis na maioria dos equipamentos são:

- Índice de resistência (IR) = $(S-D) / S$ (Pourcelot, 1974)
- Índice de pulsatilidade (IP) = $(S-D) / VM$ (Gosling, 1976)
- Razão sístole/diástole (S/D) (Stuart&Drumm, 1980)

onde:

S = pico sistólico (velocidade máxima)

D = velocidade diastólica final

VM= velocidade média

Além destes índices, a OVF pode ser descrita ou categorizada pela presença ou ausência de determinadas características, como fluxo diastólico final e incisura pós-sistólica. Geralmente uma OVF de baixa pulsatilidade é indicativa de baixa resistência distal, enquanto alta pulsatilidade ocorre em leitos vasculares de alta resistência, embora a presença de estenose proximal, ou fístulas arteriovenosas possam modificar a forma das OVF.

Imagens de alta resolução obtidas com a tecnologia Doppler e mensurações na artéria oftálmica de fácil acesso por via transorbital são, atualmente, técnicas bem estabelecidas em oftalmologia, superando as limitações técnicas do Doppler transcraniano pelas dificuldades impostas pela espessura do osso temporal⁹⁰. A técnica de exame dos vasos orbitais foi descrita em 1989 por Erickson et al.²⁰ para o estudo de doenças orbitais localizadas e adotada a seguir pela maioria dos autores^{68,73,76,91}, sendo considerada uma técnica reprodutível⁹²⁻⁹⁵ e de fácil execução, com um tempo médio de 10-15 minutos para um estudo unilateral. Utiliza-se transdutores lineares com frequência de 7 a 10 MHz aplicados diretamente sobre a pálpebra fechada, após a colocação de uma gota de gel sobre a mesma. Os pacientes são examinados em decúbito lateral ou dorsal após um período de repouso de aproximadamente 10 minutos. Utilizando-se o Doppler colorido, o transdutor é posicionado horizontalmente em relação ao globo ocular, realizando-se movimentos de báscula para cima e para baixo, tomando-se o cuidado de não aplicar pressão sobre o olho para evitar artefatos [Figura 3]. O ângulo de insonação deve ser corrigido para menor que 20°, o filtro ajustado para 50 Hz, a frequência de repetição de pulso de 125 kHz e amostra de volume ajustada em 2 mm.

Quando se examina o olho e órbita através das pálpebras, o feixe sonoro é essencialmente paralelo aos vasos orbitais, distinguindo-se as artérias das veias por sua pulsatilidade. O Doppler espectral também ajuda a distinguir os fluxos pulsáteis (artérias) dos fluxos contínuos ou minimamente pulsáteis (veias). O fluxo sanguíneo da artéria oftálmica é identificado a aproximadamente 15 mm do disco óptico, inferior e medialmente ao nervo óptico, obtendo-se pelo menos cinco ondas de velocidade de fluxo consecutivas, de tamanho e



Figura 3. Técnica do exame ²

forma similares, com o Doppler espectral. É descrito como de padrão dicrótico, caracterizado por um pico sistólico alto no início do ciclo cardíaco, um rápido decréscimo da velocidade após o mesmo e uma boa velocidade no final do ciclo⁹⁴. O fluxo diastólico é anterógrado, com duas elevações precedidas de incisuras (proto e mesodiastólica)⁹³. [Figura 4]

A artéria central da retina é um vaso terminal identificado no interior do nervo óptico junto à veia central da retina, a 1 cm da borda do mesmo. Possui uma onda de velocidade de fluxo pulsátil com velocidades baixas, sem incisura protodiastólica e com diástole positiva.

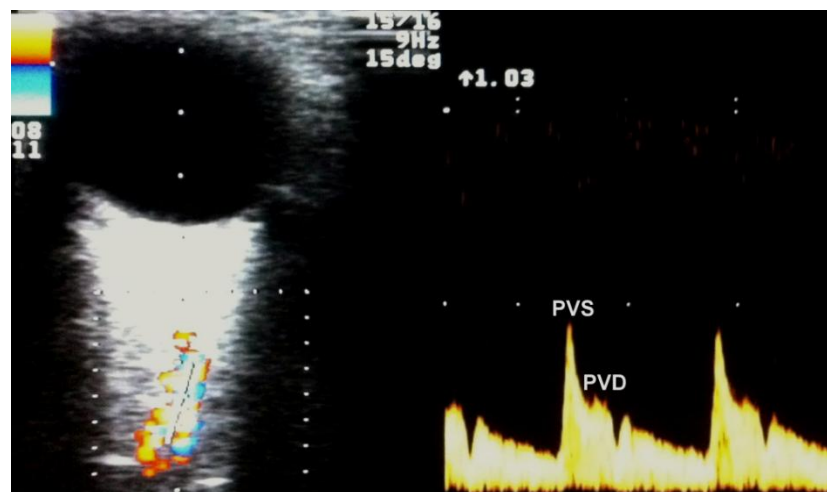


Figura 4. Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em indivíduos normais ³

Os seguintes parâmetros Doppler são calculados automaticamente pelo equipamento de ultrassom: pico de velocidade sistólica (PVS), velocidade diastólica final (VDF), velocidade média (VM), índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP). A razão entre os picos de velocidade (RPV) é um índice utilizado apenas para o estudo da artéria oftálmica, e é calculado dividindo-se a velocidade do fluxo sanguíneo do pico de velocidade mesodiastólica (PVMD) pela velocidade do fluxo sanguíneo do pico de velocidade sistólica⁹⁶.

² Arquivo do autor

³ Arquivo do autor

3.2.5. Plausibilidade Biológica

Considerando-se que os vasos orbitais refletem o estado hemodinâmico da circulação cerebral por suas similaridades anatômicas, embriológicas e funcionais; considerando-se que as alterações patogênicas da pré-eclâmpsia estão presentes muito antes do diagnóstico clínico, caracterizadas por espasmo arteriolar generalizado incluindo o território cerebral e orbital, é racional testar a hipótese de que a Dopplervelocimetria dos vasos orbitais, especialmente da artéria oftálmica, pode detectar essas alterações ou seus fenômenos compensatórios precocemente.

Dentre os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica, o pico de velocidade mesodiastólica é o parâmetro que mais se modifica nos casos de pré-eclâmpsia instalada, sendo responsável pela elevação da razão entre os picos de velocidade. Este índice é considerado como o mais importante para avaliar o grau e a severidade desta patologia, e representa sinais de hiperperfusão ocular. O mecanismo de elevação desse índice na pré-eclâmpsia ainda não está esclarecido, mas parece ser o indicador mais sensível das alterações vasculares orbitais associadas a esta doença.

A elevação das velocidades do fluxo sanguíneo na mesodiástole no segundo trimestre da gestação de mulheres que mais tarde desenvolverão pré-eclâmpsia, poderá representar uma fase inicial de compensação (vasodilatação da macrocirculação – artéria oftálmica), como resposta à vasoconstrição (microcirculação – arteríolas retinianas) característica deste distúrbio hipertensivo, antes do surgimento de sinais e sintomas clinicamente identificáveis e que ela indique uma predisposição para a doença.

3.2.6. Modelos Preditores de Pré-eclâmpsia

Numerosos testes de rastreamento da pré-eclâmpsia têm sido propostos nas últimas décadas, mas nenhum tem se mostrado apropriadamente acurado devido à pobre compreensão da sua etiologia. Como esta síndrome é um distúrbio heterogêneo com etiologia multifatorial, é improvável que seja descoberto um exame capaz de identificar com segurança as pacientes que desenvolverão a doença, sendo necessário mais de um biomarcador, ou um conjunto de biomarcadores para que sejam identificadas todas as mulheres sob risco⁹⁷. Identificar precocemente estas mulheres seria de grande utilidade, pois permitiria que a vigilância fosse direcionada para aquelas com alto risco de desenvolver a doença, possibilitando a adoção de medidas profiláticas. Além disso, os testes preditivos poderiam facilitar as pesquisas sobre intervenções profiláticas, definindo as pacientes de risco que deveriam ser incluídas em estudos clínicos.

Vários parâmetros como pressão arterial da metade da gestação, monitorização ambulatorial da pressão arterial, níveis séricos da subunidade B da gonadotrofina coriônica humana (B hCG), sensibilidade à angiotensina II, excreção urinária de cálcio, concentração urinária de calicreína, ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas, níveis de fibronectina plasmática e ativação plaquetária^{31,98}, têm sido demonstrados como marcadores precoces estatisticamente válidos da doença, mas não foi demonstrado terem um valor preditivo positivo suficiente ou utilidade prática para aplicação em pacientes individuais^{1,99-101}.

A predição da pré-eclâmpsia tem sido baseada na detecção de fatores de risco genéticos, imunológicos, demográficos, relacionados à gestação atual e a doenças maternas, trombofilias^{34,45,48,100,102} e fatores ambientais (altas altitudes¹⁰³ e estresse⁹⁹). Embora a procura por estes fatores de risco seja importante, eles podem não predizer efetivamente a doença por eles próprios. Várias gestantes que não apresentam tais fatores de risco também desenvolvem a doença, o que torna necessária a identificação de outros marcadores bioquímicos e/ou biofísicos que possam predizer tal condição. Neste sentido, vários estudos têm sido desenvolvidos em todo o mundo, mas até o momento, nenhum marcador apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para a identificação de mulheres susceptíveis⁹⁷. Yu et al.¹⁰¹ demonstraram que a probabilidade do desenvolvimento de pré-eclâmpsia aumenta de acordo com o número de fatores de risco na história materna. Por outro lado, tabagismo e história prévia de um parto a termo são fatores protetores para o desenvolvimento subsequente da doença.

North et al.¹⁰⁴ publicaram recentemente (2011) os resultados de um modelo de predição de risco clínico para pré-eclâmpsia em nulíparas saudáveis, em um estudo de coorte prospectiva internacional envolvendo 3000 mulheres. Os modelos preditivos multivariados foram baseados em fatores de risco clínicos isolados obtidos entre 14 e 16 semanas de gestação, ou em combinação com dados ultrassonográficos de perfusão uteroplacentária e biometria fetal estimados entre 19 e 21 semanas. Os valores preditivos foram sumarizados pela estatística-C, encontrando-se uma área sob a curva ROC de 0,71 baseada nos fatores de risco clínicos e de 0,71 quando incluídos os índices Doppler, mostrando que não houve melhora na performance preditora na população estudada. Os autores concluem que para que haja uma considerável melhora na performance preditiva será necessária a adição de outros marcadores. Este estudo também tem o objetivo de verificar se o Doppler da artéria oftálmica incrementa o valor prognóstico de modelos baseados em dados clínicos como esse.

O estudo Doppler das artérias uterinas na avaliação da hemodinâmica uteroplacentária e materna e como teste de rastreamento precoce de pré-eclâmpsia foi proposto na metade dos anos 80. Desde então, muitos resultados conflitantes tem sido relatados, especialmente quanto ao seu valor como preditor desta condição¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Mais recentemente, estudos têm demonstrado que o melhor desempenho deste teste é obtido quando se associa a avaliação qualitativa (presença de incisura protodiastólica bilateral) e quantitativa (índices de impedância elevados)^{57,108-110}. Os resultados destes estudos sugerem que o Doppler das artérias uterinas pode ser um método de rastreamento útil para a predição de desfechos adversos graves¹¹¹ em mulheres de alto risco, pois tem um desempenho melhor do que fatores de risco clínicos¹¹⁰ e um excelente valor preditivo negativo⁵⁵, mas os dados atuais não apoiam o seu uso para o rastreamento de rotina para pré-eclâmpsia. Futuras pesquisas deverão ser concentradas na combinação do Doppler das artérias uterinas com outros testes. No entanto, mais dados são necessários para determinar qual a idade gestacional ótima para o rastreamento e a ferramenta ideal que deve ser utilizada¹¹².

Os diversos marcadores bioquímicos e biofísicos relacionados aos fatores maternos e fetoplacentários^{18,97} que determinam o risco de desenvolver pré-eclâmpsia estão listados na Figura 5.

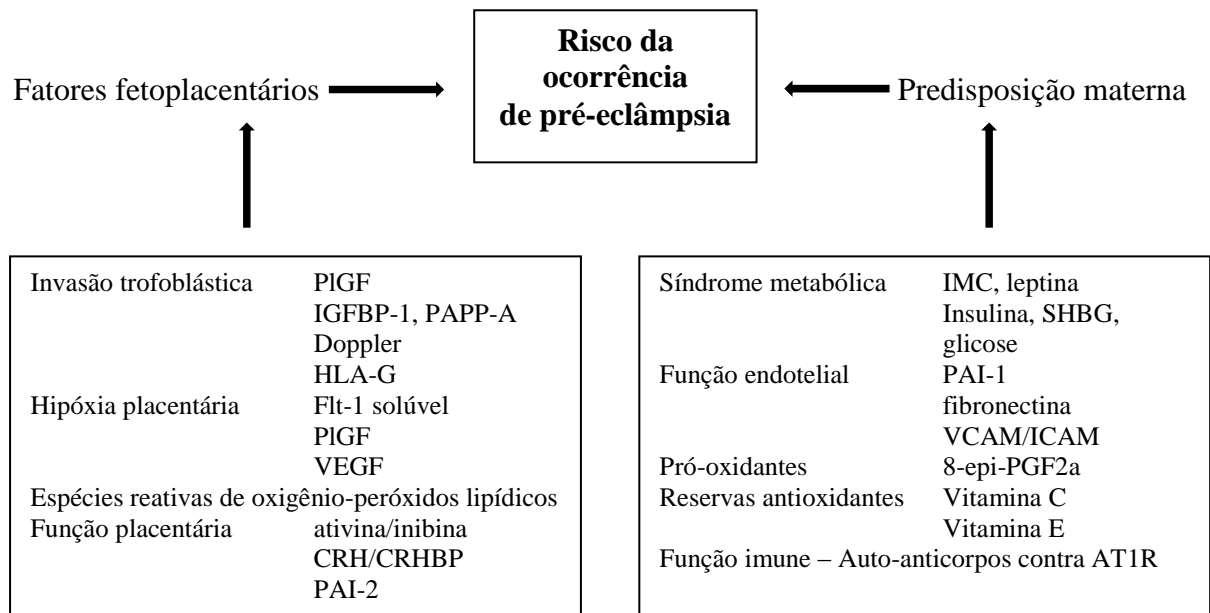


Figura 5. Marcadores bioquímicos e biofísicos que determinam o risco de pré-eclâmpsia⁹⁷

3.3. Revisão dos Trabalhos com Objetivos Similares

3.3.1. Valores de Referência dos Parâmetros Doppler da Artéria Oftálmica na Gestação Normal

Os valores das velocidades médias da artéria oftálmica em indivíduos normais foram descritos por alguns autores^{69,83,84} e, posteriormente, outros trabalhos foram publicados descrevendo os parâmetros Doppler da artéria oftálmica e artéria central da retina ao longo do 2º. e 3º. trimestres da gestação^{93,113-115}. Há um consenso entre as médias dos parâmetros Doppler das artérias oftálmica e central da retina na maioria dos estudos^{76,96,113,114,116-121}, mas há uma divergência em relação ao comportamento dos índices de impedância ao longo da gestação normal. Mackenzie et al.¹¹⁴ em estudo que incluiu 126 gestantes saudáveis, descreveram o IR, IP e S/D (relação sístole/diástole) das artérias oftálmica e central da retina entre 20 e 40 semanas. Encontraram correlação negativa significativa entre todos os índices Doppler da artéria central da retina e a idade gestacional, enquanto que na artéria oftálmica só observaram correlação negativa entre o IR e S/D e a idade gestacional, mas não o IP. Ohno et al.¹²⁰, avaliando 118 gestantes saudáveis entre 20 e 41 semanas de gestação, relataram uma correlação negativa significativa entre o IP da artéria oftálmica e a idade gestacional. Os achados destes estudos foram atribuídos ao incremento da velocidade final diastólica com a evolução da gestação normal, pela diminuição da resistência periférica. Dados semelhantes foram descritos por Oliveira et al.¹¹⁵ que encontraram um diminuição significativa dos valores dos IR e IP com o evoluir da gestação. Por outro lado, Diniz et al.⁹³ e Carneiro et al.¹¹³ não encontraram correlação positiva ou negativa entre os parâmetros Doppler de ambas as artérias em relação à idade gestacional. Os valores dos principais parâmetros Doppler da artéria oftálmica ao longo da gestação estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores dos percentis 5º e 95º dos índices Doppler da artéria oftálmica na gestação normal (modificada de Carneiro et al.¹¹³)

IG	IR		IP		PVS		PVMD		VDF	RPV		
	5º	95º	5º	95º	5º	95º	5º	95º		5º	95º	
20	0.67	0.91	1.32	2.66	25.90	37.90	10.57	20.30	3.20	9.60	0.33	0.62
21	0.63	0.88	1.30	2.58	26.35	43.60	11.40	24.00	3.48		0.36	0.62
22	0.64	0.88	1.22	2.52	26.22	45.87	12.08	25.83	3.75		0.38	0.63
23	0.64	0.87	1.18	2.48	26.54	47.47	11.96	27.20	4.03		0.39	0.64

24	0.63	0.87	1.17	2.38	26.62	50.40	12.45	29.50	12.57 4.30	0.41	0.65
25	0.61	0.85	1.16	2.35	25.52	49.23	12.91	30.00	13.74 4.57	0.39	0.65
26	0.65	0.83	1.19	2.34	25.73	50.40	11.46	28.60	15.05 4.85	0.38	0.65
27	0.67	0.83	1.19	2.33	24.77	50.40	10.60	28.00	15.60 5.20	0.37	0.65
28	0.66	0.83	1.19	2.30	24.00	51.50	11.25	28.10	15.70 4.85	0.37	0.65
29	0.64	0.84	1.16	2.25	25.05	52.60	12.20	29.67	15.30 4.60	0.38	0.67
30	0.64	0.85	1.14	2.29	26.10	54.60	12.97	30.90	16.12 4.87	0.40	0.68
31	0.63	0.85	1.12	2.33	27.00	51.47	12.86	31.95	17.50 4.92	0.41	0.70
32	0.62	0.86	1.08	2.37	27.90	49.60	12.70	27.45	17.54 4.90	0.40	0.71
33	0.61	0.86	1.04	2.31	26.03	45.20	11.82	27.30	15.74 4.53	0.39	0.71
34	0.63	0.86	1.06	2.25	25.80	45.00	11.23	26.90	13.80 4.17	0.37	0.68
35	0.63	0.84	1.06	2.16	24.42	44.80	10.58	26.58	13.50 4.15	0.37	0.66
36	0.62	0.82	1.09	2.07	22.67	44.60	10.45	25.85	14.60 4.80	0.38	0.71
37	0.60	0.81	1.01	1.98	23.80	47.13	10.47	26.10	15.00 5.30	0.38	0.73
38	0.58	0.79	0.94	1.86	24.74	52.20	10.20	40.70	16.73 6.00	0.39	0.77
39	0.71	0.77	1.50	1.75	25.40	45.50	12.70	24.70	21.70 6.80	0.45	0.66
									13.00		

IR, índice de resistência; IP, índice de pulsatilidade, PVS, pico de velocidade sistólica; PVMD, pico de velocidade mesodiastólica; VDF, velocidade diastólica final; RPV, razão entre os picos de velocidade.

Lieb et al.⁸⁴ e Hata et al.⁹¹ demonstraram não haver diferenças significativas entre os fluxos retinianos dos olhos direito e esquerdo, nem diferenças estatisticamente significantes entre os índices Doppler de pacientes não gestantes e os de gestantes normais⁹¹. Mathiessen et al.⁹⁴ demonstraram que o método tem uma alta reprodutibilidade (coeficiente de correlação intraclasse variando entre 0,89 e 0,98), pré-requisito para o seu uso na prática clínica e pesquisa.

3.3.2. Parâmetros Doppler da Artéria Oftálmica na Pré-eclâmpsia

É geralmente aceito que a vasoconstrição arteriolar generalizada, causada por disfunção endotelial, está associada com a iniciação da pré-eclâmpsia, e o envolvimento ocular tem sido frequentemente relatado nesta doença. Estudos em mulheres pré-eclâmpicas mostram que os

índices de resistência da artéria oftálmica aumentam com a elevação da pressão arterial, uma resposta oposta à vista na gestação normal e não aparente na artéria cerebral média. Este resultado poderia indicar vasoespasmó em vasos de pequeno calibre nesta doença⁷³.

O emprego do Doppler colorido e espectral para estudo da artéria oftálmica em gestantes foi proposto por Hata et al. em 1992⁹¹. Neste estudo, e posteriormente em outros dois^{7,119}, estes autores avaliaram os parâmetros Doppler de pacientes não gestantes, gestantes normotensas e pré-eclâmpicas e encontraram diminuição da resistência vascular na artéria oftálmica de mulheres com pré-eclâmpsia leve, traduzida por redução dos índices de pulsatilidade e aumento das velocidades sanguíneas, oposto ao que seria esperado para uma resistência vascular aumentada, o que contraria a hipótese inicial de vasoconstricção neste território.

Seguiram-se vários estudos que comprovaram os achados de Hata et al. [Tabela 2]. Belfort et al¹²². demonstraram uma correlação negativa entre a pressão arterial média e os IR das artérias oftálmica e central da retina em pacientes com pré-eclâmpsia, enquanto Ayaz et al.¹¹⁶ encontraram baixos IR e IP da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia leve/moderada. Ohno et al.¹²⁰ e Belfort & Saade¹²³ estudando pacientes com e sem distúrbios visuais, fenômenos que precedem a eclâmpsia, encontraram IP mais baixo e VM mais alta em pacientes com fotofobia, sugerindo diminuição da resistência vascular ou hiperfluxo e edema retiniano, secundários à vasoconstricção inicial, dano endotelial e perda da autorregulação hemodinâmica cerebral.

Em 2002 Nakatsuka et al.⁹⁶ introduziram um novo índice por eles denominado “*peak ratio*” (que corresponde à RPV), o qual seria mais adequado para vasos com padrões de fluxo dicrótico como a artéria oftálmica. Verificaram que este índice foi significativamente maior na pré-eclâmpsia severa quando comparado com a pré-eclâmpsia leve permitindo, portanto, o diagnóstico do grau desta patologia. Os outros índices não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Tabela 2. Características e principais resultados de estudos que avaliaram o Doppler da artéria oftálmica em gestações complicadas por distúrbios hipertensivos

Estudo	Desenho do Estudo	Variáveis	Grupos de Comparação	Pré-eclâmpsia
Hata ⁹¹	Transversal	PVS, VDF, VM, IP	NG X GN X PE	IP menor
Belfort ¹²³	Relato de caso	PVS, VDF, IP da ACR	----	Mg SO4 produz vasodilatação cerebral
Hata ¹¹⁹	Transversal	PVS, VDF, VM, IP	GN X PE	Velocidades maiores, IP menor
Giannina ⁷⁷	Transversal	PVS, VDF, VM, IR, IP	GN X PE	Velocidades maiores, IR e IP menores

Hata ⁷	Transversal	PVS, VDF, VM, IP	NG X GN X PE X HG X HC	IP menor na pré-eclâmpsia severa
Belfort ⁷⁶	Transversal	VDF e IR	GN X PE	Correlação positiva entre PAM e IR
Ohno ¹²⁰	Transversal	PVS, VDF, VM, IP	GN X PE	IP menor na iminência de eclâmpsia
Takata ¹²¹	Transversal	PVS, VDF, VM, IR, IP, RPV	GN X RCIU X PE	RPV maior
Ayaz ¹¹⁶	Transversal	PVS, VDF, IP, IR	GN X PE	IR e IP menores; ↑no agravamento
Barbosa ¹²⁴	Transversal	IR, VM	GN X PE severa	VM maior e IR menor
Diniz ¹²⁵	Transversal	PVS, PVMD, IR, IP, RPV	GN X PE	Velocidades e RPV >; ↑no agravamento
Stein ¹²⁶	Caso-controle	PVS, PVMD, IR, IP, RPV	GN X PE	IR e IP menores e RPV maior
Barbosa ¹²⁷	Longitudinal	IR	PE severa	IR menor que 0,56

NG, não gestantes; GN, gestantes normais; HG, hipertensão gestacional; HC, hipertensão crônica

Posteriormente, outros trabalhos^{118,124-127} também demonstraram a relação entre o grau e a severidade da pré-eclâmpsia e os índices Doppler. Diniz et al.^{118,125} encontraram a RPV, o PVS e a VDF da artéria oftálmica significativamente mais elevados nos casos de pré-eclâmpsia severa quando comparados aos de mulheres com pré-eclâmpsia leve, e uma elevação dos fluxos sistólico e diastólico ocorreu quando a doença se tornou mais grave. Estes mesmos autores estabeleceram que o melhor parâmetro para diferenciar a hipertensão crônica da pré-eclâmpsia é a RPV e 0,75 é o melhor ponto de corte, enquanto Stein¹²⁶ estabeleceu um ponto de corte de 0,72 para o diagnóstico da pré-eclâmpsia, com sensibilidade de 81%, especificidade de 93% e área sob a curva ROC de 0,93. Mais recentemente, Barbosa¹²⁷ estabeleceu um IR da artéria oftálmica de 0,56 como o melhor ponto de corte para evidência clínica de encefalopatia posterior reversível, com uma área abaixo da curva ROC de $0,81 \pm 0,039$ e com um *odds ratio* estimado de 12,67.

Estudo de Giannina et al.⁷⁷ demonstrou que as alterações vasculares que ocorrem na pré-eclâmpsia persistem após o parto. Os autores encontraram que o PVS da artéria central da retina permaneceu significativamente mais elevado 6 a 12 semanas após o parto de mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia, em comparação com o grupo normal. Este achado sugere que a vasoconstrição das arteríolas distais à artéria central da retina persiste no puerpério. Além disso, estes autores demonstraram que a VDF e a VM da artéria oftálmica foram significativamente mais elevadas que no grupo normal, associadas ao IR e IP significativamente menores no mesmo período do puerpério. Estes achados implicam em vasodilatação compensatória deste vaso, em um esforço para manter a perfusão do tecido isquemiado. Ainda de acordo com os dados deste estudo, após 12 semanas do parto há uma tendência para aumento dos IR e IP e diminuição da VDF da artéria oftálmica para valores

comparáveis aos das pacientes normotensas, indicando que todos os pequenos vasos retornaram à sua função normal nas mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia.

Vale ressaltar que todos estes dados acima citados são resultados de estudos realizados em pacientes que já tinham o diagnóstico de pré-eclâmpsia instalada e, portanto, não são estudos prognósticos.

Várias teorias procuram explicar a hiperperfusão e vasodilatação orbital que ocorrem nas gestantes com pré-eclâmpsia. De acordo com Easterling & Benedetti²⁹, o aumento do débito cardíaco levaria à vasodilatação sistêmica compensatória, tentando manter a pressão arterial estável. Com a progressão da doença, haveria elevação da resistência vascular, caracterizada pela vasoconstrição. Outra teoria aventada é a de que diante da elevação da pressão arterial sistêmica haveria abertura de leitos vasculares secundários, com desvio de sangue do sistema nervoso central e órbitas para o sistema periférico. Isto promoveria vasodilatação das artérias orbitais a fim de manter adequada irrigação para o sistema nervoso central e órbita^{117,126,127}. Outra teoria baseia-se na hipótese de que o vasoespasma na pré-eclâmpsia predominaria na microvasculatura, levando à isquemia local. Nesta situação, haveria um processo de compensação inicial pela dilatação das artérias de maior calibre (artéria oftálmica), num esforço de aumentar a perfusão do tecido isquemiado e manter a oxigenação adequada dos territórios nobres (sistema nervoso central). Este mecanismo caracterizaria uma possível “centralização materna”, análoga à centralização fetal que ocorre no sofrimento fetal agudo⁷⁷.

Além disso, o processo fisiopatológico da pré-eclâmpsia começa meses antes do aparecimento da doença²⁹. A insuficiência placentária pode predispor à pré-eclâmpsia ou a um estado patológico desconhecido, o qual pode estar presente muito tempo antes da doença clínica, resultando em má nutrição fetal. Este estado normotensivo na gestação, com débito cardíaco elevado e vasodilatação compensatória, pode ser definido como pré-eclâmpsia latente ou assintomática^{57,128}.

Acredita-se que o IP e a RPV da artéria oftálmica sejam os índices que melhor refletem a vascularização no território ocular e a RPV o índice mais importante para avaliar o grau e a severidade da pré-eclâmpsia. Quanto maior a RPV maior a gravidade da doença, representando sinais de hiperperfusão neste território. O agravamento da pré-eclâmpsia está associado à diminuição da resistência vascular da órbita, secundária à vasodilatação decorrente de mecanismos autorregulatórios, que se reflete nos parâmetros Doppler com: aumento das velocidades, diminuição do IR e IP e aumento da RPV pela elevação das velocidades do fluxo na mesodiástole¹¹⁸.

O presente trabalho tem como referencial teórico estes conceitos e os resultados de estudos citados nesta revisão da literatura. Considerando-se que a pré-eclâmpsia é uma doença cujos mecanismos fisiopatológicos começam meses antes do aparecimento dos sinais e sintomas clínicos; considerando-se os mecanismos compensatórios e autorregulatórios acima descritos e considerando-se que no território ocular estes mecanismos compensatórios se traduzem em vasodilatação orbital detectada pela Dopplervelocimetria, é racional testar a hipótese de que estes fenômenos compensatórios podem ser detectados em fases mais precoces da gestação.

3.3.3. Dopplervelocimetria dos Vasos Cerebrais na Pré-eclâmpsia

Vários trabalhos foram desenvolvidos com foco na artéria cerebral média materna, utilizando-se os parâmetros Doppler e a pressão de perfusão cerebral na avaliação da hemodinâmica cerebral em pacientes com pré-eclâmpsia^{122,129-145}. Essa artéria irriga os lobos parietais que são especialmente susceptíveis à injúria encefalopática e isquemia e, portanto, seu estudo permite inferir sobre a perfusão cerebral. Foram descritos aumento da pressão de perfusão cerebral e diminuição dos índices de impedância em mulheres com pré-eclâmpsia quando comparadas com pacientes normais, assim como em pacientes hipertensas prévias à gestação que desenvolveram pré-eclâmpsia superajuntada^{131,141}, com cefaleia¹³⁰, sintoma que precede em muitos casos a eclâmpsia. Os autores sugerem que a pressão de perfusão cerebral e não o fluxo sanguíneo cerebral pode ser o determinante crítico de dano cerebral na pré-eclâmpsia, associado à severidade da doença¹³³. Posteriormente, verificaram que a pressão de perfusão cerebral estava elevada em todas as artérias cerebrais, demonstrando que as alterações hemodinâmicas cerebrais na pré-eclâmpsia são generalizadas¹⁴⁶.

Williams et al.¹⁴³ não encontraram diferenças significativas dos índices Doppler da artéria cerebral média entre pacientes com síndrome HELLP e pré-eclâmpicas, enquanto Mandik et al.¹³⁶ e Belfort et al.¹⁴⁷ descreveram um incremento significativo dos índices de resistência e das velocidades do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média em pacientes com pré-eclâmpsia grave e com iminência de eclâmpsia. Observaram também diminuição destes índices após o uso de sulfato de magnésio. Estes autores sugerem que medidas seriadas do fluxo sanguíneo desta artéria podem ser usadas na predição de eclâmpsia e na avaliação dos efeitos da terapia com sulfato de magnésio^{147,148}.

Em outro trabalho, Belfort et al.¹¹⁷ incluíram os vasos orbitais (artéria central da retina e artéria oftálmica) além da artéria cerebral média na avaliação de mulheres com e sem pré-eclâmpsia, e verificaram que em pacientes normotensas há uma relação direta inversa entre a

pressão arterial média e os índices de resistência em todos os vasos. Em pacientes pré-eclâmplicas os índices de impedância da artéria cerebral média não se correlacionaram com a pressão arterial média, enquanto os dos vasos orbitais sim, sugerindo que na pré-eclâmpsia os vasos distais à artéria cerebral média reagem diferentemente das artérias orbitais à elevação da pressão arterial média¹²⁹. Isto pode ter implicações na fisiopatologia das características cerebrais da pré-eclâmpsia.

3.3.4. Dopplervelocimetria dos Vasos Centrais na Predição de Pré-eclâmpsia

Em relação à habilidade das alterações cerebrovasculares em prever o desenvolvimento de pré-eclâmpsia existem poucos trabalhos publicados, todos estudando a artéria cerebral média materna utilizando o Doppler transcraniano e com resultados conflitantes. Dentre eles, um estudo de coorte prospectiva, no qual Riskin-Mashiah et al.¹³⁸ avaliaram 166 gestantes previamente normotensas e encontraram IR e IP significativamente menores em pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, com uma sensibilidade de 80%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 62% e valor preditivo negativo de 88% quando o IR fosse menor que 0,52. Não houve diferença significativa da pressão de perfusão cerebral entre os dois grupos. Segundo os autores, estes dados podem significar o desenvolvimento de uma autorregulação cerebral anormal, ou apenas uma redefinição dos limites autorregulatórios nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, antes que a doença clínica se tornasse aparente, enquanto que as alterações na pressão de perfusão cerebral só ocorrem quando o processo patológico já está instalado. Posteriormente, Belfort et al.¹³⁵ estabeleceram o valor da pressão de perfusão cerebral > 46 mm Hg no segundo trimestre gestacional em população de baixo risco, como preditor de pré-eclâmpsia com uma sensibilidade de 63% e uma especificidade de 79%.

Um segundo estudo, aninhado de uma coorte prospectiva prévia e definido como caso-controle, Williams e Moutquin¹⁴⁵ avaliaram 20 pacientes pré-eclâmplicas e 40 normotensas e não encontraram diferenças significativas dos parâmetros Doppler da artéria cerebral média no segundo trimestre (20-24 semanas) entre os dois grupos, com uma sensibilidade em prever a pré-eclâmpsia de apenas 10 a 15%.

Mais recentemente (2012), Belfort et al.¹⁴⁹ publicaram o resultado do estudo Doppler da artéria cerebral média envolvendo 405 gestantes de baixo risco no segundo trimestre e confirmaram os achados descritos por Riskin-Mashiah, com uma sensibilidade de 86% e especificidade de 93% em prever pré-eclâmpsia quando $IR < 0.54$ e $IP < 0.81$.

Em relação ao estudo Doppler dos vasos orbitais e em especial da artéria oftálmica, não existem trabalhos publicados avaliando sua acurácia em prever a pré-eclâmpsia. Em

função desta lacuna da literatura, foi idealizado esse trabalho com o objetivo de testar a hipótese de que a Dopplervelocimetria da artéria oftálmica é um preditor independente em relação ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia, no segundo trimestre gestacional.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do Estudo

Estudo observacional de coorte prospectiva para os objetivos primários (Artigo 3) e de corte transversal para o objetivo secundário (Artigo 2).

4.2. Local do Estudo

Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA), Salvador - Ba, maternidade referência para gestações de alto risco, que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde. Os ambulatórios funcionam de segunda a sexta-feira nos dois turnos, e as pacientes são acompanhadas por profissionais de áreas específicas de acordo com os respectivos fatores de risco. No decorrer da gestação as pacientes são encaminhadas para o Serviço de Ultrassonografia onde são realizados os exames em épocas pré-definidas, de acordo com os protocolos da Unidade. Neste serviço é que foi selecionada a população, objeto de estudo deste trabalho.

4.3. Seleção da População

O nosso objetivo foi selecionar uma população alvo de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Para tal, foram admitidas de forma consecutiva mulheres entre 20 e 28 semanas de gestação que se apresentaram ao Serviço de Ultrassonografia oriundas do ambulatório de pré-natal de alto risco do IPERBA, no período de março de 2010 a março de 2012. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: primigestas com idade menor ou igual a 18 anos e maior ou igual a 40 anos, história pessoal ou familiar de pré-eclâmpsia, primipaternidade (coabitação menor que um ano) ou novo pai, gemelaridade, hipertensão prévia à gestação, diabetes prévio à gestação, obesidade (índice de massa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$), trombofilias e doenças autoimunes. Foram excluídas pacientes fumantes, pacientes em uso de drogas anti-hipertensivas oculares ou sistêmicas, e aquelas que não concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Cada paciente foi estudada apenas uma vez. Como resultado dos critérios de inclusão e exclusão acima descritos, uma amostra 347 gestantes de risco para pré-eclâmpsia foi selecionada.

Após a triagem, as gestantes foram convidadas a participar do estudo após minuciosa explicação acerca dos objetivos, do protocolo do estudo e da técnica do exame e, todas que concordaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A coorte teve início em março de 2010, permanecendo ativa até junho de 2012 quando aconteceu o parto da última paciente.

4.4. Protocolo do Estudo

Após a seleção da paciente, foi realizada anamnese completa de acordo com ficha clínica previamente estruturada, aferição da pressão arterial, pesquisa de proteinúria com fita reagente e os exames ultrassonográficos: obstétrico completo e estudo Doppler das artérias

uterinas e da artéria oftálmica. De todas, foram obtidas informações obstétricas e perinatais completas.

A pressão arterial foi aferida em todas as pacientes a cada visita após um período de repouso mínimo de 10 minutos, utilizando-se a seguinte técnica: paciente sentada, com o braço apoiado na altura do precórdio usando-se tensiômetro aneróide (Tycos - Welch Allyn Inc. USA). Utilizou-se o braço esquerdo de todas as gestantes para aferição e, de cada uma foram realizadas duas medidas consecutivas. Foi considerado o valor da pressão arterial sistólica o primeiro som audível e o da pressão arterial diastólica o 5º. som de Korotkoff. A pressão arterial média (PAM) foi calculada aplicando-se a seguinte fórmula: $PAM = PAD + (PAS-PAD/3)$.

A idade gestacional foi calculada pelo primeiro dia do último período menstrual, para pacientes com dados confiáveis, e confirmada por exame ultrassonográfico do primeiro trimestre ou precoce do segundo trimestre (≤ 20 semanas). Se estes dados eram desconhecidos ou não confiáveis, a idade gestacional foi calculada por exame ultrassonográfico prévio. O índice de massa corporal foi calculado considerando-se o peso pré-gestacional referido pela gestante, aplicando-se a seguinte fórmula: $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$.

As pacientes foram seguidas prospectivamente até o parto e sua evolução registrada obedecendo ao seguinte protocolo: mensalmente até 32 semanas, após, quinzenalmente até 36 semanas e semanalmente até o parto, ou sempre que intercorrências indicassem a necessidade de retorno. Para avaliação dos desfechos, a princípio as pacientes foram contatadas por telefone para obtenção de dados acerca da data e tipo de parto, peso fetal ao nascer e intercorrências clínicas e obstétricas. Nos casos suspeitos ou confirmados da ocorrência de distúrbios hipertensivos no período de periparto, procedeu-se a revisão dos prontuários a fim de melhor caracterização e comprovação clínico-laboratorial dos desfechos. Adicionalmente, dos prontuários que foram analisados no pós-parto foram coletados outros dados laboratoriais como ácido úrico, creatinina, LDH e transaminases séricas, que são exames realizados de rotina no IPERBA em pacientes com suspeita clínica de pré-eclâmpsia.

4.5. Metodologia do Exame

Todos os exames Doppler da artéria oftálmica foram realizados por um único observador (autor deste trabalho) no momento da admissão da paciente ao estudo e, aproximadamente 14% deles, foram simultaneamente realizados por outro observador treinado e habilitado para testar a concordância interobservador. Foi utilizado um equipamento de ultrassonografia de

alta resolução (Medison SonoAce 8000 Ultrasound System, Seul, Korea), com transdutor linear eletrônico na frequência de 7,5 MHz. As pacientes foram examinadas em decúbito dorsal com inclinação da cabeça de aproximadamente 15° após um período de repouso de pelo menos 10 minutos.

A técnica usada foi a mesma já consagrada e descrita por vários autores^{20,68,73,76,91}. Após a colocação de uma pequena quantidade de gel de metilcelulose sobre a pálpebra fechada, o transdutor foi posicionado horizontalmente sem pressionar a órbita, realizando-se movimentos de bascula para cima e para baixo até a identificação da artéria oftálmica a aproximadamente 15 mm do globo ocular, utilizando-se o Doppler colorido. Com o Doppler espectral foram obtidas cinco ondas de velocidade de fluxo de tamanho e forma similares e, em seguida, realizadas as mensurações de sete parâmetros Doppler em uma única OVF. As variáveis analisadas foram: pico de velocidade sistólica (PVS), velocidade diastólica final (VDF), pico de velocidade mesodiastólica (PVMD), velocidade média (VM), índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e razão entre os picos de velocidade, (RPV).

Apenas o olho direito foi examinado, uma vez que estudos prévios^{84,91,93} demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre os fluxos sanguíneos dos dois olhos. O ângulo de insonação entre o feixe sonoro e a orientação do vaso foi corrigido para menor que 20° e o ganho ajustado individualmente para cada exame e mantido constante durante todo o exame. A frequência de repetição do pulso foi ajustada em 1250 Hz para evitar *aliasing* e o tamanho da amostra de volume foi estabelecido em 2 mm. Todos os parâmetros Doppler foram calculados automaticamente pelo equipamento de ultrassom, exceto a RPV que foi calculada obtendo-se a razão entre o PVMD e o PVS.

Adicionalmente foram obtidos os valores dos índices Doppler (IR, IP e S/D) de ambas as artérias uterinas de todas as pacientes estudadas, tendo sido classificadas como normais ou anormais, de acordo com a presença de incisura protodiastólica uni ou bilateral e/ou aumento da resistividade.

4.6. Critérios Para o Diagnóstico do Desfecho Pré-eclâmpsia

Para o diagnóstico da pré-eclâmpsia foram utilizados os critérios adotados na última revisão do *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* em 2000¹, segundo o qual pré-eclâmpsia é definida como a ocorrência de hipertensão e proteinúria em pacientes previamente normotensas acima de 20 semanas gestacionais. A ocorrência de hipertensão acima de 20 semanas gestacionais sem

proteinúria documentada, foi classificada como hipertensão transitória da gestação ou hipertensão gestacional.

4.7. Hipóteses Estatísticas

Hipótese nula: Os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica no segundo trimestre gestacional são iguais entre mulheres que desenvolveram e que não desenvolveram pré-eclâmpsia.

Hipótese alternativa: Os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica no segundo trimestre gestacional são diferentes entre mulheres que desenvolveram e que não desenvolveram pré-eclâmpsia.

4.8. Operacionalização de Variáveis

Variável Dependente (desfecho):

Ocorrência de pré-eclâmpsia.

Variáveis Independentes (preditoras):

Pico de Velocidade Sistólica

Velocidade Diastólica Final

Velocidade Média

Pico de Velocidade Mesodiastólica

Índice de Resistência

Índice de Pulsatilidade

Razão entre os Picos de Velocidade

Covariáveis Clínicas:

Primigestação precoce

Primigestação tardia

História pessoal ou familiar de pré-eclâmpsia

Primipaternidade ou novo pai

Gemelaridade

Hipertensão prévia à gestação

Diabetes prévio à gestação

Obesidade (índice de massa corporal > 30)

Trombofilias

Doenças autoimunes

4.9. Análise dos Dados

A metodologia específica utilizada está descrita nos respectivos artigos. De forma sumária:

Artigo 1 – Foi usada como estratégia de busca as bases de dados MedLine/PubMed e SciELO/Lilacs nos últimos 15 anos. Foram empregadas no Medline/Pubmed as seguintes palavras-chave: [*maternal, ophthalmic artery, Doppler*]; [*maternal, orbital vessels, Doppler*]; [*maternal, ophthalmic artery, preeclampsia*]; [*maternal, orbital vessels, preeclampsia*]; [*maternal, orbital Doppler ultrasonography, preeclampsia*]; [*ophthalmic artery, hypertensive disorders, Doppler*]. No Lilacs/SciELO as palavras chave utilizadas foram: [artéria oftálmica, Doppler, pré-eclâmpsia]; [gravidez, pré-eclâmpsia, Doppler da artéria oftálmica]. Foram encontrados 184 artigos gerais, sendo 53 correlacionados e, pela leitura dos títulos foram selecionados para revisão somente os artigos que abordavam os temas em questão: Dopplervelocimetria dos vasos orbitais (artéria central da retina, artéria oftálmica e artérias ciliares posteriores) e pré-eclâmpsia, totalizando 36 estudos. Após a leitura dos mesmos, foram selecionados 12 estudos relevantes. Revisões narrativas (2), editoriais (4) e outros artigos relacionados (18) foram utilizados apenas como embasamento científico para aprimorar o conhecimento sobre o tema.

Artigo 2 – Foram obtidos as médias \pm desvios-padrão dos parâmetros Doppler da artéria oftálmica em gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia e para cada faixa de idade gestacional foram descritos intervalos de confiança no nível de 95%. As médias encontradas nesta amostra foram comparadas com valores de referência obtidos por estudo prévio da população geral de gestantes, utilizando-se teste t para uma única amostra. Por fim, foi utilizado coeficiente de correlação de Pearson (r) para verificar o grau de associação linear entre os parâmetros Doppler e a idade gestacional. As análises foram realizadas com o software SPSS versão 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Artigo 3 – As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição e foram expressas como média e desvio-padrão. As comparações entre os grupos foram feitas utilizando-se o teste t de Student. As comparações de dados das variáveis dicotômicas foram realizadas utilizando-se o teste do quiquadrado. A associação univariada foi identificada pela comparação dos valores dos parâmetros Doppler da artéria oftálmica entre mulheres com pré-eclâmpsia e sem pré-eclâmpsia pelo teste t de Student, tendo sido identificados como

preditores de risco o PVS, a VM, a VDF, o PVMD e o RPV (nível de significância considerada, $P < 0,05$). Uma vez identificados como preditores de risco, estes parâmetros foram avaliados quanto à sua predição independente utilizando-se modelos multivariados de regressão logística, onde a ocorrência de pré-eclâmpsia foi definida como desfecho dicotômico e os marcadores foram ajustados para covariáveis clínicas (considerou-se um nível de significância $P < 0,20$ e/ou plausibilidade biológica).

A regressão logística foi realizada em três etapas: inicialmente foram introduzidos como covariáveis os parâmetros Dopplervelocimétricos identificados como preditores de risco (modelo Doppler) e em uma segunda etapa as variáveis clínicas e os fatores de risco clássicos (modelo clínico). Na sequência foi desenvolvido o modelo principal, contendo como covariáveis os parâmetros Doppler e as variáveis clínicas que permaneceram com $P < 0,05$. O *odds ratio* foi a medida de associação utilizada. Para avaliar a qualidade de ajuste (calibração) dos modelos de regressão logística foi utilizado o teste de Hosmer-Lemeshow¹⁵⁰.

A capacidade preditora dos parâmetros Doppler da artéria oftálmica em relação à ocorrência de pré-eclâmpsia foi avaliada pela estatística-C (área abaixo da curva ROC - *receiver operating characteristic*), estabelecendo-se o melhor ponto de corte, o que permitiu os cálculos das sensibilidade, especificidade, razões de probabilidade e dos valores preditivos.

O valor incremental do Doppler foi avaliado pela comparação da estatística-C do modelo contendo variáveis clínicas e variável Doppler, com o modelo meramente clínico. As áreas abaixo das curvas ROC foram comparadas pelo teste de DeLong et al.¹⁵¹.

Em 48 pacientes (14%), o exame foi realizado por dois observadores (DSM e RFC) no momento da admissão da paciente ao estudo, para avaliação da concordância interobservador utilizando-se o método de Bland-Altman^{152,153}. Foram obtidos valores de todos os parâmetros Doppler de forma cega e os dados foram posteriormente examinados. Optou-se por utilizar o método de Bland-Altman ao invés do coeficiente de correlação linear, pois este não acessa concordância e sim associação; uma alta correlação não garante uma boa concordância. Foram gerados gráficos, nos quais a média dos valores dos parâmetros Doppler obtidos pelos observadores 1 e 2 foi plotada contra a diferença de suas medidas e obtidos as diferenças médias e os respectivos limites de concordância.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os *software* SPSS versão 17.0 for Windows (*SPSS Inc.*, Chicago, Illinois) e MedCalc versão 12.3.0 (*MedCalc Software*, Mariakerke, Belgium).

4.10. Cálculo do Tamanho Amostral

Foi estimada uma incidência de 14% de pré-eclâmpsia em pacientes com fatores de risco, calculando-se um tamanho amostral de 300 pacientes para obtermos pelo menos 40 desfechos e 8 covariáveis no modelo multivariado de regressão logística (5 desfechos para cada covariável)¹⁵⁴. Optamos por aumentar em 15% o tamanho amostral a fim de incluirmos no modelo de regressão logística o maior número possível de covariáveis. Desta forma, foram incluídas 347 gestantes obtendo-se 40 desfechos (incidência de 12% de pré-eclâmpsia) e permitindo a inclusão de 8 covariáveis na análise multivariada (uma covariável para cada 5 desfechos).

4.11. Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Medicina e Saúde Pública – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências, ofício n°. 97, protocolo n°. 037/2010, e todas as pacientes após serem informadas sobre o objetivo do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, com autonomia para não participarem do estudo se assim o desejassem. O estudo obedeceu aos postulados da Declaração de Helsinki¹⁵⁵.

A coleta de dados não implicou na realização de procedimentos adicionais aos aplicados na rotina de pré-natal. O estudo Doppler da artéria oftálmica embora não faça parte desta rotina, não implicou em ônus para a Instituição ou para o pesquisador, pois foi realizado com os mesmos equipamentos de ultrassonografia que são utilizados para o atendimento à população em geral. Estes exames são não invasivos, de fácil execução e foram realizados sem nenhum tipo de custo para as pacientes. Além disso, as pacientes participantes do estudo não deixaram de receber ou tiveram retardadas quaisquer medidas terapêuticas que tenham sido necessárias durante a evolução da coorte.

5. RESULTADOS

Os resultados deste trabalho estão apresentados sob a forma de três artigos científicos, os quais representam os objetivos deste estudo. Estes artigos estão numerados na ordem cronológica em que foram produzidos:

Artigo 1. Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais em Gestações Complicadas por Pré-eclâmpsia.

Artigo 2. Valores Dopplervelocimétricos da Artéria Oftálmica em Gestantes de Risco para Pré-Eclâmpsia.

Artigo 3. Valor Preditor da Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Relação ao Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia

Artigo 1. Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais em Gestações Complicadas por Pré-eclâmpsia.

Este artigo representa o resultado de revisão da literatura iniciada no ano de 2007 e se refere ao objetivo terciário. Foram avaliados trabalhos publicados nos últimos 15 anos, que estudaram o Doppler dos vasos orbitais em pacientes com distúrbios hipertensivos da gestação, em especial a pré-eclâmpsia.

Todos os estudos encontrados enfatizaram o papel do Doppler da artéria oftálmica no diagnóstico diferencial dos diferentes distúrbios hipertensivos, assim como no grau e severidade da pré-eclâmpsia. Em relação ao valor preditor desta condição, não foram encontrados trabalhos com este enfoque, razão pela qual surgiu o interesse em desenvolver este estudo.

Este artigo foi submetido ao Journal of Clinical Ultrasound em 20 de setembro de 2011, aceito para publicação em 23 de abril de 2012 e publicado na edição de novembro/dezembro de 2012.

Artigo 2. Valores Dopplervelocimétricos da Artéria Oftálmica em Gestantes de Risco para Pré-eclâmpsia

Este artigo apresenta os resultados referentes aos objetivos secundários. Em resumo, os valores Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em mulheres com fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em uma amostra de 274 pacientes, são significativamente mais elevados que os valores de referência descritos para mulheres com gestação de evolução normal. Não há influência da idade gestacional durante o segundo trimestre sobre os parâmetros Doppler da artéria oftálmica em gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia. A casuística deste trabalho representa aproximadamente dois terços da coorte em estudo.

Este artigo foi submetido ao Journal of Ultrasound in Medicine em 20 de dezembro de 2011, aceito para publicação em 25 de março de 2012 e publicado na edição de outubro de 2012.

Artigo 3. Valor Preditor da Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Relação ao Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia

Este artigo apresenta os resultados referentes aos objetivos primários. Em resumo, a elevação do pico de velocidade mesodiastólica da artéria oftálmica no segundo trimestre da gestação é um preditor independente de pré-eclâmpsia e incrementa a capacidade discriminatória para predizer a doença quando associado aos marcadores clínicos.

Este artigo foi aceito para publicação no Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (UOG) em 16/01/2014.

Original Research

**Predictive Value of Ophthalmic Artery Doppler Velocimetry in Relation to
Development of Preeclampsia**

Short Title: Prediction of Preeclampsia

Denise S. Matias MD^{1,2}, Rigman F. Costa MD², Bruno S. Matias MD³,

Léo Gordiano⁴, Luis Cláudio L. Correia PhD¹

Institutions:

1. Bahiana School of Medicine and Public Health – Salvador, Bahia, Brazil.
2. Bahia Perinatology Institute – Salvador, Bahia, Brazil.
3. Santo Amaro Hospital – José Silveira Foundation – Salvador, Bahia, Brazil.
4. Federal University of Bahia – Salvador, Bahia, Brazil.

Correspondence:

Denise Silva Matias
Av. Euclides da Cunha, 683/804
ZIP Code: 40150-122
Salvador, Bahia, Brazil
Phone: (71) 9983 4263; Fax: (71) 3245 6922
e-mail: dmatias@ultradiag.com.br

Sources of funding: “None”

Conflicts of interest: “None declared”

ABSTRACT

Objective: To test the hypothesis that ophthalmic artery (OA) Doppler velocimetry predicts the development of preeclampsia.

Methods: This is a prospective cohort study including 347 pregnant women between 20 and 28 weeks of gestation at risk for preeclampsia, in which seven Doppler parameters of OA were assessed concerning the prognostic value in relation to the development of preeclampsia.

Results: Comparison of mean values of OA Doppler parameters in women with and without preeclampsia showed statistically significant differences with respect to the parameters peak systolic velocity, end-diastolic velocity, mean velocity, peak mesodiastolic velocity (PMDV) and peak ratio (PR). After adjustment for confounding variables, only the elevation of PMDV remained statistically significant ($P < 0.001$), with C statistic of 0.73 (95% CI, 0.66-0.81). The best cutoff to predict preeclampsia was $\text{PMDV} > 22,11 \text{ cm/s}$, with sensitivity of 70%, specificity of 75%, positive likelihood ratio of 2.8, negative likelihood ratio of 0.4, predictive positive value of 28% and negative predictive value of 95%. There was an increase in C statistic from 0.72 to 0.78 when PMDV was incorporated into prediction model based on clinical variables, showing that this marker increases the discriminatory ability of the clinical prediction.

Conclusions: The elevation of PMDV of the OA in the second trimester of pregnancy is an independent predictor of preeclampsia and increases the discriminatory ability of clinical markers.

Keywords: Ophthalmic artery, preeclampsia, Doppler velocimetry, pregnancy, prediction.

INTRODUCTION

Preeclampsia is a multisystem disorder characterized by hypertension and proteinuria that occurs after the 20th week of pregnancy and resolves after delivery^{1,4}. The overall incidence is 5-14% of pregnancies⁵ and is one of the leading causes of maternal death worldwide. Preeclampsia involves endothelial dysfunction associated with generalized arterial constriction and reduced intravascular volume⁶, including in ocular areas^{7,8}. Being able to accurately predict this condition would be of paramount importance in clinical practice because it would enable greater surveillance of high-risk women and facilitate prophylactic and therapeutic measures. Predictions of preeclampsia have been based on detecting genetic, immunological, demographic, maternal disease-related and environmental risk factors¹⁶, but these models lack accuracy, necessitating the identification of novel biomarkers. Several studies have been developed worldwide, especially through tests to identify angiogenic factors in maternal circulation, but those tests alone are not enough to be used as screening tests^{17,19,156}.

The ocular circulation reflects the hemodynamic status of the cerebral circulation because of their embryological, anatomical and functional similarities, and Doppler studies of these vessels have been used to evaluate, treat and manage diseases that affect the cerebral vasculature, including preeclampsia^{20,83,148}. However, there are no published studies evaluating the prognostic value of this examination in relation to preeclampsia development.

To test the hypothesis that ophthalmic artery Doppler velocimetry has a predictive value for preeclampsia, we examined 347 women in their second trimester of pregnancy and prospectively followed them to delivery.

METHODS

Sample selection

Women between 20 and 28 weeks gestation who underwent obstetric ultrasound at Bahia Perinatology Institute were consecutively evaluated for study entry. We selected 347 pregnant women at high risk for preeclampsia, based on at least one of the following criteria: primigravidae 18 years of age or younger, 40 years of age or older, personal or family history of preeclampsia, primipaternity or new father, multiple pregnancies, hypertension prior to pregnancy, diabetes prior to pregnancy, obesity (body mass index [BMI] > 30 k/m²), thrombophilia and autoimmune diseases. Smokers and patients using local or systemic antihypertensive drugs were excluded, and each patient was studied only once. After inclusion, each woman was followed prospectively until delivery or identification of outcome. The evolution of the cohort occurred within two years and three months (March 2010 to June 2012) from the inclusion of the first patient until delivery of the last one.

The study was approved by the Committee for Ethics in Research of the Bahiana School of Medicine and Public Health, and all the patients, who received information about the purpose of the study, provided written informed consent.

Doppler Velocimetry

Upon admission to the study, subjects underwent ophthalmic artery Doppler velocimetry. Only the right eye was examined because previous studies^{84,91,93} have not shown any statistically significant differences in the blood flow between eyes. The insonation angle between the ultrasound beam and vessel orientation was corrected to less than 20°, and the gain was adjusted for each individual and then kept

constant throughout the exam. The pulse repetition frequency of the equipment was set to 1250 Hz to avoid aliasing, and the volume sample size was set at 2 mm.

All Doppler velocimetry examinations were performed by a single observer (DSM). The exam was performed using high-resolution equipment (Medison SonoAce 8000 Ultrasound System, Seoul, South Korea) with an electronic linear transducer at a frequency of 7.5 MHz using a previously described technique^{20,73,91}. Briefly, patients were examined in a supine position with a head tilt of approximately 15° after a resting period of at least 10 minutes. After placing a small amount of methylcellulose gel on the closed eyelid, the transducer was positioned horizontally without pressing the orbit, and up and down tipping movements were performed to identify the ophthalmic artery with color mapping at approximately 15 mm from the ocular globe. Using pulsed Doppler, five consecutive flow velocity waveforms (FVW) were obtained that were similar in size and shape, and measurements of the Doppler parameters were then performed on a single FVW. The variables that were analyzed included the following: peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), peak mesodiastolic velocity (PMDV), mean velocity (MV), resistance index (RI), pulsatility index (PI) and peak ratio (PR). All parameters were automatically calculated by the ultrasound equipment except for PR, which was calculated as the ratio of PMDV to PSV⁹⁶.

End-Point Definition

The primary end-point was defined as occurrence of preeclampsia, according to the criteria adopted in the 2000 revision of the *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*¹:

hypertension and proteinuria in previously normotensive patients beyond 20 gestational weeks.

The pregnant women were followed prospectively until delivery, and their evolution was recorded based on the following protocol: monthly visits until 32 weeks, biweekly until 36 weeks and weekly until delivery or if complications indicated the need to return. In cases of suspected or confirmed hypertensive disorders during the peripartum period, their medical records were reviewed to improve clinical and laboratory characterization and confirm the occurrence of preeclampsia.

Reproducibility

In 48 patients (14% of the sample), the examination was performed by two observers (DSM and RFC) to evaluate interobserver agreement using the Bland-Altman method^{152,153}. In absolute numbers, the mean differences \pm SDs and the limits of agreement (LA) of the Doppler parameter values demonstrated good reproducibility and were as follows: PSV, 5.6 ± 5.6 cm/s (LA, -16.8 to 14.2 cm/s); EDV, 2.2 ± 2.5 cm/s (LA, -6.8 to 6.2 cm/s); MV, 2.9 ± 2.8 cm/s (LA, -8.4 to 7.4 cm/s); PMDV, 3.2 ± 3.0 cm/s (LA, -8.6 to 8.7 cm/s); RI, 0.04 ± 0.04 (LA, -0.10 to 0.11); PI, 0.3 ± 0.2 (LA, -0.81 to 0.81) and PR -0.06 ± 0.04 (LA, -0.13 to 0.16).

Data analysis

Estimating the prevalence of preeclampsia in patients with risk factors to be 14%, a minimum sample size of 300 pregnant women was required to obtain 40 outcomes and 4 covariates in a logistic regression model (10 outcomes for each covariate)¹⁵⁴.

Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation (SD), and comparisons between groups were made using Student's t-tests. Comparisons

of data with dichotomous variables were performed using chi-square tests. Univariate associations were identified by comparing ophthalmic artery Doppler parameter values between women with and without preeclampsia (level of significance, $P < 0.05$). Once identified as risk predictors, these parameters were evaluated for their independent predictive values using multivariate logistic regression models, in which preeclampsia was defined as a dichotomous outcome and the markers were adjusted for clinical covariates (a level of significance of $P < 0.20$ and/or biological plausibility were considered).

Logistic regression was performed in three models. Initially, two separate models were built for Doppler and clinical parameters. Subsequently, the final model was developed, containing Doppler parameters and clinical variables that were associated with PE in the first two models. (level of significance, $P < 0.05$). The odds ratio (OR) was used as the measure of association. Hosmer-Lemeshow tests were performed to evaluate goodness-of-fit (calibration) of the logistic regression models.

The predictive capacity of the ophthalmic artery Doppler parameters in relation to preeclampsia occurrence was assessed using C-statistics (area under the receiver operating characteristic [ROC] curve) to establish the best cutoff point, which allowed for calculation of sensitivity and specificity.

The incremental Doppler value was evaluated by comparing the C-statistical model containing the clinical and Doppler variables to the clinical model alone, by the method of DeLong et al.¹⁵¹.

Statistical analyses were performed using SPSS software version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and MedCalc version 12.3.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Sample characteristics

A total of 347 women, 25.1 ± 9.3 years of age, ranging from 13 to 48 years and at a gestational age of 23.2 ± 1.7 weeks, were included in the study. The majority (95%) considered themselves to have a brown or black skin tone, 54% were primiparous or nulliparous (64%), and the mean BMI before pregnancy was 25.3 ± 6.3 kg/m². Among the risk factors for preeclampsia, early first pregnancy (41%), primipaternity or new parent (40%), family history of preeclampsia (24%) and obesity (22%) were particularly notable. The least frequent were diabetes mellitus prior to pregnancy (3.7%) and late first pregnancy (5.2%) [Table 1].

Accurate follow up data were obtained for 329 patients (95%), and 40 cases of preeclampsia were identified, corresponding to an incidence of 12% (95% CI, 8.9-15.9). The disease occurred at an average of 36.9 ± 2.9 week's gestation, with 28 cases (70%) of late onset (> 36 weeks) and 4 cases (10%) of early onset (<32 weeks). The average time span between the application of the test (inclusion of patients in the study) and development of preeclampsia was 14.0 ± 1.1 weeks.

The Doppler parameter values observed in the study sample were as follows: PSV, 38.94 ± 11.12 cm/s (range 17.30 to 86.75 cm/s); EDV, 7.17 ± 3.23 cm/s (range 2.13 to 20.84 cm/s); MV, 14.89 ± 5.08 cm/s (range 4.86 to 37.30 cm/s); PMDV, 20.14 ± 7.09 cm/s (range 6.96 to 48.02 cm/s); RI, 0.82 ± 0.14 (range 0.48 to 3.02); PI, 2.22 ± 0.55 (range 0.87 to 4.24) and PR, 0.52 ± 0.12 (range 0.21 to 0.87) [Table 2].

Clinical variables associated with preeclampsia

The age of patients who presented with preeclampsia (28.9 ± 7.7 years) was significantly higher than of patients who did not develop preeclampsia (24.3 ± 9.3

years, $P= 0.001$). Likewise, mean arterial pressure (84.7 ± 11.3 vs. 80.2 ± 10.1 mm Hg, $P= 0.009$), hypertension upon admission (10% vs. 6,9%, $P= 0,04$), body mass index (27.7 ± 6.4 vs. 25.0 ± 6.2 kg/m², $P= 0.01$), obesity (40% vs. 21%, $P= 0.007$), hypertension prior to pregnancy (22% vs. 10%, $P= 0.03$), diabetes prior to pregnancy (10% vs. 3.1%, $P= 0.03$) and a multiple pregnancy (15% vs. 5.5%, $P= 0.02$) were associated with preeclampsia. The other variables analyzed did not shown association with preeclampsia. There was also a trend toward statistical significance in patients with a personal history of preeclampsia (33% vs. 11%, $P= 0.05$) [Table 3].

Regarding the number of risk factors identified in each pregnant woman, 80 patients (23%) had one risk factor, 143 (41%) had two, 103 (30%) had three and 21 (6.0%) had four or more risk factors. There was no association ($P= 0.77$) between the number of risk factors and preeclampsia: 25% vs. 23% (one risk factor), 40% vs. 42% (two risk factors), 25% vs. 30% (three risk factors) and 10% vs. 5.5% (4 or more risk factors).

Doppler velocimetric variables associated with preeclampsia

The following ophthalmic artery Doppler parameters of patients who developed preeclampsia were significantly higher than those in patients who did not: PSV (42.67 ± 9.13 vs. 38.19 ± 11.13 cm/s, $P= 0.01$), EDV (8.32 ± 3.12 vs. 6.94 ± 3.12 , $P= 0.01$), MV (17.00 ± 4.71 vs. 14.46 ± 4.90 cm/s, $P= 0.002$), PMDV (24.27 ± 6.46 vs. 19.29 ± 6.72 cm/s, $P < 0.001$) and PR (0.57 ± 0.11 vs. 0.51 ± 0.12 , $P= 0.003$). The increase in PMDV was most closely associated with preeclampsia. [Figure 1]. The other parameters were not associated with preeclampsia: RI (0.80 ± 0.07 vs $0,82 \pm 0,14$, $P= 0.28$) and PI (2.10 ± 0.48 vs. 2.23 ± 0.57 , $P= 0.15$). [Table 4]

Multivariate analysis

Initially, 15 clinical variables (clinical model) were selected for the logistic regression analysis according to their statistical significance and/or biological plausibility: age ($P= 0.001$), MAP upon admission ($P= 0.009$), designated race ($P= 0.37$), BMI ($P= 0.01$), first pregnancy ($P= 0.15$), obesity ($P= 0.007$), early primigravida ($P< 0.001$), late primigravida ($P= 0.54$), primipaternity ($P= 0.12$), hypertension upon admission ($P= 0.04$), personal history of preeclampsia ($P= 0.05$), family history of preeclampsia ($P= 0.85$), hypertension prior to pregnancy ($P= 0.03$), diabetes prior to pregnancy ($P= 0.03$) and multiple pregnancy ($P= 0.02$). In this model, first pregnancy ($P= 0.05$; OR, 2.19; 95% CI, 0.99-4.86) and obesity ($P= 0.09$; OR, 1.91; 95% CI, 0.90-4.06) were the only variables that showed a trend toward a positive association with preeclampsia, and early primigravida was identified as a protective factor ($P< 0.001$; OR, 0.10; 95% CI, 0.03-0.32). These three variables were selected for the final model [Table 5].

Among the ophthalmic artery Doppler parameters (Doppler model) that were statistically significant ($P< 0.05$) in univariate analysis [PSV ($P= 0.01$), EDV ($P= 0.01$), MV ($P= 0.002$), PMDV ($P< 0.001$) and PR ($P= 0.003$)], only PMDV remained statistically significant ($P= 0.002$) in the multivariate model containing the Doppler variables [Table 6].

In performing the final model of logistic regression analysis, the following clinical variables were included: first pregnancy, early primigravida, obesity and ophthalmic artery PMDV. The increase in PMDV remained statistically significant ($P< 0.001$), allowing it to be characterized as an independent predictor with an OR of 1.09 (95% CI, 1.04-1.15): i.e., for each additional unit in PMDV, there is a 9% increase in the risk of developing preeclampsia. Clinical variables that remained statistically

significant were first pregnancy as a risk factor ($P= 0.04$) and early primigravida as a protective factor ($P< 0.001$). The model showed good fit (calibration) upon evaluation with the Hosmer-Lemeshow test ($P= 0.22$), ie, this model is capable of predicting the probability of outcome ($P> 0.05$). [Table 7].

Analysis of the accuracy of PVMD ophthalmic artery

The predictive value of ophthalmic artery PMDV was evaluated using the area under the ROC curve (C-statistic), which had a value of 0.73 (CI 95%, 0.66-0.81). Upon constructing the ROC curve, the best cutoff to predict preeclampsia was a $\text{PMDV} > 22.11$ cm/s with a sensitivity of 70% (95% CI, 53.5-83.4), a specificity of 75% (CI 95%, 69.4-79.7), a positive likelihood ratio of 2.8 (95% CI, 2.1-3.7) - 28% increase in the likelihood of preeclampsia when PMDV is > 22.11 cm/s, and a negative likelihood ratio of 0.4 (95% CI, 0.2-0.6) - 5.2% reduction in the likelihood of preeclampsia when this marker is negative. For this sample, with an incidence of preeclampsia of 12%, the positive predictive value was 28% (95% CI, 19.2-37.6) and the negative predictive value was 95% (95% CI, 91.0-97.3) [Figure 2].

Analysis of the incremental prognostic value

The area under the ROC curve (C-statistic) value of the clinical model was 0.72 (95% CI, 0.67-0.77), and there was an increase to 0.78 (95% CI, 0.73-0.82) when PMDV was included, with the difference between the areas of 0.06 (95% CI, 0.0004-0.12), $P= 0.03$; i.e., this marker significantly increases the discriminatory ability of clinical prediction [Figure 3].

DISCUSSION

The results of this study demonstrate that an increase in ophthalmic artery PMDV in the second trimester is an independent predictor of preeclampsia. Furthermore, when PMDV was added to the clinical model in the multivariate analysis, there was a significant increase in the discriminatory capacity of the model to predict preeclampsia.

Early identification of women at risk of developing preeclampsia is critical to reducing maternal and perinatal mortality because it allows for closer monitoring and the adoption of prophylactic and therapeutic measures. Traditionally, preeclampsia has been predicted based on the detection of clinical risk factors, and there are many studies that associate these markers with increased risk of preeclampsia^{12,16,34,45,46,52,104}. Because the prognostic accuracy of clinical variables is only moderate, investigators contribute the search for new risk factors that increase the prediction of preeclampsia, which may or may not be associated with other biophysical or biochemical markers.

Several recent clinical studies suggest that the increased production of antiangiogenic molecules such as soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng) as well as the reduction of angiogenic molecules, such as placental growth factor (PlGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) have been implicated in the pathogenesis of preeclampsia^{17,157} and may be useful in the diagnosis and prediction of the disease and its related complications^{156,158}. However, these tests are not accessible to most pregnant women.

Yu et al.¹⁰¹ reported an increased risk for preeclampsia as being directly related to the number of risk factors for each pregnant woman. Data from the present study show that there was no statistically significant difference in the number of risk factors between patients who developed preeclampsia and those who did not. These

findings suggest that these variables are not independent predictors of each other, which weakens a prognostic model containing only clinical variables. Accordingly, our logistic regression analysis showed that only two clinical variables were independent predictors, implying that improvements in a predictive model will depend on the inclusion of new biomarkers, such as physiological variables from complementary exams.

In preeclampsia, there is a hyperreactivity to vasoactive hormones secondary to placental maladaptation, a change that can be detected even before hypertension becomes apparent⁶. This normotensive state during pregnancy with high cardiac output and compensatory vasodilation can be defined as latent or asymptomatic preeclampsia^{57,159}. This pathophysiological process begins months before the clinical disease manifests and may be present as early as the end of the first trimester²⁹. Studies by Easterling et al.²⁹ and Bosio et al.⁴⁴ demonstrated the existence of a hyperdynamic circulatory state in the latent or pre-clinical phase of preeclampsia, with a significantly higher cardiac output before clinical diagnosis but without a significant change in total peripheral resistance, consistent with the presence of circulating vasodilator substances.

Among the Doppler velocimetric parameters of the ophthalmic artery, PMDV is most changed in cases of preeclampsia and is responsible for raising the PR. This ratio is considered the most important in evaluating disease extent and severity and is indicative of ocular hyperperfusion^{125,160}. The mechanism that increases this ratio in preeclampsia is still unclear, but it seems to be the most sensitive indicator of orbital vascular changes related to the disease.

This study identified a statistically significant increase in ophthalmic artery PMDV in the second trimester of pregnancy in women who later developed preeclampsia.

This phenomenon may be interpreted as an initial compensatory and autoregulatory phase of latent preeclampsia with macrocirculation vasodilation (ophthalmic artery) in response to microcirculation vasoconstriction (retinal arterioles) before the onset of clinically identifiable signs and symptoms. It is known that the orbital vessels have anatomical, embryological and functional similarities with cerebral arterioles and, therefore, their study allows us to infer on cerebral hemodynamics. Our findings are similar to those of Riskin-Mashiah et al.¹³⁸ and Belfort et al.¹⁴⁹ These authors used transcranial Doppler to study the middle cerebral artery (MCA) and found lower resistances in that artery in women within the second trimester of gestation and who later developed preeclampsia, attributed to the action of circulating vasodilator substances produced by the placenta.

Furthermore, the multivariate analysis indicated that when PMDV was included as a clinical marker, there was a significant increase in the C-statistic value, i.e., it increased the discriminatory ability of the model to predict preeclampsia. These findings highlight the originality of this study because, as far as we are aware, this study is the first to test the predictive value of ophthalmic artery Doppler in relation to the development of preeclampsia in a prospective study with a significant sample size. All the studies published to date have been limited to studying the behavior of cerebral and orbital vessels in the clinical phase of disease in cross-sectional studies. The present study addresses one aspect that remained to be explored.

One limitation of this study was that it assessed a sample of pregnant women with risk factors for preeclampsia; therefore, the results cannot be extrapolated to screening pregnant women in general. Further studies should be performed to confirm our findings and to verify the discriminatory capacity of ophthalmic artery Doppler on the occurrence of preeclampsia in the general population, and another

cohort will be needed to validate the new model. Understanding the mechanism driving the increase in PMDV may be the key to using this index as a prognostic marker for pregnancy and postpartum recovery or as a screening test for early preeclampsia detection.

In conclusion, the increase in ophthalmic artery PMDV in the second trimester of pregnancy is an independent predictor of preeclampsia and increases the discriminatory ability to predict this disease when it is associated with other clinical markers.

REFERENCES

- 1 Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183(1):S1-S22.
- 2 Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive Pregnancy Disorders: Current Concepts. *J Clin Hypertens*, 2007; 9:560-6.
- 3 Lim KH, Steinberg G. Preeclampsia. *Medscape Reference*, 2011; 1-23. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/1476919>).
- 4 Pascoal IF. Pré-Eclâmpsia: Mecanismos Fisiopatológicos e suas Implicações Terapêuticas. *Rev Bras Hipertens*, 2000; 9:256-61.
- 5 Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):174-8.

- 6 Mihiu D, Mihiu CM, Talu S, Costin N, Ciuchina S, Malutan A. Ocular changes in preeclampsia. *Oftalmologia* 2008;52(2):16-22.
- 7 Pipkin FB. Risk Factors for Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2001; 344(12):925-6.
- 8 Myers J, Kenny L, McCowan L, Chan E, Dekker G, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a prospective test accuracy study. *BJOG*, 2013. DOI: 10.1111/1471-0528.12195. [Epub ahead of print]
- 9 Maynard SE, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Gestational angiogenic biomarkers patterns in high risk preeclampsia groups. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.017. [Epub ahead of print]
- 10 Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Herb Perspect Med*, 2012; 2(11):1-17.
- 11 Belfort MA. The effect of magnesium sulphate on blood flow velocity in the maternal retina in mild pre-eclampsia: a preliminary colour flow Doppler study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 99(8):641-5.
- 12 Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Folley WD, et al. Color Doppler Flow Imaging of the Normal and Abnormal Orbit. *Radiology*, 1989; 173:511-6.
- 13 Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helme K, Chumbley LC. Doppler Ultrasonography of the Ophthalmic and Central Retinal Vessels. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109:532-6.

- 14 Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Pires CR. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2005; 27(4):168-73.
- 15 Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet* 1992;340(8812):182-3.
- 16 Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the Eye and Orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109(4):527-31.
- 17 Harris A, Martin B. Color Doppler Imaging of the Ophthalmic Artery: A Measure of Cerebral Blood Flow? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999; 13(6):659-60.
- 18 Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med* 2002;21(3):309-13.
- 19 Bland JM, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet*, 1986; i:307-10.
- 20 Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 1999; 8(2):135-60.
- 21 Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol*, 1996; 49(12):1373-9.

- 22 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 1988; 44(3):837-45.
- 23 Basso O, Wilcox AJ, Weinberg GR, Baird DD, Olsen J. Height and risk of severe pre-eclampsia. A study within the Danish National Birth Cohort. *Intl J Epidemiol*, 2004; 33:858-63.
- 24 Carr DB, Epplein M, Johnson C, Easterling TR, Critchlow C. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 193:965-72.
- 25 Caughey AB, Scotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance. Predictors of Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005; 106(1):156-61.
- 26 Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingins S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 2009; 338:b2255.
- 27 North RA, McCowan LME, Dekker GA, Ponton L, Chan EHI, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*, 2011; 342:1-11.
- 28 Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk Factors for Preeclampsia in Healthy Nulliparous Women: A Prospective Multicentric Study. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172:642-8.
- 29 Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. 2011; 31(1):33-46.

- 30 Teixeira PG, Reis ZS, Andrade SP, Rezende CA, Lage EM, Velloso EP, et al. Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women. *Hypertens Pregnancy*, 2013; 32(3):312-20.
- 31 Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT CA, Nicolaides K. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 193:429-36.
- 32 Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia. Two Different Maternal Hemodynamics States in the Latent Phase of the Disease. *Hypertension*, 2008; 52:873-80.
- 33 Yamamoto K, Yoshida J, Ito K, Samejima K, Kawasaki T, Ikeshita H, et al. A latent (asymptomatic) toxemia of pregnancy: concept and clinical significance. *Acta Obstet Gynecol Jpn*, 1991; 43:375-8.
- 34 Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 160:1447-53.
- 35 Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Hemodynamics in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999; 94(6):978-84.
- 36 Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(3):216-20.

- 37 Oliveira CA, Sa RA, Velarde LG, Silva F, Vale FA, Netto HC. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. *J Ultrasound Med*, 2013; 32(4):609-16.
- 38 Riskin-Mashiah SR, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia. *Am.J.Obstet.Gyneet al.*, 2002; 187(6):1667-72.
- 39 Belfort M, Van Veen T, White GL, Kofford S, Allred J, Postma I, et al. Low maternal middle cerebral artery Doppler resistance indices can predict future development of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012; 40:406-11.

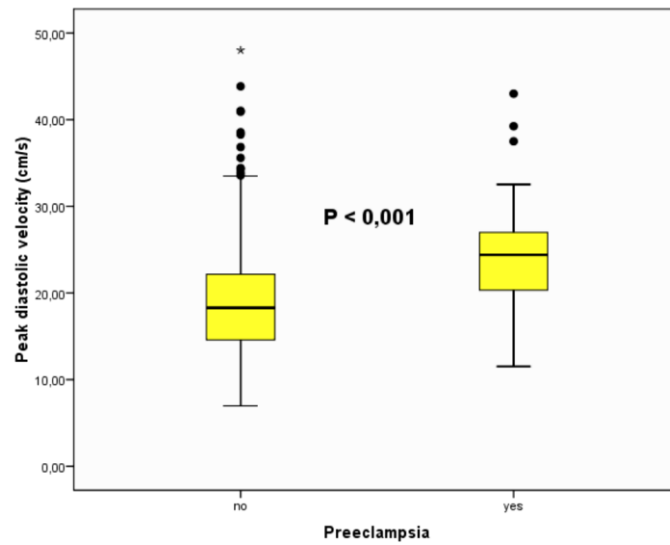
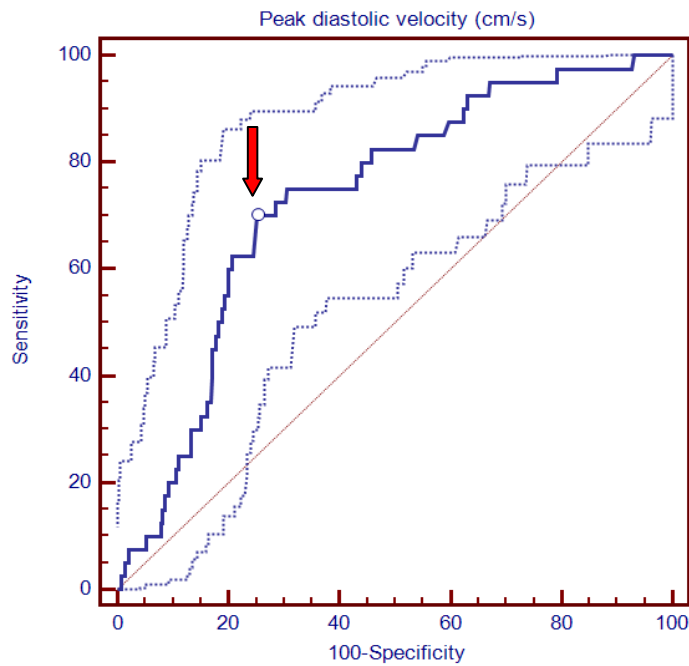


Figure 1. Box plot showing the distribution of ophthalmic artery PMDV values in women with and without preeclampsia

PMDV, peak mesodiastolic velocity

Figura 6. Distribuição dos valores do PVMD da AO em mulheres com e sem pré-eclâmpsia



C-statistic: 0,73 (95% CI, 0.66-0.81)

↓ Cutoff Point: PMDV > 22,11 cm/s

Sensibility: 70% (95% CI, 53.5-83.4)

Specificity: 75% (95% CI, 69.4-79.7)

+ LR: 2.8 (95% CI, 2.1-3.7)

- LR: 0.4 (95% CI, 0.2-0.6)

+ PV: 28% (95% CI, 19.2-37.6)

- PV: 95% (95% CI, 91.0-97.3)

PMDV, peak mesodiastolic velocity

+ LR, positive likelihood ratio

- LR, negative likelihood ratio

+ PV, positive predictive value

Figure 2. Accuracy of ophthalmic artery Doppler (PMDV) in predicting preeclampsia

Figura 7. Acurácia do Doppler da artéria oftálmica (PVMD) na predição de pré-eclâmpsia

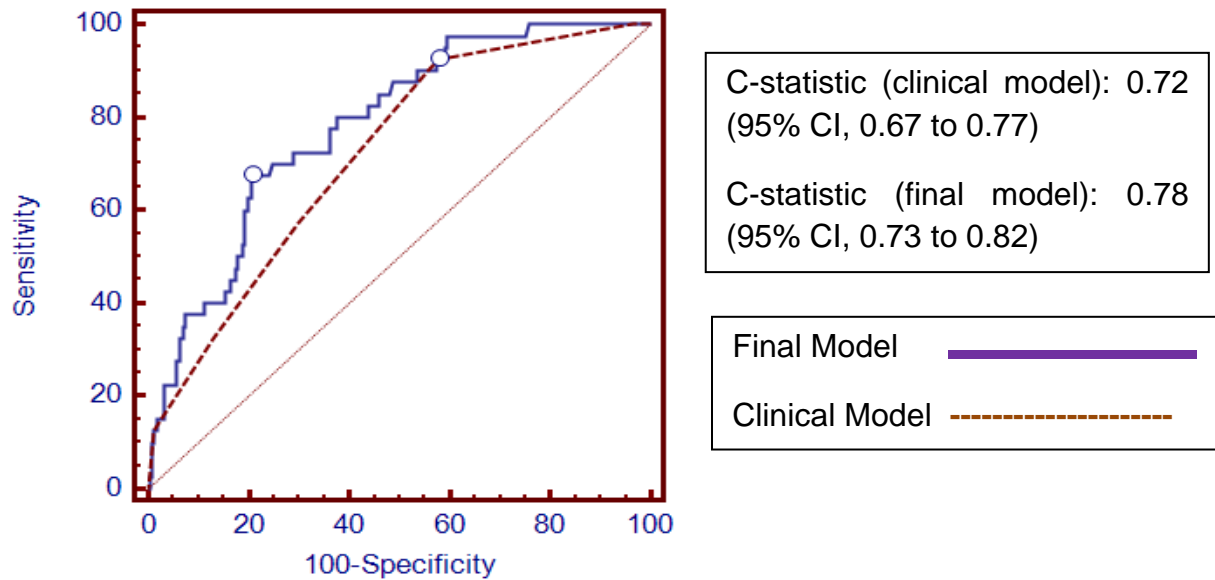


Figure 3. Incremental prognostic value in preeclampsia prediction: clinical model vs. final model

Figura 8. Valor prognóstico incremental na predição de pré-eclâmpsia: modelo clínico vs. modelo final

Tabela 3. Características demográficas e fatores de risco na população estudada

Table 1. Study population demographic characteristics and risk factors

Sample Size	n = 347
Age (years)	25 (\pm 9.3)
Gestational age (weeks)	23.2 (\pm 1.7)
Systolic blood pressure (mm Hg)	107.7 (\pm 12.9)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	67.3 (\pm 10.4)
Mean arterial pressure (mm Hg)	80.8 (\pm 10.5)
Body mass index (kg/m ²)	25.3 (\pm 6.3)
Self referred race	
white	16 (4.8%)
brown	187 (56%)
black	130 (39%)
Number of pregnancies	
1	186 (54%)
2	69 (20%)
3	46 (13%)
> 3	46 (13%)
Parity	
0	223 (64%)
1	73 (21%)
2	28 (8.1%)
3	16 (4.6%)
> 3	7 (2.0%)
Risk factor	
Body mass index > 30 kg/m ²	77 (22%)
Primigravida \leq 18 years	142 (41%)
Primigravida \geq 40 years	18 (5.2%)
Primipaternity	138 (40%)
Hypertension upon admission	25 (7.2%)
Personal history of preeclampsia	42 (12%)
Family history of preeclampsia	83 (24%)
Prior hypertension	42 (12%)
Prior diabetes	13 (3.7%)
Multiple pregnancy	23 (6.6%)

Tabela 4. Parâmetros Doppler na população estudada

Table 2. Study population Doppler parameters (n= 347)

Doppler parameters	Mean \pm standard deviation	Minimum-maximum
Peak systolic velocity (cm/s)	38.94 \pm 11.12	17.30 - 86.75
End-diastolic velocity (cm/s)	7.17 \pm 3.23	2.13 - 20.84
Average velocity (cm/s)	14.89 \pm 5.08	4.86 - 37.30
Peak mesodiastolic velocity (cm/s)	20.14 \pm 7.09	6.96 - 48.02
Resistance index	0.82 \pm 0.14	0.48 - 3.02
Pulsatility index	2.22 \pm 0.55	0.87 - 4.24
Peak ratio	0.52 \pm 0.12	0.21 - 0.87

Tabela 5. Características basais entre mulheres com e sem pré-eclâmpsia

Table 3. Characteristic comparison between women with and without preeclampsia

	No preeclampsia	Preeclampsia	P value
Sample size	307	40	
Age (years)	24 ± 9.3	29 ± 7.7	0.001
Gestational age (weeks)	23.2 ± 1.7	22.9 ± 1.8	0.32
Mean arterial pressure (mm Hg)	80.2 ± 10.1	84.7 ± 11.3	0.009
Body mass index (kg/m ²)	25.0 ± 6.2	27.7 ± 6.4	0.01
Self referred race			0.37
White	12 (4.3)	3 (7.5%)	
Brown or black	267 (96)	37 (93%)	
Number of pregnancies			0.15
Primigravida	158 (54)	17 (42%)	
Not primigravida	132 (45)	23 (57%)	
Risk factor			
Body mass index > 30 kg/m ²	60 (21)	16 (40%)	0.007
Primigravida ≤ 18 years	130 (45)	4 (10%)	< 0.001
Primigravida ≥ 40 years	15 (5.2)	3 (7.5%)	0.54
Primipaternity	117 (40)	11 (28%)	0.12
Hypertension upon admission	20 (6.9)	4 (10%)	0.04
Personal history of preeclampsia	33 (11)	9 (23%)	0.05
Family history of preeclampsia	68 (24)	10 (25%)	0.85
Prior hypertension	30 (10)	9 (22%)	0.03
Prior diabetes	9 (3.1)	4 (10%)	0.03
Multiple pregnancy	16 (5.5)	6 (15%)	0.02

Tabela 6. Comparação de médias dos parâmetros Doppler entre mulheres com e sem pré-eclâmpsia (média ± desvio padrão)

Table 4. Comparison of the mean Doppler parameters between women with and without preeclampsia (mean \pm standard deviation)

Doppler parameters	No preeclampsia	Preeclampsia	P value
Peak systolic velocity (cm/s)	38.19 \pm 11.13	42.67 \pm 9.13	0.01
End-diastolic velocity (cm/s)	6.94 \pm 3.12	8.32 \pm 3.12	0.01
Average velocity (cm/s)	14.46 \pm 4.90	17.00 \pm 4.71	0.002
Peak mesodiastolic velocity (cm/s)	19.29 \pm 6.72	24.27 \pm 6.46	< 0.001
Resistance index	0.82 \pm 0.14	0.80 \pm 0.07	0.28
Pulsatility index	2.23 \pm 0.57	2.10 \pm 0.48	0.15
Peak ratio	0.51 \pm 0.12	0.57 \pm 0.11	0.003

Tabela 7. Modelo clínico de regressão logística

Table 5. Clinical logistic regression model

Clinical Model		
	OR (95% CI)	P value
First pregnancy	2.19 (0.99-4.86)	0.05
Primigravida \leq 18 years	0.10 (0.03-0.32)	< 0.001
Obesity	1.91 (0.90-4.06)	0.09

OR: odds ratio; CI: confidence interval

Calibration (Hosmer-Lemeshow test): P = 0.70

Variables that entered in the model and lost significance: Age, self referred race, hypertension upon admission, mean arterial pressure, body mass index, prior diabetes, late primigravida, primipaternity, multiple pregnancy, personal history of preeclampsia, prior hypertension, family history of preeclampsia.

Tabela 8. Modelo Doppler de regressão logística

Table 6. Doppler logistic regression model

Doppler Model		
	OR (95% CI)	P value
Peak mesodiastolic velocity	1.15 (1.05-1.26)	0.002
End-diastolic velocity	1.03 (0.87-1.25)	0.68
Average velocity	0.92 (0.81-1.05)	0.21

OR:

odds ratio; CI: confidence interval

Calibration (Hosmer-Lemeshow test): $P = 0.14$

Variables that entered in the model and lost significance: Peak systolic velocity, end-diastolic velocity, average velocity, peak ratio.

Tabela 9. Modelo final de regressão logística

Table 7. Final logistic regression model

		Final Model		
		OR (95% CI)	P value	OR:
odds	Peak mesodiastolic velocity	1.09 (1.04-1.15)	< 0.001	ratio;
CI:	First pregnancy	2.35 (1.05-5.25)	0.04	
	Primigravida \leq 18 years	0.09 (0.03-0.30)	< 0.001	

confidence interval

Calibration (Hosmer-Lemeshow test): P = 0.22

Variable that entered in the model and lost significance: Obesity

6. DISCUSSÃO

Os artigos apresentados na seção “Resultados” deste trabalho podem ser considerados partes de um único trabalho, já que versam sobre um mesmo tema. Assim, esta discussão será desenvolvida de forma conjunta, enfocando as evidências provenientes das análises

realizadas. De forma complementar, os itens de discussão dos referidos artigos fornecem uma visão específica de cada estudo.

Inicialmente foram descritos os padrões Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em 274 gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia no segundo trimestre da gestação (20 a 28 semanas) e, posteriormente, foi testada de forma prospectiva a capacidade preditora dos parâmetros Doppler deste vaso em 40 pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, em uma amostra de 347 parturientes. Encontrou-se que os valores dos parâmetros Doppler em gestantes sob risco de pré-eclâmpsia foram significativamente mais elevados que valores de referência previamente descritos para uma população de gestantes brasileiras saudáveis, com características basais semelhantes à nossa amostra⁹³. Nós formulamos a hipótese de que estes achados podem representar uma resposta vascular inadequada, com persistência da resistência periférica em valores pré-gestacionais, em mulheres que estão predispostas a desenvolver este grave distúrbio hipertensivo. Isto é traduzido por velocidades mais elevadas e índices de impedância maiores do que os observados em gestações de evolução normal.

Além disso, verificou-se que não houve correlação entre estes parâmetros e a idade gestacional nas faixas estudadas, contrariamente ao que seria esperado pela diminuição da resistência vascular periférica ao longo da gestação normal. Este achado corrobora a ideia de risco, pois o esperado seria o aumento da velocidade diastólica final e diminuição dos índices de impedância, decorrentes da vasodilatação habitual da gravidez normal. Os trabalhos de Ohno et al.¹²⁰ e Mackenzie et al.¹¹⁴ reforçam esta ideia. Estes autores demonstraram uma correlação negativa entre os índices de impedância e a idade gestacional, achados estes que foram atribuídos ao incremento do fluxo diastólico com a evolução da gestação normal, devido à diminuição da resistência periférica. As velocidades e índices de impedância mais elevados encontrados no presente estudo indicam vasoconstrição, similar ao que se observa nas artérias uterinas, onde o aumento da velocidade sistólica e dos índices de resistência está relacionado à resistência periférica elevada, secundária à má implantação placentária.

Em relação ao valor preditor da Dopplervelocimetria dos vasos orbitais e em especial da artéria oftálmica em relação ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia, não existem trabalhos publicados avaliando sua acurácia com este objetivo. A identificação precoce de mulheres sob risco de desenvolver pré-eclâmpsia é fundamental para diminuir a morbimortalidade materna e perinatal, pois permitiria uma vigilância mais estreita e a adoção de medidas profiláticas e terapêuticas, mas poucos testes têm se mostrado úteis na investigação pré-natal, ou acessíveis à maioria das gestantes.

Tradicionalmente a predição de pré-eclâmpsia tem sido baseada na detecção de fatores de risco clínicos, e a literatura é farta em trabalhos que associam estes marcadores ao risco aumentado de ocorrência de pré-eclâmpsia^{12,16,34,45,46,48,49,51,52,55,101-104}. No entanto, não há trabalhos demonstrando testes de triagem clinicamente úteis para prever pré-eclâmpsia. Estudos controlados de coorte e caso-controle têm relatado um risco relativo variando de 9.72 para portadoras de anticorpos antifosfolípides, a 1.38 para gestantes com PAD basal ≥ 80 mm Hg⁴⁸, mas muitos estudos mostraram resultados conflitantes e, em outros, vários problemas metodológicos foram identificados. Em revisão sistemática sobre o assunto, Conde-Agudelo et al.¹⁶¹ não encontraram trabalhos que demonstrassem testes de triagem clinicamente úteis para prever pré-eclâmpsia.

Yu et al.¹⁰¹ relataram um risco aumentado na relação direta com o número de fatores de risco em cada gestante. Os dados do presente estudo demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes que desenvolveram e pacientes que não desenvolveram pré-eclâmpsia e que possuíam o mesmo fator de risco. Resultados semelhantes foram encontrados quando foi considerado o número de fatores de risco por gestante. Estes achados sugerem que estas variáveis não são preditoras independentes umas das outras, o que enfraquece um modelo prognóstico contendo apenas variáveis clínicas. De acordo com isto, nossa análise de regressão logística demonstrou apenas uma variável clínica como preditor independente, o que sugere que o aprimoramento de um modelo de predição dependerá da inclusão de novos biomarcadores, tais como variáveis fisiológicas provenientes de exames complementares.

Um achado intrigante do presente estudo é o fato de que, nessa amostra, ser primigesta precoce (< 18 anos) foi identificado como um fator protetor e não como um preditor de pré-eclâmpsia como amplamente relatado na literatura. Verificamos que a maioria (54%) das gestantes incluídas neste grupo foi de mulheres com menos de 16 anos de idade e, portanto, podemos estar diante de um fato novo: talvez, em mulheres no início da adolescência, a chance de desenvolver pré-eclâmpsia seja menor do que em mulheres no final da adolescência, por razão ainda desconhecida. Estes achados deverão ser melhor avaliados em estudos com o objetivo de verificar a incidência de pré-eclâmpsia em mulheres nesta faixa etária e por faixa de idade, uma vez que vem aumentando o número de gestações na adolescência e em idades cada vez menores.

Na pré-eclâmpsia há uma hiperreatividade a hormônios vasoativos, secundária à má adaptação placentária, alteração que pode ser detectada até mesmo antes que a hipertensão se torne aparente⁷. Este estado normotensivo na gestação, com débito cardíaco elevado e

vasodilatação compensatória, pode ser definido como pré-eclâmpsia latente ou assintomática^{57,128}. A maior alteração patológica na pré-eclâmpsia parece estar relacionada à constrição arteriolar generalizada, incluindo o território ocular, cujo envolvimento tem sido bem documentado⁸. Este processo fisiopatológico começa meses antes da doença clínica e pode estar presente tão cedo quanto no final do 1º trimestre²⁹.

Estudo de Bosio et al.⁴⁴ demonstrou a existência de um estado hiperdinâmico circulatório na fase latente ou pré-clínica da pré-eclâmpsia, com um débito cardíaco significativamente mais elevado antes do diagnóstico clínico, sem alteração significativa da resistência periférica total. Segundo esses autores, durante a fase clínica da doença ocorre um cruzamento hemodinâmico para o modelo tradicional de baixo débito cardíaco e alta resistência periférica, cruzamento este que coincide com o início do curso clínico desta patologia. Os achados do presente estudo são concordantes com esta hipótese, ou seja, o aumento da velocidade sistólica (débito cardíaco) e a velocidade diastólica final inalterada (resistência periférica) observada nesta amostra de pacientes sob risco de pré-eclâmpsia, pode traduzir este estado hiperdinâmico da fase latente da pré-eclâmpsia. O aumento da velocidade sistólica e a velocidade diastólica final inalterada resultam em índices de impedância mais elevados, uma vez que estes são os parâmetros usados para o cálculo dos mesmos⁸⁹.

Dentre os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica, o PVMD é o parâmetro que mais se modifica nos casos de pré-eclâmpsia instalada, sendo responsável pela elevação da RPV. Este índice é considerado como o mais importante para avaliar o grau e a severidade desta patologia¹¹⁸ e representa sinais de hiperperfusão ocular. O mecanismo de elevação desse índice na pré-eclâmpsia ainda não está esclarecido, mas parece ser o indicador mais sensível das alterações vasculares orbitais relacionadas a essa doença. O agravamento da pré-eclâmpsia está associado à diminuição da resistência vascular da órbita, secundária à vasodilatação, decorrente de mecanismos autorregulatórios que se refletem nos parâmetros Doppler com: aumento das velocidades, diminuição do IR e IP e aumento da RPV pela elevação das velocidades do fluxo na mesodiástole¹¹⁸.

O presente estudo identificou elevação estatisticamente significante do PVMD da artéria oftálmica no segundo trimestre da gestação, em mulheres que mais tarde desenvolveram pré-eclâmpsia. Esse fenômeno pode ser traduzido como uma fase inicial compensatória e autorregulatória da pré-eclâmpsia latente, com vasodilatação da macrocirculação (artéria oftálmica) como resposta à vasoconstrição da microcirculação (arteríolas retinianas), antes do surgimento de sinais e sintomas clinicamente identificáveis. Nossos achados são similares aos achados de Riskin-Mashiah et al.¹³⁸ e Belfort et al.¹⁴⁹ Esses

autores utilizaram o Doppler transcraniano no estudo da artéria cerebral média e encontraram baixas resistências no segundo trimestre gestacional de mulheres que mais tarde desenvolveram pré-eclâmpsia, atribuídas à vasodilatação compensatória.

Além disso, verificou-se na análise multivariada que quando o PVMD foi incorporado aos marcadores clínicos houve um incremento estatisticamente significativo da estatística-C, ou seja, aumentou a capacidade discriminatória do modelo para prognosticar pré-eclâmpsia. Este modelo mostrou uma boa calibração, ou seja, ele é capaz de prever a probabilidade do desfecho.

Nossos achados evidenciam a originalidade desse estudo uma vez que, até onde temos conhecimento, este trabalho é o primeiro a testar o valor preditor do Doppler da artéria oftálmica em relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia, de forma prospectiva e com um significativo tamanho amostral. Todos os trabalhos publicados até o momento se limitaram a estudar o comportamento dos vasos cerebrais e orbitais na fase clínica da doença, em estudos de corte transversal. Estes aspectos indicam que o presente trabalho aborda um tema ainda não explorado.

Este trabalho possui a limitação de ter estudado uma amostra de gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia e, portanto, seus resultados não podem ser extrapolados para o rastreamento das gestantes em geral. Novos trabalhos deverão ser realizados com o intuito de confirmar nossos achados e verificar a capacidade discriminatória do Doppler da artéria oftálmica em relação à ocorrência de pré-eclâmpsia na população em geral. Da mesma forma, será necessária outra coorte de validação do novo modelo.

O teste preditivo ideal para pré-eclâmpsia deve ser simples, inócuo, rápido, barato, reprodutível e não invasivo, bem como de fácil realização no início da gestação para permitir intervenções preventivas quando disponíveis. O estudo Doppler da artéria oftálmica possui a maioria destes atributos e poderá ser implementado na prática clínica como mais uma ferramenta adjuvante na identificação de mulheres susceptíveis. O monitoramento intensivo de mulheres que estão em risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia, quando identificado por um teste preditivo, pode diminuir a incidência de resultados adversos para a mãe e para o recém-nascido.

Entender o mecanismo da elevação do PVMD poderá ser a chave para usar este índice como um marcador de prognóstico para a gestação e puerpério, ou como um teste de triagem para a detecção precoce da pré-eclâmpsia. Os resultados aqui apresentados representam uma esperança de que este teste poderá ser utilizado para pelo menos um destes fins.

7. CONCLUSÕES

1. Os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de mulheres com fatores de risco para a ocorrência de pré-eclâmpsia no segundo trimestre da gestação são maiores que valores de referência descritos para gestantes saudáveis. Este dado reforça a relação entre estes parâmetros e predisposição para a doença.

2. A Dopplervelocimetria da artéria oftálmica realizada no segundo trimestre da gestação é um preditor independente do desenvolvimento de pré-eclâmpsia e incrementa a capacidade prognóstica do modelo clínico de predição.

8. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS

Futuras pesquisas poderão advir de algumas estratégias: 1. Análises adicionais no atual banco de dados; 2. Dados obtidos da evolução da coorte atual; 3. Outros potenciais estudos. Assim, podemos enumerar algumas perspectivas:

1. Valor prognóstico incremental do Doppler da artéria oftálmica à modelo contendo variáveis clínicas e Doppler das artérias uterinas na predição de pré-eclâmpsia (coorte atual).
2. Valor do Doppler da artéria oftálmica na predição de outros distúrbios hipertensivos que ocorrem na gestação (coorte atual).
3. Criar escore de risco para pré-eclâmpsia no segundo trimestre gestacional (coorte atual).
4. Avaliação Dopplervelocimétrica da artéria oftálmica no primeiro trimestre para determinação de valores normais (nova coorte)
5. Valor preditor do Doppler da artéria oftálmica em relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre gestacional (nova coorte).

REFERÊNCIAS

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000;183(1):S1-S22.
2. Anyaegbunam A, Edwards C. Hypertension in Pregnancy. *J Natl Med Assoc*, 1994;86(4):289-93.

3. Genc H, Uzun H, Benian A, Simsek G, Gelisgen R, Madazli R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2011;284(6):1367-73.
4. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive Pregnancy Disorders: Current Concepts. *J Clin Hypertens*, 2007;9:560-6.
5. Lim KH, Steinberg G. Preeclampsia. *Medscape Reference*, 2011;1-23. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/1476919>.
6. Pascoal IF. Pré-Eclâmpsia: Mecanismos Fisiopatológicos e suas Implicações Terapêuticas. *Rev Bras Hipertens*, 2000;9:256-61.
7. Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):174-8.
8. Mihiu D, Mihiu CM, Talu S, Costin N, Ciuchina S, Malutan A. Ocular changes in preeclampsia. *Oftalmologia* 2008;52(2):16-22.
9. Backes CH, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*, 2011;2011:1-7.
10. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007;335:974-86.
11. Melchiorre K, Thilaganathan B. Maternal cardiac function in preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011;23:440-7.
12. Basso O, Wilcox AJ, Weinberg GR, Baird DD, Olsen J. Height and risk of severe pre-eclampsia. A study within the Danish National Birth Cohort. *Intl J Epidemiol*, 2004;33:858-63.
13. Dornhöfer N, Stepan H. Preeclampsia - More than a pregnancy complication. *Hum Ontogenet*, 2008;2(1):29-38.
14. Karumanchi AS, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: A renal perspective. *Kydney International*, 2005;67:2101-13.
15. Thadhani R, Solomon CG. Preeclampsia - A Glimpse into the Future? *N Engl J Med*, 2008;359(8):858-60.
16. Pipkin FB. Risk Factors for Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2001;344(12):925-6.
17. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Herb Perspect Med*, 2012;2(11):1-17.
18. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003;111(5):649-58.
19. Myers J, Kenny L, McCowan L, Chan E, Dekker G, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a prospective test accuracy study. *BJOG*, 2013. DOI: 10.1111/1471-0528.12195. [Epub ahead of print]
20. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Folley WD, et al. Color Doppler Flow Imaging of the Normal and Abnormal Orbit. *Radiology*, 1989;173:511-6.

21. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petri B, Sinclair SH. Retinal Blood Flow Autoregulation in Response to an Acute Increase in Blood Pressure. *Invest Ophthalmol & Vis Sci*, 1986;27:722-6.
22. Williamson TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol*, 1994;78:939-45.
23. Silversides CK, Colman JM. Physiological Changes in Pregnancy. In *Heart Disease in Pregnancy*. Blackwell Publishing, Massachusetts-USA, 2007;6-17. Available at www.blackwellpublishing.com/content/BLP/Images/Content_store/Sample_chapter/9781405134880/97814051134880.pdf.
24. Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, Erices R, Brosnihan KB, Joiner-Grantham J. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod Biol Endocrin*, 2009;7:79-99.
25. Longo SA, Dola CP, Pridjian G. Preeclampsia and Eclampsia Revisited. *South Med J*, 2003;96(9):891-9.
26. Nevo O, Soustiel JF, Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross sectional study. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;203:475-6.
27. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002;283:R29-45.
28. Cockell AP, Poston L. Flow-Mediated Vasodilatation Is Enhanced in Normal Pregnancy but Reduced in Preeclampsia. *Hypertension*, 1997;30:247-51.
29. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;160:1447-53.
30. Lindheimer MD. Hypertension in Pregnancy. 1993;22:127-37.
31. Cnossen JS, van der Post J, Mol BWJ, Kahn KS, Meads CA, ter Riet C. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2006;6(29):1-8.
32. Ministério da Saúde. Mortalidade Materna no Brasil. Boletim 1/2012. 2012. Disponível: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=6403&codModuloArea=783&chamada=boletim-1/2012-_-mortalidade-materna-no-%20%20brasil.
33. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia. Demographics, Clinical Course, and Complications. *Obstet Gynecol*, 2011;118(5):1202-7.
34. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingins S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 2009;338:b2255.
35. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia Linking Placental Ischemia With Endothelial Dysfunction. *Hypertension*, 2001;38:718-22.
36. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*, 2010;376(9741):631-44.

37. Ciantar E, Walker JJ. Pre-eclampsia, Severe pre-eclampsia, and Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets Syndrome. What Is New? *Women's Health*, 2011;7(5):555-69.
38. Bernardi F, Guolo F, Bortolin T, Petronilho F, Dal-Pizzol F. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008;34(6):948-51.
39. Matsubara K, Matsubara Y, Shinji H, Jatayama T, Ito M. Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol*, 2010;36(2):239-47.
40. Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010;32(12):609-16.
41. Garcia SL, Longato SE, Pasquini T, Ribeiro RG, Cruz MS, Ribeiro DG. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia. *Rev Bras Med*, 2010;67(1):14-20.
42. Wang A, Rana S, Karumanchi A. The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*, 2009;24:147-58.
43. Furuya M, Kurasawa K, Nagahama K, Kawaki K, Takahashi T, Aoki I. Disrupted Balance of Angiogenic and Antiangiogenic Signalings in Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*, 2011;2011:1-10.
44. Bosio PM, Mckenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Hemodynamics in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999;94(6):978-84.
45. Carr DB, Epplein M, Johnson C, Easterling TR, Critchlow C. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;193:965-72.
46. Caughey AB, Scotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance. Predictors of Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005;106(1):156-61.
47. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk Factors for Preeclampsia in Twin Pregnancies: A Population-Based Cohort Study. *Obstet Gynecol*, 2005;85(5):645-50.
48. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005;330:565-72.
49. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A Multivariate Analysis of Risk Factors for Preeclampsia. *JAMA*, 1991;266(2):237-41.
50. Gibson P, Carson M. Hypertension and Pregnancy. *eMedicine*, 2006;1-18. Available at <http://www.emedicine.com/med/topic3250.htm>.
51. Odergård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 2000;107:1410-6.
52. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk Factors for Preeclampsia in Healthy Nulliparous Women: A Prospective Multicentric Study. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172:642-8.
53. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetics components in a population based cohort. *BMJ*, 2005;331(7521):877-81.

54. Verwoerd GR, Hall DR, Grové D, Maritz JS, Odendaal HJ. Primipaternity and duration of exposure to sperm antigens as risk factors for pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002;78:121-6.
55. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of Preeclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009;7:70-84.
56. Pascoal IF. Hipertensão e gravidez. *Rev Bras Hipertens*, 2002;9:256-61.
57. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia. Two Different Maternal Hemodynamics States in the Latent Phase of the Disease. *Hypertension*, 2008;52:873-80.
58. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Oliveira ECL, Cabral AC. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010;32(12):584-90.
59. Tsukimori K, Ochi H, Yumoto Y, Ywasaki S, Hojo S, Nogushi T, et al. Reversible Posterior Encephalopathy Syndrome Followed by MR Angiography-Documented Cerebral Vasospasm in Preeclampsia-Eclampsia: Report of 2 cases. *Cerebrovasc Dis*, 2008;25:377-80.
60. Zunker P, Ley-Pozo J, Louwen F, Schuierer G, Holzgreve W, Ringelstein EB. Cerebral hemodynamics in pre-eclampsia/eclampsia syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995;6:411-5.
61. Zunker P, Ley-Pozo J, Louwen F, Shuierer G, Holzgreve W, Ringelstein EB. Maternal cerebral hemodynamics in pregnancy-related hypertension. A prospective transcranial Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000;16:179-87.
62. Rath W, Fisher T. The diagnosis of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*, 2009;106(45):733-8.
63. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ*, 1999;318:1332-6.
64. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol*, 2006;30(1):16-9.
65. Roberts JM, Mayatt L, Spong CY, Thom E, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension. *N Engl J Med*, 2010;362(14):1282-91.
66. Sharma S, Wuntakal R, Anand A, Sharma TK, Downey G. Pregnancy and the eye. *The Obstetrician & Gynecologist*, 2006;8:141-6.
67. Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. 2010;179-85.
68. Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Pires CR. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiol Bras*, 2004;37(4).
69. Orge F, Harris A, Kagemann L, Kopecky K, Sheets CW, Rechtman E, et al. The first technique for noninvasive measurement of volumetric ophthalmic artery blood flow in humans. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:1216-9.
70. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. Lea&Febiger editors, Philadelphia-USA, 1918.

71. Zion IB, Harris A, Siesky B, Shulman S, McCranor L, Garzozi HJ. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. *Br J Ophthalmol*, 2007;91(7):882-4.
72. Grunwald JE, Riva CE, Kozart DM. Retinal circulation during a spontaneous rise of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*, 1988;72:754-8.
73. Harris A, Martin B. Color Doppler Imaging of the Ophthalmic Artery: A Measure of Cerebral Blood Flow? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999;13(6):659-60.
74. Williamson TH. What is the use of ocular blood flow measurement? *Br J Ophthalmol*, 1994;78:326.
75. Williamson TH, Lowe GDO, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br J Ophthalmol*, 1995;79:17-22.
76. Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ Jr, Cruz AL, et al. Gynecology: Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172(4):1273-8.
77. Giannina G, Belfort MA, Cruz AL, Herd JA. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: a Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1213-8.
78. Michelson G, Groh M, Gründler A. Regulation of ocular blood flow during increases of arterial blood pressure. *Br J Ophthalmol*, 1994;78:461-5.
79. Ober RR. *Pregnancy-Induced Hypertension (Preeclampsia-Eclampsia)*. 2001;(3th ed.):1393-403.
80. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol*, 2005;89:1646-54.
81. Lepori LR. *Miniatlas Hipertensão Arterial*. Ed. Soriak, 1ª. ed.,2007.154 p.
82. Prado RS, Figueiredo EL, Magalhães TVB. Descolamento de Retina na Doença Hipertensiva Específica da Gestação. *Arq Bras Cardiol*, 2002;79(2):183-4.
83. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helme K, Chumbley LC. Doppler Ultrasonography of the Ophthalmic and Central Retinal Vessels. *Arch Ophthalmol*, 1991;109:532-6.
84. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the Eye and Orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*, 1991;109(4):527-31.
85. Berger RW, Guthoff RF, Helmke K, Winkler P, Chumbley L. Color-coded Doppler sonography of orbital blood vessels with special reference to the central retinal artery and vein. *Fortschr Ophthalmol*, 1991;88(6):690-3 (abstract).
86. Burns PN. The Phisycal Principles of Doppler and Spectral Analysis. *J Clin Ultrasound*, 1987;16(9):567-90.
87. Carvalho CF, Chammas MC, Cerri GG. Princípios físicos do Doppler em ultrasonografia. *Ciência Rural*, 2008;38(3):872-9.
88. Nicolaidis K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. Doppler in Obstetrics. Diploma in Fetal Medicine & ISUOG Educational Series. 2002. Available at: <http://www.fetalmedicine.com/fmf/Doppler%20in%20Obstetrics.pdf>.

89. Tompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Porcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988;95:581-8.
90. Stalmans I, Vanderwalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel REP, Garhofer G, et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*, 2011;89:e609-e630.
91. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet* 1992;340(8812):182-3.
92. Costa VP, Suzuki R, Mólnar LJ, Cerri GG. A reprodutibilidade do exame de Doppler colorido. *Rev Bras Oftalmol*, 1996;55(2):43-7.
93. Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Pires CR. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2005;27(4):168-73.
94. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. *Eye*, 2004;18(4):400-5.
95. Seen BC, Kaiser HJ, Schötzau A, Flammer J. Reproducibility of color Doppler Imaging in orbital vessels. *Ger J Ophthalmol*, 1996;5(6):386-91.
96. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med*, 2002;21(3):309-13.
97. Mayatt L, Carpenter LB. Predição da pré-eclâmpsia. In Lyall F, Belfort MA. *Pré-eclâmpsia: etiologia e prática clínica*. McGraw-Hill Interamericana do Brasil, Rio de Janeiro-RJ, 2009;215-31.
98. Cavalli RC, Sandrim VC, Santos JET, Duarte G. Predição de pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009;31(1):1-4.
99. Bittar RE, Pereira PP, Liao AW. Doença Hipertensiva Específica da Gestação. In Zugaib M. *Obstetrícia*, 1ª. we., Ed. Manole, São Paulo-SP, 2008;599-627.
100. Uzan J, Carbonnel M, Piccone O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management*, 2011;7:467-74.
101. Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT CA, Nicolaidis K. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;193:429-36.
102. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and Maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*, 2001;344(12):867-72.
103. Zamudio S. Altitude elevada e pré-eclâmpsia. In Lyall F, Belfort MA. *Pré-eclâmpsia: etiologia e prática clínica*. McGraw-Hill Interamericana do Brasil, Rio de Janeiro-RJ, 2009;195-208.
104. North RA, McCowan LME, Dekker GA, Ponton L, Chan EHI, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*, 2011;342:1-11.
105. Hoffman C, Galan HL. Assessing the 'at-risk' fetus: Doppler ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009;21:161-6.

106. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of Color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;12:339-45.
107. Parretti E, Meally F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, 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*, 2003;22:160-5.
108. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000;16:163-70.
109. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet C, Mol BWJ, van der Post J, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008;178(6):701-11.
110. Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000;15:7-12.
111. Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201(2):121-6.
112. Sibai BM. Maternal and Uteroplacental Hemodynamics for the Classification and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension*, 2008;52:805-6.
113. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in health pregnancy. In *J Gynaecol Obstet*, 2008;100(3):211-5.
114. Mackenzie F, De Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. Doppler Sonographic Studies on the Ophthalmic and Central Retinal Arteries in the Gravid Woman. *J Ultrasound Med*, 1995;14:643-7.
115. Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Chaves Netto H, Ville I. Doppler Velocimetry of the Ophthalmic Artery in Normal Pregnancy. Reference Values. *J Ultrasound Med*, 2009;28:563-9.
116. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol* 2003 Jun;46(3):244-9.
117. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3):601-7.
118. Diniz AL, Sass N, Santos MC, Pires CR, Carneiro RS, Debs CL. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclâmpsia. *Femina*, 2008;36(4):249-54.
119. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40(1):32-5.
120. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstet Gynecol* 1999;94(3):361-3.

121. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002;100(5):931-9.
122. Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner MA, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999;78(7):586-91.
123. Belfort MA, Saade GR. Retinal Vasospasm Associated With Visual Disturbance in Preeclampsia: Color Flow Doppler Findings. *Am J Obstet Gynecol*, 1993;169(3):523-5.
124. Barbosa AS. Estudo da associação entre as manifestações oftalmológicas da pré-eclâmpsia grave e os parâmetros de fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e central da retina ao ecodoppler ocular. UFMG, Belo Horizonte-MG, 2004. Tese de Doutorado.
125. Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(3):216-20.
126. Stein NR. Elevação da razão entre picos de velocidade no estudo Doppler da artéria oftálmica de pacientes com pré-eclâmpsia. UFRS, Porto Alegre-RS, 2009. Dissertação de Mestrado.
127. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. *Hypertension* 2010;55(1):189-93.
128. Yamamoto K, Yoshida J, Ito K, Samejima K, Kawasaki T, Ikeshita H, et al. A latent (asymptomatic) toxemia of pregnancy: concept and clinical significance. *Acta Obstet Gynecol Jpn*, 1991;43:375-8.
129. Belfort MA, Saade GR, Yared M, Cruz A, Lang A, Kramer W, et al. Cerebrovascular resistance in preeclampsia: the middle cerebral artery distribution responds differently than other regions of the brain. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172(1):382 (abstract).
130. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999;106:814-21.
131. Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen Jr JC, Varner MA, Grunewald C, Nisell H, et al. Pregnant women with chronic hypertension and superimposed pre-eclampsia have high cerebral perfusion pressure. *BJOG*, 2001;108(11):1141-7.
132. Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC Jr, Saade GR, Dildy GA, Grunewald C, et al. Changes in flow velocity, resistance indices, and cerebral perfusion pressure in the maternal middle cerebral artery distribution during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001;80(2):104-12.
133. Belfort MA, Varner MA, Dizon-Townson DS, Grunewald C, Nisell H. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: A new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002;187(3):626-34.
134. Belfort MA. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: A new hypothesis: Reply. *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188(3):860-1.

135. Belfort MA, Saade GR, Clark S, Dildy G, Allred J, Ludlow S. Mid-Trimester maternal Middle Cerebral Artery (MCA) Doppler for prediction of preeclampsia in a low risk population. *Am J Obstet Gynecol*, 2007;197(6):S211 (abstract).
136. Mandic V, Mikovic Z, Dukic M, Vasiljevic M, Filimonovic D, Bogavac M. Assessment of maternal cerebral blood flow in patients with preeclampsia. *Med Pregl*, 2005;58(1-2):68-71 (abstract).
137. Riskin-Mashiah SR, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Cerebrovascular Reactivity in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2001;98(5):827-32.
138. Riskin-Mashiah SR, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2002;187(6):1667-72.
139. Riskin-Mashiah SR, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Side-to-side differences in transcranial Doppler parameters in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:194-8.
140. Riskin-Mashiah SR, Belfort MA. Cerebrovascular Hemodynamics in Pregnant Women with Mild Chronic Hypertension. *Obstet Gynecol*, 2004;103(2):294-8.
141. Riskin-Mashiah SR, Belfort MA. Cerebrovascular hemodynamics in chronic hypertensive pregnant women who later develop superimposed preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*, 2005;12(1):1 (abstract).
142. Williams KP, McLean C. Peripartum Changes in Maternal Cerebral Blood Flow Velocity in Normotensive and Preeclamptic Patients. *Obstet Gynecol*, 1993;83(3):334-7.
143. Williams KP, Wilson S. Maternal middle cerebral artery velocity changes in HELLP syndrome versus pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;11:195-8.
144. Williams KP, Galerneau F. Maternal transcranial Doppler in pre-eclampsia and eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21:507-13.
145. Williams KP, Moutquin D. Do maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial Doppler antedate pre-eclampsia? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004;23:254-6.
146. Riskin-Mashiah SR, Belfort MA. Preeclampsia is associated with global hemodynamic changes. *J Soc Gynecol Investig*, 2005;12(4):253-6 (abstract).
147. Belfort MA. Doppler assessment of retinal blood flow velocity during parenteral magnesium treatment in patients with preeclampsia. *Magnes Res* 1993;6(3):239-46.
148. Belfort MA. The effect of magnesium sulphate on blood flow velocity in the maternal retina in mild pre-eclampsia: a preliminary colour flow Doppler study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992;99(8):641-5.
149. Belfort M, Van Veen T, White GL, Kofford S, Allred J, Postma I, et al. Low maternal middle cerebral artery Doppler resistance indices can predict future development of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012;40:406-11.
150. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*, 3rd ed. 2013.
151. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 1988;44(3):837-45.

152. Bland JM, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet*, 1986;i:307-10.
153. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 1999;8(2):135-60.
154. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol*, 1996;49(12):1373-9.
155. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013. Available at: <http://www.wma.net/en/30publicatios/10policies/b3/>.
156. Maynard SE, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Gestational angiogenic biomarkers patterns in high risk preeclampsia groups. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.017. [Epub ahead of print].
157. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. 2011;31(1):33-46.
158. Teixeira PG, Reis ZS, Andrade SP, Rezende CA, Lage EM, Velloso EP, et al. Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women. *Hypertens Pregnancy*, 2013;32(3):312-20.
159. Yamamoto K, Yoshida J, Ito K, Samejima K, Kawasaki T, Ikeshita H, et al. A latent (asymptomatic) toxemia of pregnancy: concept and clinical significance. *Acta Obstet Gynecol Jpn*, 1991;43:375-8.
160. Oliveira CA, Sa RA, Velarde LG, Silva F, Vale FA, Netto HC. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. *J Ultrasound Med*, 2013;32(4):609-16.
161. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of Screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2004;104(6):1367-91.

ANEXOS

Anexo 1. Resultados Complementares ao Artigo 3

Tabela 10. Número de fatores de risco por gestante

	n = 347
Número fatores de risco	(n, %)
1	80 (23,1)
2	143 (41,2)
3	103 (29,7)
≥ 4	21 (6,0)

Tabela 11. Número de fatores de risco e ocorrência de pré-eclâmpsia (P= 0,77)

Número de Fatores de Risco	Pré-eclâmpsia	Não pré-eclâmpsia
1	10 (25%)	66 (23%)
2	16 (40%)	122 (42%)
3	10 (25%)	86 (30%)
≥ 4	4 (10%)	16 (5,5%)

Tabela 12. Eventos clínicos

Eventos	n (%)
Partos	329 (95)
Sem complicações	290 (84)
Hipertensão gestacional	47 (14)
Pré-eclâmpsia	40 (12)
precoce (< 34 semanas)	5 (12)
grave	22 (55)
Tipo de Parto	
Natural	161 (49)
Artificial (cesárea)	168 (51)
Óbito Materno	1 (0,3)
Óbito fetal	6 (1,8)

Tabela 13. Variáveis clínicas inseridas na regressão logística segundo critérios de seleção

Variáveis	Valor de P
Relevantes e significativas ($P < 0,05$)	
Idade	0,001
Primigesta ≤ 18 anos	$< 0,001$
PAM na admissão	0,009
Obesidade	0,007
IMC	0,01
Hipertensão na admissão	0,04
Diabetes prévio	0,03
Hipertensão prévia	0,03
Gestação múltipla	0,02
Relevantes e com significância marginal ($0,05 \leq P < 0,20$)	
Antecedentes pessoais de PE	0,05
Primigestação	0,15
Primipaternidade	0,12
Relevantes e sem significância ($P \geq 0,20$)	
Primigesta ≥ 40 anos	0,54
Antecedentes familiares de PE	0,85
Cor referida	0,37

PAM, pressão arterial média; IMC, índice de massa corporal; PE, pré-eclâmpsia

Tabela 14. Variáveis Doppler introduzidas na regressão logística (P < 0,05)

Variáveis	Valor de P
Pico de velocidade sistólica (cm/s)	0,01
Velocidade diastólica final (cm/s)	0,01
Velocidade média (cm/s)	0,002
Pico de velocidade mesodiastólica (cm/s)	< 0,001
Razão entre os picos de velocidade	0,003

Tabela 15. Diferença média, limites de concordância e correlação dos parâmetros Doppler entre os observadores (n= 48)

Parâmetro Doppler	DM \pm DP	LC ($\mu \pm 1,96$ DP)	r (significância)
Pico de velocidade sistólica (cm/s)	5,6 \pm 5,6	- 16,8 a 14,2	0,74 (P < 0,001)
Velocidade diastólica final (cm/s)	2,2 \pm 2,5	- 6,8 a 6,2	0,48 (P < 0,001)
Velocidade média (cm/s)	2,9 \pm 2,8	- 8,4 a 7,4	0,67 (P < 0,001)
Pico de velocidade mesodiastólica cm/s)	3,2 \pm 3,0	- 8,6 a 8,7	0,73 (P < 0,001)
Índice de resistência	0,04 \pm 0,04	- 0,10 a 0,11	0,62 (P < 0,001)
Índice de pulsatilidade	0,3 \pm 0,2	- 0,81 a 0,81	0,61 (P < 0,001)
Razão entre os picos de velocidade	0,06 \pm 0,04	- 0,13 a 0,16	0,67 (P < 0,001)

DM, diferença média; DP, desvio-padrão; LC, limites de concordância; μ , média; r, coeficiente de correlação

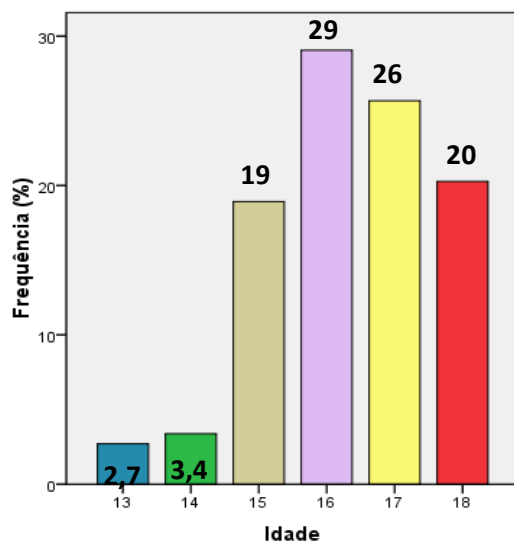


Figura 9. Frequência de gestantes ≤ 18 anos por faixas de idade

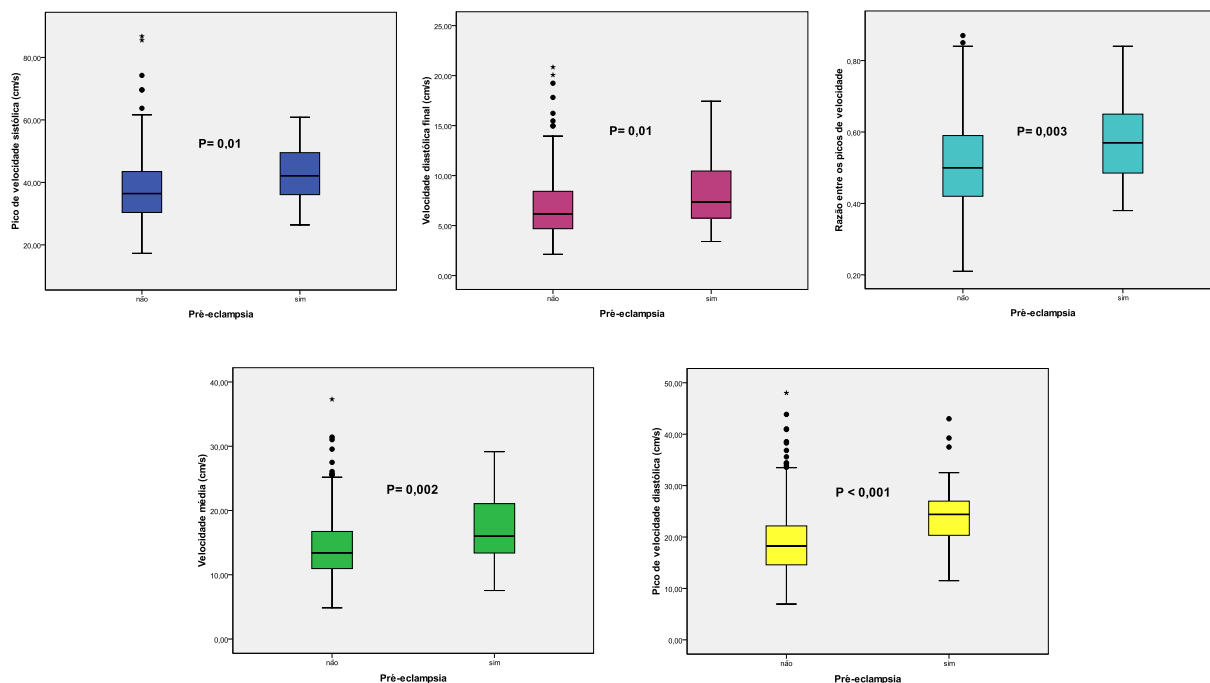
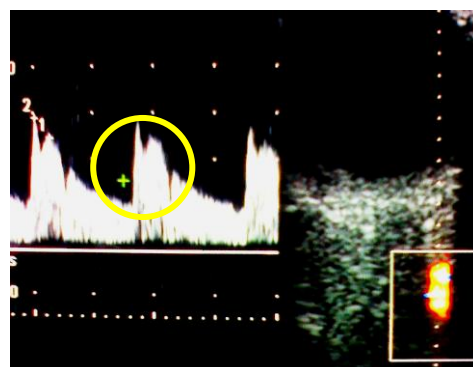


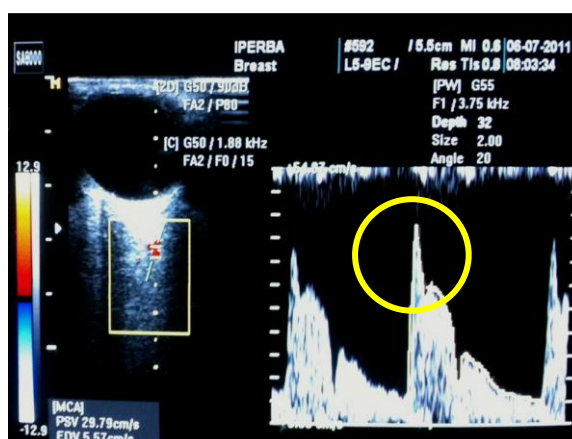
Figura 10. *Box plots* demonstrando a distribuição dos valores dos parâmetros Doppler da artéria oftálmica em mulheres com e sem pré-eclâmpsia



Gestantes normais



Pré-eclâmpticas



Gestantes predispostas

Figura 11. Ondas de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes ⁴

⁴ Arquivos do autor.

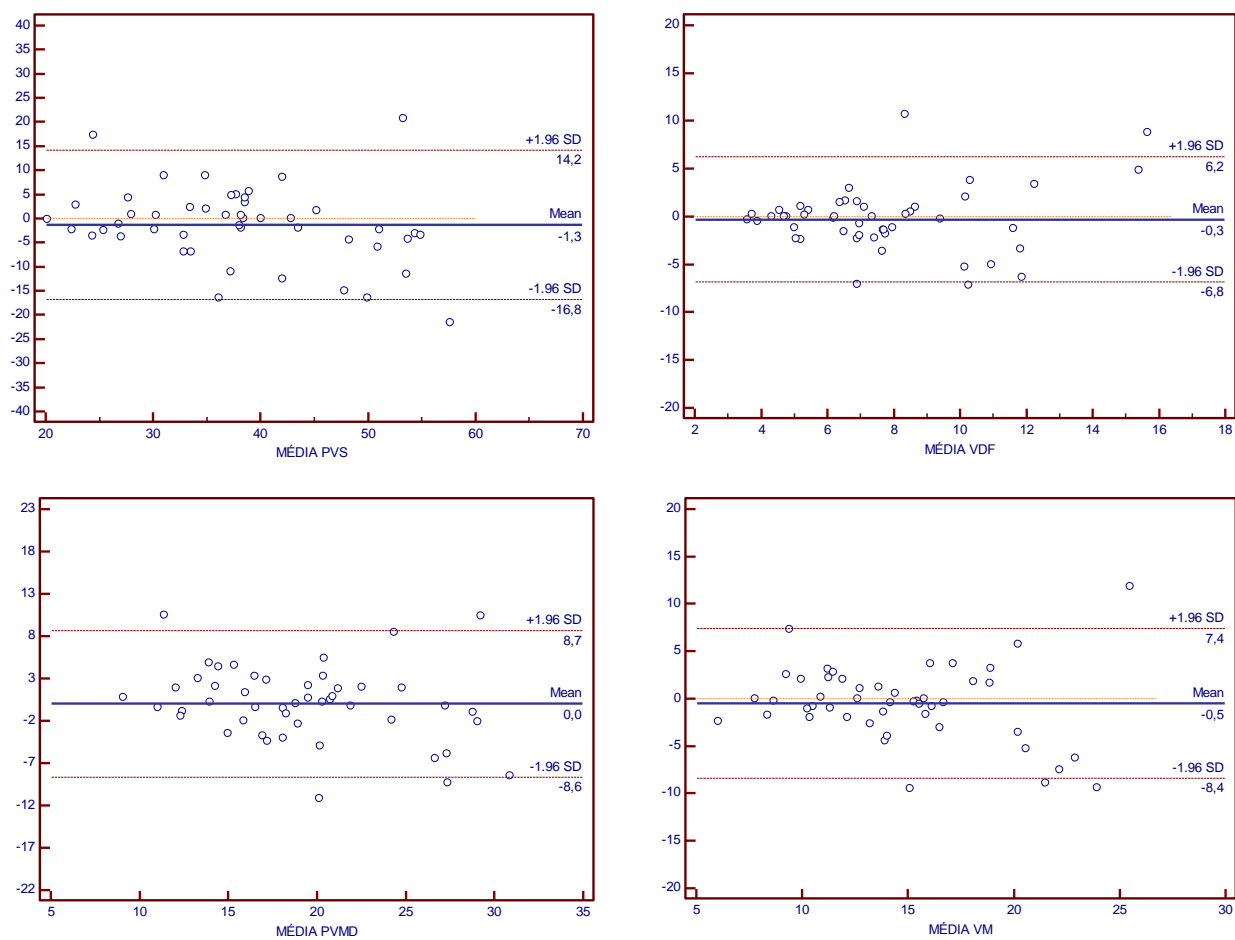


Figura 12. Limites de concordância interobservador

Anexo 2. Formulário da Coleta de Dados

Ficha clínica

Matrícula: Data Provável do Parto:..... Cor:

Caso n°. Data:/...../..... Telefone:

Identificação:

Data de Nascimento: Idade: Altura: Peso: IMC:

Endereço:

.....

G: P: A: DUM: IG: sem IG (US): sem

Fator(es) de risco:

Antecedentes familiares:

Antecedentes pessoais:

Ex. Físico: PA: mm Hg proteinúria: () ausente () presente

Doppler obstétrico:

AU esq: IR: IP: S/D: AU dir: IR: IP: S/D:

Conclusão:

Doppler da artéria oftálmica:

PVS (cm/s): VDF (cm/s): IR: IP: RPV:

VM (cm/s): PVMD (cm/s):

Ht: Glicemia: VDRL: HTLV: HIV: GS/Rh:

Seguimento:

Data:/...../..... IG: Sem PA: mm Hg

Proteinúria: () ausente () presente () 24 h mg.

Data:/...../..... IG: Sem PA: mm Hg

Proteinúria: () ausente () presente () 24 h mg.

Data:/...../..... IG: Sem PA: mm Hg

Proteinúria: () ausente () presente () 24 h mg.

Data:/...../..... IG: Sem PA: mm Hg

Proteinúria: () ausente () presente () 24 h mg.

Data:/...../..... IG: Sem PA: mm Hg

Proteinúria: () ausente () presente () 24 h mg.

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “Valor preditor da Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia”

Instituição: Instituto de Perinatologia da Bahia (IPERBA)

A Sra. está sendo convidada a participar da pesquisa acima intitulada, cujo objetivo é verificar se o Doppler da artéria oftálmica poderá usado como um marcador do aparecimento da pré-eclâmpsia. O tema é importante, pois esta patologia é bastante prevalente e ainda causa de elevada morbimortalidade materna e fetal em todo o mundo, sendo alvo de numerosas pesquisas. Identificar um marcador precoce seria de extrema relevância no controle e manejo deste distúrbio hipertensivo. Os participantes desta pesquisa responderão a questionário onde constarão dados pessoais como idade, PA, etc. e serão submetidos à ultrassonografia obstétrica com Doppler, assim como ao Doppler da artéria oftálmica. Serão colhidas amostras de urina para avaliar a presença de proteínas. Os resultados desta pesquisa serão divulgados em congressos médicos e revistas científicas. Os pesquisadores garantem guardar sigilo em relação à identidade dos participantes e estes têm a garantia de esclarecimento de quaisquer dúvidas, antes e durante a realização da pesquisa, estando livres para recusarem-se a participar da mesma, assim como a retirar este consentimento a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo ao seu cuidado. Não haverá remuneração aos participantes. O pesquisador responsável chama-se Denise Silva Matias, médica, residente à Av. Euclides da Cunha, 403, nesta capital, tel: (71) 3331 4263. Este termo é composto de duas vias de igual conteúdo, uma para arquivamento pelo pesquisador e outra para o paciente ou seu representante legal.

Eu, dou o meu consentimento para participar desta pesquisa, após ter lido, recebido esclarecimentos e compreendido.

Salvador,/...../.....

..... Impressão Digital
Participante

.....
Pesquisador

.....
Testemunha

Em caso de dúvida ou denúncia, contatar o Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Av. D. João VI, 274, Brotas – Salvador – Ba. CEP: 40285-001 – TEL.: (71) 2101 1900

Anexo 4. Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Salvador, 30 de junho de 2010
Ofício nº 97

Protocolo nº 037 /2010

**“VALOR PREDITOR DA DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÈRIA
OFTÁLMICA EM RELAÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE PRÉ-
ECLÂMPSIA”.**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, após a análise do ponto de vista bioético do citado Protocolo, considera que o Protocolo atende aos princípios éticos em pesquisa em seres humanos, segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP CNS-MS).

Diante do exposto julga o protocolo supracitado **APROVADO**.

Lembramos a necessidade do envio de relatório anual do andamento da pesquisa, dentro do cronograma citado no mesmo protocolo.

Saudações,


Prof. Dra. Lucíola Maria Lopes Crisóstomo
Coordenadora do CEP/EBMSP/FBDC

Ilma. Sra. Dra. Denise Silva Matias
Av. Euclides da Cunha, 403/1003 - Graça