

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

VIVIANE NASCIMENTO PEREIRA MONTEIRO

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA
EM GESTANTES GEMELARES

NITERÓI - RJ

2014

VIVIANE NASCIMENTO PEREIRA MONTEIRO

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES
GEMELARES

Dissertação/Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre/Doutor. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá

Co-orientador: Prof. Dra. Cristiane Alves de Oliveira

Niterói - RJ

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

M757 Monteiro, Viviane Nascimento Pereira
Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes
gemelares / Viviane Nascimento Pereira Monteiro. – Niterói :
[s.n.], 2014.
53 f.
Orientador: Renato Augusto Moreira Sá.
Co-Orientador: Cristiane Alves de Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) –
Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina,
2014.

1. Ultrassonografia doppler. 2. Gravidez de gêmeos. 3.
Artéria oftálmica. 4. Valores de referência. I. Título.

CDD 616.132

VIVIANE NASCIMENTO PEREIRA MONTEIRO

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES
GEMELARES

Dissertação/Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre/Doutor. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Aprovado em: 30 de setembro de 2014

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alair Augusto Sarmet Moreira Damas dos Santos

Prof. Dr. José Maria de Andrade Lopes

Prof. Dr. Paulo Roberto Nassar de Carvalho

Prof. Dr. Bartolomeu Expedito da Câmara França

Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

NITERÓI - RJ

2014

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Marcelo e aos meus filhos, Pedro e Antônio, por serem a razão da minha força, o incentivo para as minhas conquistas e a inspiração dos meus sonhos.

Aos meus pais, João Manoel e Vera Lúcia, por terem me ensinado o caminho a seguir e por estarem sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTO

Agradeço, inicialmente, ao Professor Renato Augusto Moreira de Sá que me ajudou a organizar as ideias, iluminando meu raciocínio e me escutando sempre... E à Professora Cristiane Alves de Oliveira agradeço pela disponibilidade, ajuda e atenção que me ofertou, conduzindo-me neste trabalho com firmeza e carinho... Aos dois, agradeço por serem excelentes exemplos profissionais e por me estimularem no aprofundamento de meus conhecimentos médicos através da pesquisa científica.

Agradeço a toda a equipe do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense – UFF, por seu estímulo, profissionalismo e competência acadêmica, que tanto me foram úteis em minha formação profissional.

Ao Professor Luis Guillermo Coca Velarde, responsável pelos cálculos estatísticos deste trabalho, agradeço pela inestimável ajuda e por ter esclarecido minhas dúvidas nos momentos mais cruciais desta pesquisa.

Agradeço a Ana Paula, minha secretária, por todo o auxílio que recebi no trabalho diário e exaustivo em meu consultório, sempre acompanhado de um sorriso...

Termino agradecendo a minha família e amigos, que sempre me incentivaram e sem os quais eu não poderia ter pensado em iniciar este trabalho!

Aos meus pais, João e Vera, agradeço pela formação pessoal que me deram e pelo apoio em minha jornada pela vida...

Aos meus filhos, Pedro e Antônio, agradeço pela alegria da presença e pela esperança, sempre renovada, que fazem surgir em meu coração...

Aos meus irmãos, Jobson e Lidson (e a todos os que através deles entraram na minha vida...), agradeço pelos momentos de acolhimento e pela felicidade que sinto em dividir minha história de vida com vocês...

A Marcelo, meu marido e pai dos meus filhos, agradeço pelo incentivo constante em minhas conquistas profissionais e pela partilha diária da vida em comum...

Aos meus amigos, que me acompanham desde muito antes de eu ser médica ou que passaram a fazer parte da minha vida durante e após a faculdade,

agradeço por estarem ao meu lado, por me ajudarem a seguir adiante mesmo nos dias difíceis, pela cumplicidade nos bons e maus momentos...

Agradeço, por fim, a Deus pela graça da vida e por sua eleição misteriosa que me conduziu à Medicina, onde me alegro por cumprir minha missão existencial a cada dia.

Muito obrigada.

RESUMO

A hipertensão é a complicação clínica mais comum da gravidez e uma das principais causas de complicações fetal, neonatal e materna em todo o mundo. A gestação gemelar, por si só, é um fator de risco isolado para o desenvolvimento e/ou agravamento das síndromes hipertensivas. Sua incidência vem aumentando nos últimos 30 anos, devido ao aumento da idade materna e à difusão das técnicas de reprodução assistida, correspondendo atualmente a cerca de 3% do total de nascimentos. A análise dos vasos orbitais pode auxiliar na avaliação e conduta das pacientes que apresentam hipertensão arterial durante a gestação, seja ela única ou múltipla. O ecodoppler ocular tem se mostrado método promissor, objetivo e de grande acuidade no diagnóstico de gravidade de pré-eclâmpsia, assim como no diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica. No entanto, não existe um consenso na literatura que estabeleça os parâmetros dopplerfluxométricos da artéria oftálmica em pacientes saudáveis com gestações múltiplas. Os objetivos do presente estudo são avaliar os parâmetros dopplervelocimétricos da artéria oftálmica materna, índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e o *peak ratio* (PR), na gestação gemelar em pacientes saudáveis, entre 12 e 38 semanas de gestação, comparar os valores obtidos na gestação gemelar com os valores dos mesmos índices encontrados na gestação única e estabelecer valores de referência para IR, IP e PR em pacientes saudáveis com gestação gemelar. Foram avaliadas 64 gestantes gemelares, atendidas no Pré-Natal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) no período entre 2010 e 2013. O grupo de gestação única foi composto por 289 gestantes. Os índices IR, IP e PR foram determinados no olho direito. Os dados colhidos foram submetidos à análise estatística (S-Plus versão 8,0). Foi realizada análise de regressão linear para avaliar a influência da idade gestacional nos índices obtidos nas gestações gemelares. Embora tenha sido observada correlação estatisticamente significativa entre IR, IP, PR e a IG na gestação gemelar, a diminuição por semana observada para IR e IP, e o aumento por semana observado para PR não apresentaram relevância clínica. Por esse motivo, foi utilizada média e desvio padrão dos índices estudados para comparação entre as gestações gemelares e únicas, através do teste t de Student. Foi adotado o nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos. A média e o desvio padrão para IR, IP e PR encontrados nas gestantes gemelares foram respectivamente $0,77 \pm 0,07$, $1,79 \pm 0,46$ e $0,53 \pm 0,12$. A média e o desvio padrão para IR, IP e PR nas gestantes normotensas foram $0,75 \pm 0,05$, $1,88 \pm 0,43$ e $0,52 \pm 0,10$. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de IP e PR observados nas gestantes gemelares e aqueles observados nas gestantes com feto único. No entanto, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores de IR nestes dois grupos ($P = 0,0332$). As gestantes gemelares apresentaram média superior em 0,02 unidades de IR quando comparadas as gestações únicas. Os índices IP e PR se mostraram os melhores índices para avaliação das gestações gemelares, podendo ser utilizados na práticas os mesmos valores de referência estabelecidos para gestações únicas pra esses índices.

Palavras-chave: Ultrassonografia Doppler. Gestação gemelar. Artéria oftálmica. Gravidez. Valores de Referência.

ABSTRACT

Hypertension is the most frequent clinical complication of pregnancy and is a major cause of fetal, neonatal and maternal complications worldwide. Twin pregnancy, by itself, is an independent risk factor for the development and/or aggravation of hypertensive disorders. Its incidence has increased over the last 30 years due to increased maternal age and the spread of assisted reproduction techniques, currently representing around 3% of total births. The orbital vessels analysis may assist in the evaluation and management of patients with hypertension during pregnancy, whether single or multiple. Ocular doppler ultrasound has become a promising and objective method of great accuracy for the diagnosis of pre-eclampsia severity, as well as being so important in the differential diagnosis between pre-eclampsia and chronic hypertension. However, there is no consensus in the literature that establishes the ophthalmic artery doppler ultrasound parameters in healthy patients with multiple gestations. The objectives of this study are to evaluate the doppler parameters of maternal ophthalmic artery, resistance index (RI), pulsatility index (PI) and the peak ratio (PR) in twin pregnancy in healthy patients between 12 and 38 weeks of gestation. Compare the values obtained in twin pregnancy with the values of the same ratios found in single pregnancies and establish reference values for RI, PI and PR in patients with healthy twin pregnancy. Sixty-four twin pregnant women were evaluated in Pré-natal area of Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) in the period between 2010 and 2013. The singletons group comprised 289 pregnant women. The PI and PR rates were determined in the right eye. The collected data were subjected to (S-Plus version 8.0) statistical analysis. Linear regression analysis was performed to evaluate the influence of gestational age on the scores obtained in twin pregnancies. Although statistically significant correlation was observed between RI, PI, PR and GA in twin pregnancy, decrease by week observed for IR and IP, and increase by week observed for PR showed no clinical relevance. For this reason, we used mean and standard deviation of the indices studied for comparison between twin and singleton pregnancies, using the Student t test. Significance level of 5% for all statistical tests was adopted. The mean and standard deviation for RI, PI and PR found in twin pregnancy were respectively 0.77 ± 0.07 , 1.79 ± 0.46 and 0.53 ± 0.12 . The mean and standard deviation for RI, PI and PR in normotensive pregnant women were 0.75 ± 0.05 , 1.88 ± 0.43 and 0.52 ± 0.10 . No statistically significant differences were observed between the values of IP and PR in twin pregnant women and those observed in singleton pregnant women. However, statistically significant differences between IR was observed in these two groups ($P = 0.0332$). The twin pregnancies had an average 0.02 units higher in IR when compared to singleton pregnancies. The IP and PR indexes proved to be better for twin pregnancies evaluation, and usable in practice with the same reference values established for these indexes in singleton pregnancies.

Keywords: Doppler Ultrasonography. Twin pregnancy. Ophthalmic artery. Pregnancy. Reference Values.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- DUM - Data da última menstruação.
- DZ - Dizigotia.
- HAC - Hipertensão arterial crônica.
- IG - Idade Gestacional.
- IP - Índice de pulsatilidade.
- IR - Índice de resistência.
- MZ- Monozigotia.
- PA - Pressão arterial.
- PAD - Pressão arterial diastólica.
- PAS - Pressão arterial sistólica.
- PE - Pré-eclampsia.
- PR - *Peak Ratio*.
- RVP - Resistência vascular periférica.
- RPV - Razão entre os picos de velocidade
- S/D - Relação sístole/diástole.
- STFF - Síndrome de Transfusão Feto - Fetal
- VD - Velocidade diastólica final.
- VM - Velocidade média.
- VS - Velocidade sistólica máxima.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	12
1.1 OBJETIVO GERAL.....	14
1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. GESTAÇÃO GEMELAR.....	15
2.1.1. Etiologia e definição da Gestação Gemelar.....	15
2.1.2. Particularidades da Gestação Gemelar.....	16
2.2. VASOS OCULARES.....	17
2.2.1. Anatomia da Irrigação Arterial.....	17
2.2.2. Ecodoppler Ocular.....	18
2.2.3. Doppler de Artéria Oftálmica e Gestação.....	20
2.3. DOPPLER DE ARTÉRIAS UTERINAS NA GESTAÇÃO GEMELAR.....	24
2.4. SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO GEMELAR.....	25
3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO	29
3.1. PACIENTES E MATERIAL.....	29
3.1.1. Local do Estudo.....	29
3.1.2. Critérios de Seleção (Amostra).....	29
3.1.2.1. Critérios de inclusão.....	29
3.1.2.2. Critérios de exclusão.....	29
3.1.3. Tipo de população.....	29
3.1.4. Tamanho da Amostra.....	30
3.2. MÉTODOS.....	30
3.2.1 Estudo Preliminar (Validação do Método).....	30
3.2.2. Estudo Principal (Avaliação de Gestantes Gemelares).....	31
3.2.2.1. Tipo de estudo.....	31
3.2.2.2. Consentimento informado.....	31
3.2.2.3. Comitê de ética em pesquisa.....	31
3.2.2.4. Variáveis do estudo.....	31
3.2.2.4.1. Ecodoppler ocular.....	31
3.2.2.4.2. Definição das variáveis dopplervelocimétricas estudadas.....	32
3.2.2.4.3. Pressão arterial.....	34
3.2.2.4.4. Idade gestacional.....	35
3.2.2.5. Análise dos resultados.....	35
4. RESULTADOS	36
4.1 RESULTADOS DA ANÁLISE DAS GESTANTES GEMELARES.....	36
4.2 RESULTADOS DA ANÁLISE DA COMPARAÇÃO ENTRE GESTAÇÕES GEMELARES E GESTAÇÕES ÚNICAS.....	40
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÕES	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
8. ANEXO 1	53

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A gestação gemelar ou dupla é definida pela presença simultânea de dois fetos no útero materno. O aumento da idade materna e os crescentes avanços das técnicas de reprodução assistida contribuíram significativamente para o aumento das taxas de gestações múltiplas, principalmente nos últimos 30 anos. Em 1980, o número de gestações múltiplas na Inglaterra e País de Gales era de 10 em 1000 mulheres, modificando-se de forma importante até 2009, quando os números passaram para 16 em 1000. Aumento de cerca de 65% na frequência de gestações gemelares também foi observado nos Estados Unidos. As técnicas de reprodução assistida têm papel importante no aumento das taxas de gestações múltiplas uma vez que mais de 24% das fertilizações que têm êxito resultam em gestações gemelares.^(1,2)

A gestação gemelar apresenta riscos que podem ser de fonte materna (idade avançada, hemorragia, anemia, diabetes gestacional, trabalho de parto prematuro e abortamento, parto operatório, além das desordens hipertensivas) e fetal (aumento das taxas de malformações congênitas, placentação anormal, desordens do líquido amniótico, crescimento discordante entre os gêmeos e prematuridade). As taxas de mortalidade nas gestações múltiplas são cerca de 2,5 vezes maiores que as observadas nas gestações únicas, permanecendo elevadas apesar das melhorias na assistência pré-natal.^(1,2)

Em 2009, a taxa de natimortalidade nas gestações gemelares era de 12,3 por 1000, comparado a 5 por 1000 nas gestações únicas. Da mesma forma, a prematuridade também é consideravelmente elevada, com taxas de aproximadamente 50% quando há dois fetos no mesmo ambiente intrauterino.^(1,3-5)

A hipertensão é a complicação clínica mais comum da gravidez e uma das principais causas de complicações fetal, neonatal e materna em todo o mundo, sendo a gestação gemelar, por si só, um fator de risco isolado para o agravamento e/ou desenvolvimento das síndromes hipertensivas. Dentre as síndromes hipertensivas que acometem a gestação, a pré-eclâmpsia (PE) é aquela que cursa com maior risco de comprometimento materno-fetal. O risco de desenvolvimento de PE é 2,6 vezes maior nas gestações gemelares do que nas

gestações únicas, e nas gestações onde se desenvolve a PE, observa-se seu início mais precoce e de forma mais severa.^(2,6-9) Foi observado ainda que gestações múltiplas resultantes de reprodução assistida apresentam risco maior de desenvolverem complicações hipertensivas do que as gestações gemelares espontâneas, por razões ainda desconhecidas.⁽²⁾

Por estes motivos, o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre as síndromes hipertensivas na gestação é muito importante.⁽⁸⁾ A associação de síndromes hipertensivas com mau prognóstico materno despertou interesse para o estudo da circulação intracraniana nas pacientes com critérios de gravidade de PE.⁽¹⁰⁾

A análise dos vasos orbitais pode auxiliar na avaliação e conduta das pacientes que apresentam hipertensão arterial durante as gestações únicas e múltiplas.⁽¹¹⁾ Hata et al.⁽¹²⁾, 1992, foram os primeiros a usarem o Doppler da artéria oftálmica na avaliação de gestantes. Após eles, vários autores estudaram o método em gestação única, principalmente em pacientes com hipertensão arterial.⁽¹¹⁻²⁷⁾

O ecodoppler ocular é um método promissor, objetivo e de grande acuidade no diagnóstico de gravidade de PE, assim como no diagnóstico diferencial entre PE e hipertensão arterial crônica. No entanto, não existe consenso sobre os valores de referência dos parâmetros de normalidade de fluxo ao ecodoppler ocular durante a gestação gemelar, podendo se tornar um instrumento de grande valor na avaliação das complicações obstétricas na gemelaridade, sabendo-se que, pelo menos, 40% das gestações múltiplas desenvolvem PE durante o período da gravidez.^(15, 28-30)

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica (índice de resistência (IR)^{*}, índice de pulsatilidade (IP)[†] e *peak ratio* (PR) ou razão entre os picos de velocidade - RPV)[‡] da artéria oftálmica materna na gestação gemelar em pacientes saudáveis, entre 12 e 38 semanas de gestação.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os parâmetros encontrados na gestação gemelar com aqueles observados em gestação única.
2. Estabelecer novos valores de referência específicos para gestação gemelar em pacientes saudáveis caso haja diferença estatisticamente significativa entre os índices estudados (IR, IP e PR) observados na gestação gemelar em relação à gestação única.

^{*}IR = $VS - VD / VS$, onde VS é velocidade sistólica máxima e VD é a velocidade diastólica final.

[†]IP = $VS - VD / VM$, onde VS é velocidade sistólica máxima, VD é a velocidade diastólica final e VM é a velocidade média.

[‡]PR ou RPV = $P2/P1$, onde P2 é o segundo pico de velocidade e P1 é o pico de velocidade sistólica inicial.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. GESTAÇÃO GEMELAR

2.1.1. ETIOLOGIA E DEFINIÇÃO DA GESTAÇÃO GEMELAR

A gestação gemelar ou dupla é definida pela presença simultânea de dois fetos no útero materno, não se conhecendo até o momento, por completo, a sua etiologia.

Quando há a fertilização de dois óvulos distintos, originam-se gêmeos dizigóticos (DZ). Sendo assim, cada óvulo é fecundado por um espermatozoide, dando origem a embriões geneticamente distintos. Ao contrário, quando um único óvulo é fecundado e posteriormente se divide, originam-se gêmeos monozigóticos (MZ), ou seja, geneticamente idênticos. A gestação DZ dará origem a duas placentas e dois âmnios, isto é, será dicoriônica e diamniótica.⁽³¹⁾

O mecanismo que envolve as gestações monozigóticas é ainda desconhecido, e o momento de clivagem após a fecundação é determinante na definição da corionicidade (número de placentas) e amnionicidade (número de cavidades amnióticas).⁽³¹⁾

Vários fatores influenciam na incidência das gestações DZ, tais com idade materna, paridade, nutrição e raça. A frequência aumenta com o avançar da idade materna até 37 anos, e passa de 1,5% em primigestas para aproximadamente 3% na quarta gestação. Geralmente esta incidência é mais alta em negras (na Nigéria a frequência de gêmeos DZ é de 45 para cada 1000 nascimentos), e mais baixa em brancas (1/100 gestações) e asiáticas (1/155), respectivamente. Em contrapartida, os MZ têm incidência constante de 4/1000 nascimentos em todo o mundo.⁽³²⁾ As técnicas de reprodução assistida tem influência na frequência, tanto dos MZ como dos DZ.⁽³³⁾

2.1.2. PARTICULARIDADES DA GESTAÇÃO GEMELAR

A incidência de gestações gemelares vem crescendo de forma significativa nos últimos 30 anos, correspondendo hoje a um aumento de 65% na frequência de gêmeos e cerca de 3% do total de nascimentos.^(1,2)

A crescente utilização de técnicas de reprodução assistida tem papel relevante, sendo responsável por 25% a 50% do total de gestações gemelares.^(2,34) Estima-se que 24% das fertilizações *in vitro* bem sucedidas resultam em gestações múltiplas.^(1,2)

Gestações múltiplas estão associadas a maiores riscos maternos e fetais, levando a uma desproporção na morbidade e mortalidade perinatal.^(1,2)

As mudanças fisiológicas da gestação são mais severas na gravidez de gêmeos, levando a alterações hemodinâmicas mais significativas.^(2,35) A fisiologia renal, hepática, pulmonar, circulatória e gastrointestinal apresentam maior chance de complicações do que se comparadas a gestação única.⁽²⁾

O riscos de abortamento, anemia, desordens hipertensivas, hemorragia, parto operatório e doença pós natal estão significativamente elevados. Em geral, a mortalidade materna associada a gestação gemelar é 2,5 vezes mais elevada do que se comparada a gestação única.^(1,2)

Em 2009, a taxa de natimortalidade era de 12,3 para cada 1000 nascimentos de gemelares, tendo em vista que o risco de prematuridade é bastante elevado na gestação múltipla se comparado a gestação única, ocorrendo em 50% dos casos. Todos os sobreviventes de partos prematuros possuem risco aumentado de deficiência física e mental.^(1,2)

A morbidade elevada na gestação gemelar está associada a maiores custos de cuidados de saúde, sendo 40% mais alta do que se comparada a gestação única. A necessidade de hospitalização com complicações é 6 vezes maior, devido a problemas obstétricos e ao tempo de internação mais prolongado. Além disso, admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal ocorre em 50% dos gêmeos, 75% dos trigêmeos e aproximadamente 100% dos quadrigêmeos.^(1,2)

A maior importância no suporte materno e neonatal, os custos assistenciais significativamente mais elevados e a falta de consenso na literatura em relação aos melhores parâmetros na gestação gemelar, justificam a necessidade de maiores estudos. As evidências científicas se baseiam na grande maioria das vezes em relatos e séries de casos, sendo a experiência profissional a principal ferramenta utilizada no seguimento dessas gestações.^(2, 36)

2.2. VASOS OCULARES

2.2.1. ANATOMIA DA IRRIGAÇÃO ARTERIAL

A circulação orbital é composta por vasos arteriais que se originam da artéria oftálmica^(19,20,29,37), e a irrigação do globo se faz principalmente pelas artérias ciliares e central da retina. A artéria oftálmica é ramo direto da carótida interna, um dos pilares da irrigação cerebral, cuja característica hemodinâmica marcante é apresentar fluxo de baixa resistência. É descrita como rara sua origem na artéria meníngea média ou na artéria comunicante anterior.^(15,19,20,38)

A artéria oftálmica penetra a órbita através do canal óptico, localizada entre o músculo reto lateral e ínfero-temporalmente ao nervo óptico. A cerca de 12 a 15 mm da parede escleral posterior cruza o nervo, se dispondo, então, nasalmente a ele. Em cerca de 80% dos casos este cruzamento se dá acima do nervo óptico, mas pode ocorrer também abaixo deste. É neste local onde dá origem a grande parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supra-trocLEAR e artéria supra-orbital (Fig. 1).^(17,20,29) Estudos baseados em dissecação de cadáveres mostraram que existe uma variabilidade no curso anatômico da artéria oftálmica e seus ramos em 20% das pessoas.^(37,38)

A artéria central da retina penetra o nervo óptico distalmente ao forame óptico, em conjunto com a veia central da retina. Percorre trajeto intra-neural até se dividir nos ramos superior e inferior que emergem no plano da retina divididos em arcadas temporais e nasais.⁽²⁹⁾ Termina na retina sem anastomoses significantes.

As artérias ciliares posteriores se ramificam em ciliares posteriores curtas e longas (Fig. 1).^(17,20,29) Perfuram a esclera para irrigarem o corpo ciliar, a íris e a coroide.

As artérias lacrimal, supra-trocLEAR e supra-orbital irrigam principalmente as estruturas orbitais externas ao globo, como a glândula lacrimal, conjuntiva e as pálpebras, além de parte da fronte e couro cabeludo.⁽²⁰⁾

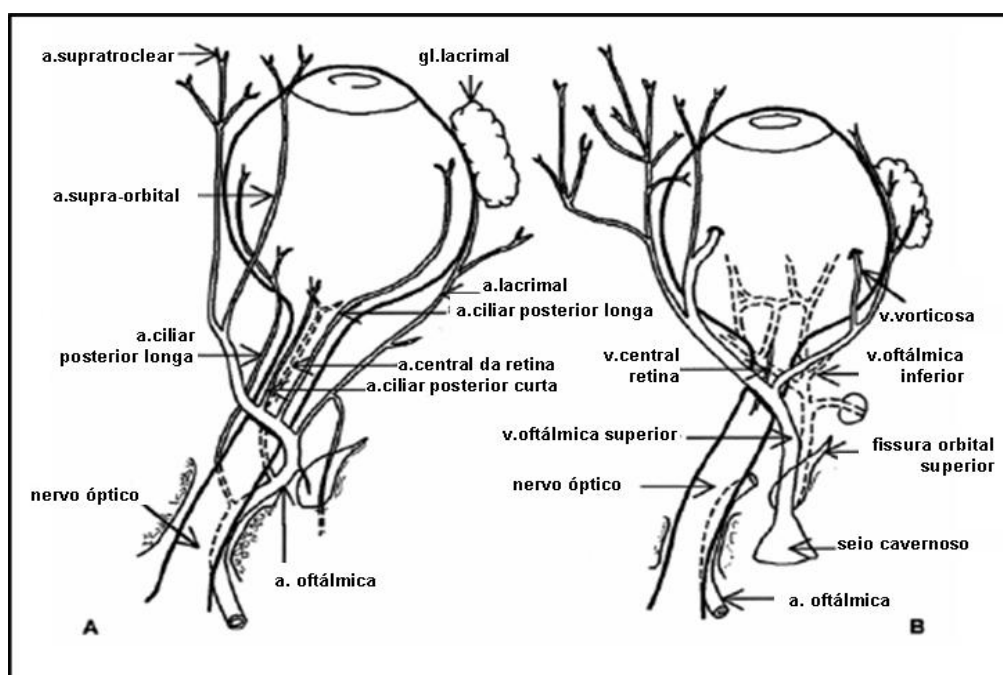


FIGURA 1: Representação esquemática das artérias (A) e veias (B) orbitais – olho direito/vista posterior (reproduzido de Diniz et al.⁽²⁰⁾, 2004 – adaptada de Erickson et al.⁽³⁸⁾, 1989).

2.2.2. ECODOPPLER OCULAR

O campo de estudo da dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais e oculares não ficou restrito à oftalmologia, estendendo sua importância para o estudo de gestantes portadoras de PE e ajudando na melhor compreensão desta patologia.⁽²⁰⁾

O princípio físico chamado de efeito Doppler diz que os ecos que retornam de estruturas em movimento tem sua frequência alterada de acordo com a

velocidade com que estas estruturas se movimentam, em relação ao receptor.⁽³⁹⁾ A diferença entre a frequência de onda emitida pelo transdutor e a que retorna ao mesmo permite determinar a velocidade do fluxo sanguíneo do vaso avaliado em tempo real. Os cristais dos aparelhos de Doppler emitem ondas acústicas que incidem sobre as células sanguíneas em movimento e recebem os ecos refletidos. A partir destes ecos, são gerados sinais auditivos e gráficos, e a partir destes, é possível distinguir a direção do fluxo em relação ao transdutor, aparecendo em vermelho o fluxo que se aproxima do transdutor (fluxo arterial) e em azul o fluxo que se afasta do transdutor (fluxo venoso).^(29,40,41)

O estudo baseado em dopplervelocimetria consiste na análise da morfologia das ondas de velocidade, obtidas através da conversão dos sinais sonoros em gráficos. Para a obtenção de resultados mais precisos, o ângulo de incidência do ultrassom em relação ao eixo vascular ideal é o zero. Isto é chamado ângulo de insonação. Ângulos de incidência menores que 20° permitem registros confiáveis ao ecodoppler ocular.^(17,19,29) Ângulos maiores que zero produzem velocidades progressivamente menores.⁽³⁸⁾

Os índices dopplervelocimétricos foram desenvolvidos a partir da dificuldade técnica em se avaliar quantitativamente o fluxo sanguíneo, já que esta análise é facilmente alterada pelo ângulo de insonação e pelo calibre do vaso. Sendo assim, estes índices independem do ângulo de insonação e do calibre dos vasos estudados.⁽⁴²⁾

A onda da artéria oftálmica normal é caracterizada por ascensão rápida da curva e aceleração da velocidade de fluxo na sístole, seguido por 2 elevações após as incisuras proto e mesodiastólicas (padrão dicrótico). O fluxo diastólico é anterógrado e não atinge a linha de base em nenhum momento do ciclo cardíaco. Existem vários métodos para obtenção de informação quantitativa a partir da análise espectral do formato da onda. A maioria das publicações sobre a dopplervelocimetria da artéria oftálmica descrevem medidas de: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR), velocidade sistólica máxima (VS), velocidade diastólica final (VD) e velocidade média (VM).^(17,28, 29,37)



FIGURA 2: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes normais. P1: Pico de velocidade sistólica, P2: pico de velocidade diastólica após a incisura protodiastólica (reproduzido de Oliveira⁽⁴³⁾, 2009).

2.2.3. DOPPLER DE ARTÉRIA OFTÁLMICA E GESTAÇÃO

Os trabalhos para avaliação do fluxo sanguíneo intracraniano ganharam mais projeção a partir do final da década de 80. Vários deles, através da avaliação dopplervelocimétrica colorida da circulação orbital, buscaram estabelecer os padrões de normalidade no fluxo dos vasos arteriais e venosos.⁽¹⁵⁾ Dentre vários autores, Erickson et al.⁽³⁸⁾, em 1989, estão entre os primeiros pesquisadores a realizarem e descreverem esse tipo de estudo.

A artéria oftálmica será identificada mais profundamente na face temporal da região retrobulbar, sendo possível visualizar o seu cruzamento anterior ao nervo óptico, prosseguindo medialmente em relação a este em sua porção mais superficial. O registro da artéria poderá ser feito em qualquer ponto, onde será obtida onda semelhante à da carótida interna, com padrão dicrótico na fase de desaceleração.⁽²⁰⁾

Conforme a abordagem ultrassonográfica dos vasos orbitais firmava-se como método reprodutível de abordagem da circulação intracraniana, o interesse nos seus resultados e em suas aplicações aumentava, não ficando mais restrito

apenas à oftalmologia. Hata et al.⁽¹²⁾ estão entre os primeiros autores a relatar a utilização do método para análise em gestantes. Os mesmos autores, em 1995, observaram diminuição significativa do índice de pulsatilidade (IP) da artéria oftálmica em gestantes com diagnóstico inicial de PE. Tais achados viriam a contrariar a hipótese vigente de que a presença de vasoconstrição e consequente hipoperfusão do território cerebral destas pacientes seria o mecanismo responsável pelos sintomas característicos desta condição⁽²⁴⁾.

No mesmo ano, Mackenzie et al.⁽¹¹⁾ realizaram um estudo baseado na avaliação das artérias oftálmica e central da retina de acordo com a evolução da gestação. Foram avaliadas 126 gestantes normotensas divididas por faixas de idade gestacional (IG), entre 20 e 40 semanas. Os índices dopplervelocimétricos avaliados foram o IR, IP e a relação sístole/diástole (S/D). Foi observada correlação inversa significativa entre IR, S/D e a IG. Este trabalho não observou correlação entre o IP e a IG.

Em 1999, Ohno et al.⁽²⁷⁾ avaliaram 118 gestantes normotensas entre 20 e 41 semanas de gestação, tendo observado diminuição do IP com o aumento da IG. Barbosa⁽²⁹⁾, em 2004, publicou um trabalho com 36 gestantes normotensas, divididas por faixas de IG, e observou diminuição do IR com aumento da IG.

Em 2005, um trabalho realizado por Diniz⁽¹⁵⁾ avaliou 51 gestantes normotensas entre 20 e 38,5 semanas de gestação, onde não foram observadas alterações estatisticamente significativas durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, embora o IR da artéria oftálmica tenha apresentado uma tendência de associação negativa com a IG.

Portanto fica evidente que ainda não existe um consenso na literatura sobre os valores de referência dos parâmetros de fluxo ao ecodoppler ocular.^(16,29) Na grande maioria das vezes, o grupo de gestantes normais representa apenas o grupo controle em estudos comparativos para avaliação de gestantes hipertensas^(11,16,23,27), não sendo o objetivo principal avaliado. O comportamento distinto dos parâmetros dopplervelocimétricos da artéria oftálmica nas pacientes com hipertensão arterial crônica (HAC) e PE tem demonstrado importante papel do ecodoppler ocular no estabelecimento do diagnóstico diferencial entre estas doenças.^(11,13,15,29)

Baseado nisso e buscando estabelecer valores de referência, Oliveira⁽²⁸⁾ realizou um estudo correlacionando os índices dopplervelocimétricos IP, IR e PR da artéria oftálmica com a idade gestacional em pacientes saudáveis com gestações únicas. Foram estudadas 289 pacientes entre 20 e 40 semanas de gestação, tendo como objetivo principal estabelecer estes parâmetros, além de avaliar a reprodutibilidade do método e a correlação entre os dados encontrados nos olhos direito e esquerdo. Foi observada correlação estatisticamente significativa entre IP e a IG, porém a análise de regressão linear mostrou que a influência da IG sobre IP só explica uma pequena parte da variação deste índice à medida que a IG aumenta. Não houve correlação estatisticamente significativa entre PR e a idade gestacional, ou seja, o PR é uma constante entre as semanas de gestação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os índices dopplervelocimétricos (IR, IP e PR) entre olho direito e esquerdo, concluindo que a análise dopplervelocimétrica da artéria oftálmica pode ser realizada unilateralmente.^(28, 43-45)

Fato relevante é a escassez na literatura de trabalhos e dados específicos na avaliação do Doppler da artéria oftálmica durante a gestação gemelar. Todos os trabalhos relacionados ao tema tomam por base a avaliação dopplervelocimétrica durante a gestação única, seja avaliando pacientes saudáveis, seja avaliando pacientes hipertensas crônicas, ou mesmo pacientes que desenvolveram PE no decorrer de suas gestações.

O **quadro 1** apresenta os principais trabalhos relacionados à avaliação do Doppler da artéria oftálmica em gestações únicas de mulheres normotensas, variando em função da idade gestacional. Vale ressaltar a discordância encontrada entre os 4 principais estudos em número de gestantes envolvidas, evidenciando a falta de consenso sobre os valores de referência na literatura e a necessidade de novos trabalhos.⁽⁴⁶⁾

QUADRO 1 – Doppler de artéria oftálmica em gestantes normais.						
Autores	n	IG* (semanas)	Influência da IG sobre IR, IP e PR	Valores dos índices dopplervelocimétricos (média e desvio-padrão)		
				IR	IP	PR
Oliveira, 2008 ¹⁰	289	20 a 40	RI e IP – sim (leve ↓ com ↑ IG) PR - Não	OD - 0,752 ± 0,055 OE - 0,748 ± 0,054	OD - 1,881 ± 0,395 OE - 1,840 ± 0,399	OD - 0,529 ± 0,099 OE - 0,555 ± 0,095
Carneiro e cols. ³⁴ , 2008.	276	20 a 39	Não	§ (20)*0,67† - 0,91‡ § (39)*0,71† - 0,77‡	§ (20)*1,32† - 2,66‡ § (39)*1,50† - 1,75‡	§ (20)* 0,33† - 0,62‡ § (39)* 0,45† - 0,66‡
Diniz, 2005 ²³	51	20 a 38,5	Não	0,78 ± 0,05	1,89 ± 0,38	0,499 ± 0,092
Barbosa, 2004 ⁴⁶	36	> 29	IR - sim (↓com ↑ IG) IP - Não	(29-32)* 0,73 ± 0,02 (33-36)* 0,68 ± 0,04 (≥ 37)* 0,70 ± 0,04	(29-32)* 1,39 ± 0,40 (33-36)* 1,15 ± 0,22 (≥ 37)* 1,20 ± 0,15	-
Ayaz e cols., 2003 ⁴⁷	30	> 32	Não avaliado	0,78 ± 0,03	1,78 ± 0,20	-
Nakatsuka e cols., 2002 ³¹	10	> 27	Não avaliado	0,836 ± 0,051	2,33 ± 0,44	0,434 ± 0,08
Takata e cols., 2002 ³²	32	32,2 ± 3,9	Não avaliado	0,82 ± 0,06	2,11 ± 0,39	0,47 ± 0,07
Ohno e cols., 1999 ³³	118	20 a 41	Sim (↓ IP com ↑ IG)	-	1,14 ± 0,21	-
Hata e cols., 1997 ²⁸	29	7 a 40	Não	-	2,92 ± 0,59	-
Mackenzie e cols., 1995 ³⁰	125	20 a 40	IR - sim (↓com ↑ IG) IP - Não	(20 - <24)* 0,76 ± 0,06 (24 - <28)* 0,77 ± 0,04 (28 - <32)* 0,74 ± 0,07 (32 - <36)* 0,72 ± 0,06 (36 - <40)* 0,72 ± 0,06	(20 - <24)* 1,92 ± 0,35 (24 - <28)* 1,98 ± 0,36 (28 - <32)* 1,9 ± 0,53 (32 - <36)* 1,75 ± 0,04 (36 - <40)* 1,81 ± 0,46	-
Hata e cols., 1995 ²⁹	20	> 32	Não avaliado	-	2,75 ± 0,66	-
Hata e cols., 1992 ²¹	17	16 a 40	Não avaliado	-	2,80 ± 0,847	-

* , semana(s) de gestação; †, 5^o percentil; ‡, 95^o percentil;
§, limites superior e inferior da idade gestacional no estudo;
n, número de gestantes normais; IG, idade gestacional; IR, índice de resistência; IP, índice de pulsatilidade; PR, *peak ratio*;
OD, olho direito; OE, olho esquerdo.

QUADRO 1: Doppler da artéria oftálmica em gestantes normais (reproduzido de Oliveira⁴⁶, 2012).

2.3. DOPPLER DE ARTÉRIAS UTERINAS NA GESTAÇÃO GEMELAR

A invasão das artérias espiraladas, ramos terminais das artérias uterinas, pelas células trofoblásticas é o evento fisiológico característico do processo de placentação. Tal processo é capaz de transformar essas artérias em vasos de baixa resistência. Durante a gestação normal, as células do citotrofoblasto invadem as arteríolas espiraladas, substituindo as células endoteliais, mimetizando um novo endotélio e destruindo a musculatura da camada média dessas artérias. Essas modificações fazem com que a artéria aumente seu calibre e permita um maior aporte de sangue para a placenta. Na PE esta invasão não vai ocorrer de maneira completa: as artérias terão um calibre reduzido e o aporte sanguíneo para a placenta, conseqüentemente, será menor.^(40,47)

No decorrer da gestação normal é observada uma redução progressiva da resistência vascular, refletido pelo aumento do componente diastólico da onda de velocidade de fluxo da artéria uterina, redução dos índices de velocidade de fluxo e desaparecimento da incisura.⁽⁴⁰⁾ A onda característica da artéria uterina é bifásica com incisura protodiastólica.

Em gestações complicadas com PE, por fatores ainda não definidos, a invasão trofoblástica das artérias espiraladas é comprometida, e tal fato leva à não diminuição da resistência vascular placentária. Isto resulta em um padrão de fluxo alterado no Doppler vascular⁽³⁰⁾, com persistência da incisura protodiastólica após 24-26 semanas de gestação. Tais achados são indicativos de placentação anormal e preditivos de PE (marcador de risco).^(40,48) Essa hipoperfusão ocasiona uma resposta tecidual isquêmica na placenta, que tem como consequência a produção e liberação de várias substâncias vasoativas. Estas substâncias, entre elas o óxido nítrico, são responsáveis pela disfunção endotelial generalizada na PE.⁽²⁹⁾

Gestações gemelares são um fator de risco elevado de PE com uma incidência 2-3 vezes maior do que nas gestações únicas.⁽³⁰⁾ Estudos sobre a dopplervelocimetria das artérias uterinas foram realizados com o objetivo de estabelecer valores de referência para gestação múltipla, já que frequentemente são utilizadas adaptações baseadas nos valores para gestação única.⁽³⁵⁾

Alguns estudos observaram diminuição significativa dos valores de IP e IR das artérias uterinas com o avançar da idade gestacional, e comparando com os da gestação única, os valores médio de IP foram menores durante todo o curso da gravidez.⁽³⁵⁾

Geipel et al.⁽⁴⁹⁾ observaram que apenas 3,1% dos valores de IR encontrados em gestações gemelares entre 18-24 semanas estavam acima do percentil 95 das referências utilizadas na gestação única.

Rizzo et al.⁽⁵⁰⁾ sugeriram que gestações com duas placentas representam duplo circuito de baixa resistência, levando a uma maior queda da resistência vascular uterina.

Klein et al.⁽⁵¹⁾, em 2011, avaliaram 423 gestações gemelares e observaram que os maiores e menores valores de IP estavam associados a um maior risco de PE e desfechos indesejáveis. Observaram ainda maior sensibilidade usando o maior IP encontrado.

Embora existam vários estudos que abordem o desempenho da utilização da dopplervelocimetria das artérias uterinas na gestação gemelar, a circulação uteroplacentária é afetada por muitas variáveis, tais como obesidade materna, idade gestacional no momento do exame, alterações anatômicas, e a verdadeira falta de consenso sobre anormalidade na gestação múltipla. Observa-se ainda, que efeitos fisiológicos severos na gestação gemelar possam alterar a hemodinâmica materno fetal, influenciando também a avaliação dos vasos uterinos.⁽³⁵⁾

2.4. SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO GEMELAR

A hipertensão é a complicação clínica mais comum da gestação, acometendo 10 a 22% das gestações únicas e 12,9 a 37% das gemelares. Representa a principal causa de morbidade e mortalidade perinatal e materna, especialmente na gestação múltipla.^(6,10,30,52)

De acordo com a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez, hipertensão é definida como pressão arterial diastólica maior ou igual a 90mmHg em pelo menos duas aferições com intervalo de 4 horas,

desenvolvendo-se após 20 semanas de gestação em pacientes previamente normotensas, na ausência de proteinúria significativa.⁽⁵¹⁾ Já o Grupo de Trabalho de Hipertensão na Gestação leva em consideração também a pressão arterial sistólica maior ou igual a 140mmHg em duas aferições com intervalo de 6 horas. PE é definida como hipertensão na gestação associada a proteinúria de 300mg ou mais nas 24 horas, ou duas leituras de pelo menos 2+/4+ em amostra isolada de urina.^(51,53)

A incidência de desordens hipertensivas é 2-3 vezes maior na gestação gemelar do que se comparada a gestação única, sendo ainda mais frequente em mulheres nulíparas. Quando complicadas por PE, o aparecimento na gestação gemelar é significativamente mais precoce e grave do que na gestação única.^(2,30,52,53)

Gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida parecem ter maior risco de desenvolvimento de complicações hipertensivas do que gestações múltiplas espontâneas, por razões ainda desconhecidas.⁽²⁾

Vários estudos descreveram os fatores de risco e as incidências de desordens hipertensivas na gestação gemelar quando comparadas a gestação única. A maioria deles foi realizada em hospitais de referência, avaliando mulheres com complicações obstétricas já encaminhadas para centros terciários, podendo assim apresentar vieses de seleção.⁽⁵²⁾

Gestações gemelares associadas a PE geralmente apresentam idade gestacional mais precoce no momento do parto, mais baixo peso ao nascer, mais partos prematuros, e maior chance de parto operatório do que gestações únicas associadas com PE. Novamente, esses resultados adversos observados em gestações gemelares estão relacionados também a um início mais precoce e mais grave de PE.^(2,52)

Sibai et al.⁽⁵²⁾, em 2000, avaliaram 684 mulheres com gestação gemelar contra 2.946 mulheres com gestação única. Foram comparados os riscos de desenvolvimento de PE associada a complicações em ambas as gestações. Os resultados demonstraram um risco 2,62 vezes maior de desenvolvimento de PE na gestação gemelar. A ocorrência de complicações foi significativamente maior na gestação gemelar se comparada a gestação única, apresentando maior risco

de parto prematuro antes de 37 semanas de gestação (66,6% vs 19,6%; $P < 0,0001$), antes de 35 semanas de gestação (34,5% vs 6,3%; $P < 0,0001$), e descolamento prematuro de placenta (4,7% vs 0,7%; $P = 0,07$).

Existem ainda teorias que defendem a ideia de que hipertensão na gestação gemelar representaria um mecanismo de adaptação compensatória, evitando partos prematuros ou explicando a prematuridade em gestantes normotensas como efeito protetor antes do desenvolvimento de manifestações clínicas decorrentes da PE.⁽⁵²⁾

Diversos estudos foram realizados com a finalidade de descrever a etiologia e os eventos da fisiopatologia da PE, ainda desconhecidos. Uma das hipóteses se baseia na etiologia imunogenética para esta síndrome, que defende a tríade fisiopatológica de vasoespasmo generalizado, lesão endotelial e adaptação trofoblástica inadequada. Ocorre resposta vascular anormal à placentação na PE, associada ao aumento da resistência vascular periférica (RVP), aumento da agregação plaquetária, ativação do sistema complemento e disfunção celular endotelial. Outros estudos têm valorizado a disfunção endotelial, envolvendo fatores imunológicos, ativação de substâncias pró-coagulantes e inibição da vasodilatação fisiológica da gestação.^(8,10,29)

Várias teorias têm sido propostas para explicar a etiologia da PE na gestação múltipla. Algumas defendem a mesma hipótese imunológica ou imunogenética da gestação única, ocasionando uma má adaptação do sistema autoimune materno com o tecido trofoblástico.⁽⁵³⁾ Outras acreditam que existe correlação entre a maior massa placentária e níveis de tirosina-quinase 1 (sFlt1) na circulação materna com o aumento do risco de PE na gestação gemelar. Existem ainda as teorias que acreditam que a isquemia placentária com relativa hipoxemia seja responsável por um dano placentário mais precoce, desencadeando uma cascata de eventos que resultarão na PE.⁽³⁰⁾

Basendo-se na hipótese de que o tecido trofoblástico exerça influência no desenvolvimento da PE, Maxwell et al.⁽⁵³⁾ estudaram a correlação da zigotia com o risco de PE na gestação gemelar. Inicialmente, acreditavam que gestações DZ apresentariam maior risco de PE quando comparadas às gestações MZ. Foram avaliadas 464 gestantes gemelares (154 MZ e 310 DZ) entre 1994 e 1999. Em nulíparas, o risco de desenvolvimento de PE foi de 15% em DZ contra 20% em

MZ, e em múltiparas, o risco foi de 8% contra 5% respectivamente. Os resultados encontrados não concluíram que a zigotia modificaria o risco de desenvolvimento de PE na gestação gemelar.

No entanto, gestações gemelares MZ provenientes de técnicas de reprodução assistida cursam com maior risco de complicações no crescimento e desenvolvimento fetal, aumento no número de fetos (i.e. 3 embriões são implantados resultando em 4 fetos), e desenvolvimento de raras complicações, tais como síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) ou anomalias congênitas.⁽²⁾

A melhor conduta terapêutica na PE é a interrupção da gestação. O tratamento clínico e o seguimento adequado durante este período visa permitir que a interrupção da gestação ocorra em condições clínicas maternas e fetais favoráveis.^(29,48)

3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO

3.1. PACIENTES E MATERIAL

3.1.1. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no setor de Medicina Fetal da Maternidade-Escola da Universidade Federal no Rio de Janeiro – ME/UFRJ, no período de fevereiro de 2010 a setembro 2013.

3.1.2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO (AMOSTRA)

3.1.2.1. Critérios de inclusão

Pacientes com mais de 18 anos, com gestações gemelares, com idade gestacional precisa, entre 12 e 38 semanas, de qualquer raça ou nível sócio-econômico, isentas de complicações clínicas no momento do exame, na ausência de trabalho de parto ou qualquer doença detectável por exames realizados no rastreamento de pré-natal, que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1.2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo pacientes tabagistas e aquelas que apresentaram Doppler de artéria uterina anormal, considerando como alterado a presença de incisura ou IR elevado (maior que 0,55), bilateralmente, a partir de 24 semanas de gestação⁽²²⁾.

3.1.3. TIPO DE POPULAÇÃO

Foram estudadas gestantes gemelares, participantes do ambulatório de pré-natal da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – ME/UFRJ, encaminhadas ao setor de Ultrassonografia e Medicina Fetal da referida instituição para realização de exame de rotina. As pacientes que se encaixavam nos critérios de seleção foram convidadas a participar do estudo.

A Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro dispõe de assistência especializada a pacientes com gestação gemelar, incluindo consultas e acompanhamento ultrassonográfico diferenciados no pré-natal e serviço de Medicina Fetal da Maternidade Escola.

3.1.4. TAMANHO DA AMOSTRA

Levando-se em consideração a menor frequência de gestação gemelar quando comparada a gestação única e o tempo de recrutamento das pacientes, para um nível de significância estatística de 0,05 e um poder de teste de 0,8 foi definido que seriam necessárias 60 (sessenta) pacientes com gestação gemelar para a realização do estudo.

O grupo gestações únicas foi composto por gestantes avaliadas previamente por Oliveira⁽²⁸⁾ e cols. em 2008 no estudo “Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes – curva de normalidade” (n = 289).

3.2. MÉTODOS

3.2.1 ESTUDO PRELIMINAR (VALIDAÇÃO DO MÉTODO)

Foi realizado estudo observacional e transversal para avaliação da dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes gemelares. Foram incluídas no estudo 64 mulheres com gestação gemelar, sem patologias pré-existentes, maiores de 18 anos, excluindo gemelaridade superior a dois fetos e tabagismo. O estudo foi conduzido no setor de Medicina Fetal da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ). As gestantes que se enquadraram nos critérios de seleção e se voluntariaram a participar do estudo foram convidadas a participar do mesmo. Foi obtido o consentimento livre e esclarecido de todas as pacientes avaliadas (Anexo 1). Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ), tendo sido aprovado em 08/10/2010 (protocolo de pesquisa nº 16/2009).

Foram realizadas duas medidas no olho direito em uma única seção para cada gestante, por apenas um examinador, utilizando o aparelho NEMIO (TOSHIBA®, Japão).

3.2.2. ESTUDO PRINCIPAL (AVALIAÇÃO DE GESTANTES GEMELARES)

3.2.2.1. Tipo de estudo

Estudo observacional e transversal.

3.2.2.2. Consentimento informado

Por haver envolvimento de seres humanos foi obtido o consentimento livre e esclarecido das pacientes incluídas no estudo (Anexo 1).

3.2.2.3. Comitê de ética em pesquisa

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, tendo sido aprovado em 08/02/2010 (protocolo de pesquisa nº 16/2009).

3.2.2.4. Variáveis do estudo

3.2.2.4.1. Ecodoppler ocular

Todos os exames foram realizados em aparelho NEMIO (TOSHIBA®, Japão) com Doppler pulsátil e colorido e transdutor linear de 7,5 MHz, com filtro de baixa frequência (50 Hz).

A técnica utilizada consiste na aplicação de pequena quantidade de gel sobre a pálpebra superior do olho direito, com a paciente em decúbito dorsal e com a cabeça propositalmente fletida a 45°. O transdutor deslizará suavemente no sentido medial até a identificação rigorosa da artéria oftálmica, ao visualizar sua curva espectral de características morfológicas indubitáveis (Fig.3).

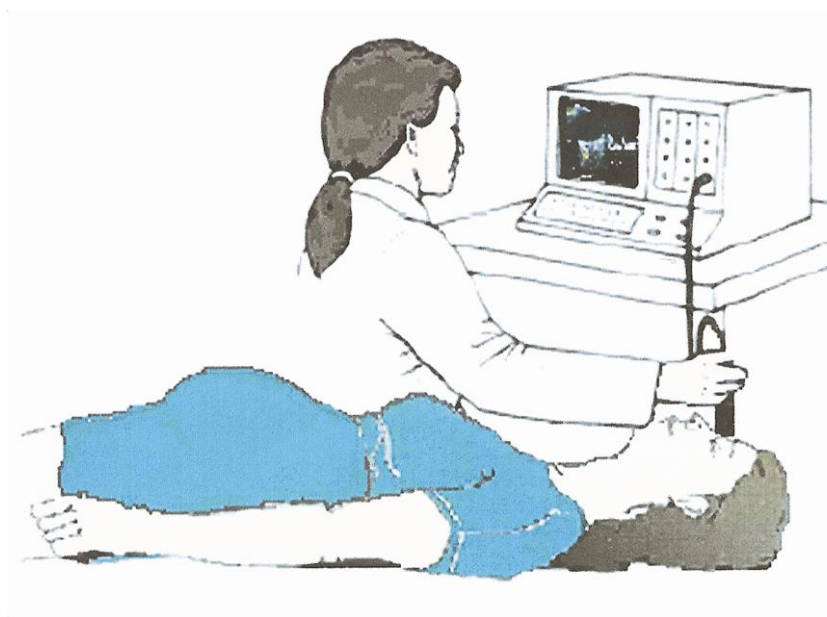


FIGURA 3: Esquema da execução do Doppler de artéria oftálmica. (reproduzido de Oliveira⁽²⁸⁾, 2008).

A artéria oftálmica foi estudada em seu ramo anterior, aproximadamente 10 mm da parede posterior da esclera em localização nasal em relação ao nervo óptico, sendo identificada em todo o seu trajeto. O volume de amostra foi ajustado para 2-3 mm e para que houvesse garantia de que o ângulo de insonação da oftálmica permanecesse menor que 20° , o ângulo de incidência foi verificado após a realização do exame (Fig. 2).^(11,15-20, 29,37,38)

As medições foram obtidas do olho direito das pacientes, em uma única onda de velocidade de fluxo após obtenção de um ciclo de seis ondas consecutivas com forma e tamanhos semelhantes.^(15-20,37)

Foram realizadas duas aferições no olho direito, e o tempo médio calculado para análise foi de aproximadamente 5 minutos, não excedendo 15 minutos.⁽²⁰⁾

3.2.2.4.2. Definição das variáveis dopplervelocimétricas estudadas

Os seguintes parâmetros avaliados durante a análise dopplervelocimétrica foram: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR).

Os índices mensurados podem ser definidos como ⁽⁴⁰⁾:

- Índice de resistência (IR): calculado a partir dos picos de velocidades da onda de fluxo, pela equação: $IR = VS - VD / VS$.
 - Velocidade sistólica máxima (VS)
 - Velocidade diastólica final (VD)
- Índice de pulsatilidade (IP): calculado pela equação: $IP = VS - VD / VM$.
 - A partir da medida do contorno da onda de velocidade de fluxo, obtendo-se com isso a velocidade média (= pelo cálculo integral das velocidades sob a curva de velocidade de fluxo em pelo menos um ciclo cardíaco).
- *Peak ratio* (PR) ou razão entre os picos de velocidades (RPV): Calculado pela equação: $PR = P2/P1$.
 - Razão entre o segundo pico de velocidade (P2) (pico de velocidade mesodiastólico) e o pico de velocidade sistólica inicial (P1) (Fig. 5).

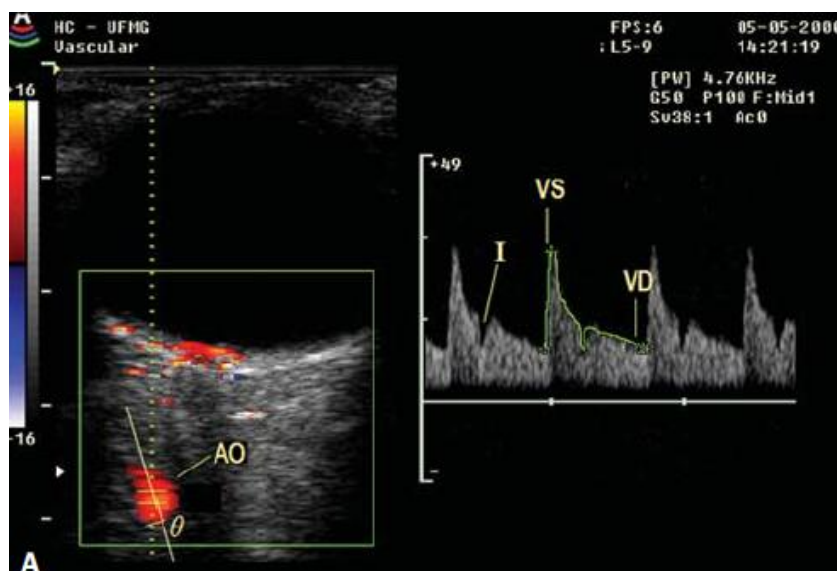


FIGURA 4: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica. VS: velocidade sistólica máxima, VD: velocidade diastólica final. (reproduzido de Brandão⁽⁵⁴⁾, 2012).



FIGURA 5: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica. *Peak ratio*: razão entre o segundo pico de velocidade (PVS2) e a velocidade sistólica (PVS1). (reproduzido de Diniz⁽¹⁹⁾, 2005).

3.2.2.4.3. Pressão arterial

A pressão arterial (PA) de cada gestante foi aferida durante a consulta de pré-natal, sendo obtido repouso médio variando entre 10 e 30 minutos. A aferição foi realizada com a gestante sentada e o antebraço direito posicionado horizontalmente ao nível do coração. Essa aferição foi realizada antes da realização do Doppler da artéria oftálmica. Os valores utilizados como referência de normalidade foram pressão arterial sistólica (PAS) menor que 140mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) menor que 90 mmHg.

Foram utilizados o primeiro e o quinto ruídos de *Korotkoff* como limites superior e inferior da pressão arterial. O quinto ruído de *Korotkoff* é descrito como parâmetro de maior precisão na avaliação da pressão diastólica na gestante. No entanto, quando a sua identificação não era possível, o ruído IV era utilizado para avaliação da pressão arterial diastólica.^(55,56)

3.2.2.4.4. Idade gestacional

A idade gestacional (IG) foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM), confirmada pela ultrassonografia mais precoce. Foi utilizado o critério de semanas completas, estabelecido como norma pela Organização Mundial de Saúde.

3.2.2.5. Análise dos resultados

Os dados colhidos foram submetidos à análise estatística (S-Plus versão 8,0).

Foi realizada análise de regressão linear para avaliar a influência da idade gestacional nos índices dopplerfluxométricos. Foram consideradas as variáveis independente e dependentes, representadas pela idade gestacional (IG) em semanas completas e pelos índices dopplerfluxométricos da artéria oftálmica (índice de resistência - IR, índice de pulsatilidade - IP e *peak ratio* – PR), respectivamente.

Foi inicialmente feita uma comparação entre a primeira e segunda aferições do olho direito, e depois estabelecido a média entre as duas medidas.

Não foi realizada a medida do olho esquerdo, uma vez que estudos anteriores reforçam que não há diferença estatisticamente significativa dos dados obtidos de um lado do paciente para o outro, tanto em pacientes com doenças sistêmicas quanto em pacientes normais, além de ser um exame comprovadamente reprodutível.^(28,45)

Após a análise de regressão linear para avaliar a associação entre IR, IP e PR e a IG, foi estudada realizada comparação entre os valores destes índices encontrados na gestação gemelar e única. Para essa comparação foi utilizada a média e desvio padrão dos índices estudados e utilizado teste t de Student.

Foi adotado o nível de significância estatística de 0,05 e um poder de teste de 0,8 para todos os testes estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DA ANÁLISE DAS GESTANTES GEMELARES

Foram recrutadas 64 gestantes gemelares saudáveis, com IG entre 12 e 38 semanas. Neste período, cada semana foi representada por aproximadamente 2 pacientes.

Tabela 1. Características das pacientes participantes do estudo

Grupo	Idade Materna (anos)	IG (semanas)	PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)	No. de gestações	No. de nascimentos prévios
Gestações gemelares (n = 64)	27.5 ± 6.3	23.7 ± 6.7	113.8 ± 9.7	71.1 ± 9.6	2.0 ± 1.2	0.7 ± 0.8
Gestações únicas (n= 289)	28.2 ± 4.7	29.7 ± 6.2	100.1 ± 10.8	60.8 ± 11.0	2.0 ± 1.5	0.6 ± 1.0
Valor de P	0.2928	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.8760	0.3775

Valores são uma média ± desvio padrão. P > .05 indica que não há diferença significativa. IG, Idade Gestacional. PA, Pressão Arterial. No., número.

Na análise da regressão linear da correlação entre o IR e a IG foi encontrado P igual a 0, mostrando haver correlação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis. Foi observada correlação inversa entre elas (IR e IG), ou seja, com uma diminuição de 0,0056 unidades por semana à medida que a idade gestacional aumenta. O R² (R quadrado) encontrado na análise de regressão linear foi de 0,246, demonstrando que 24,6% da diminuição de IR está associada com a mudança da idade gestacional.

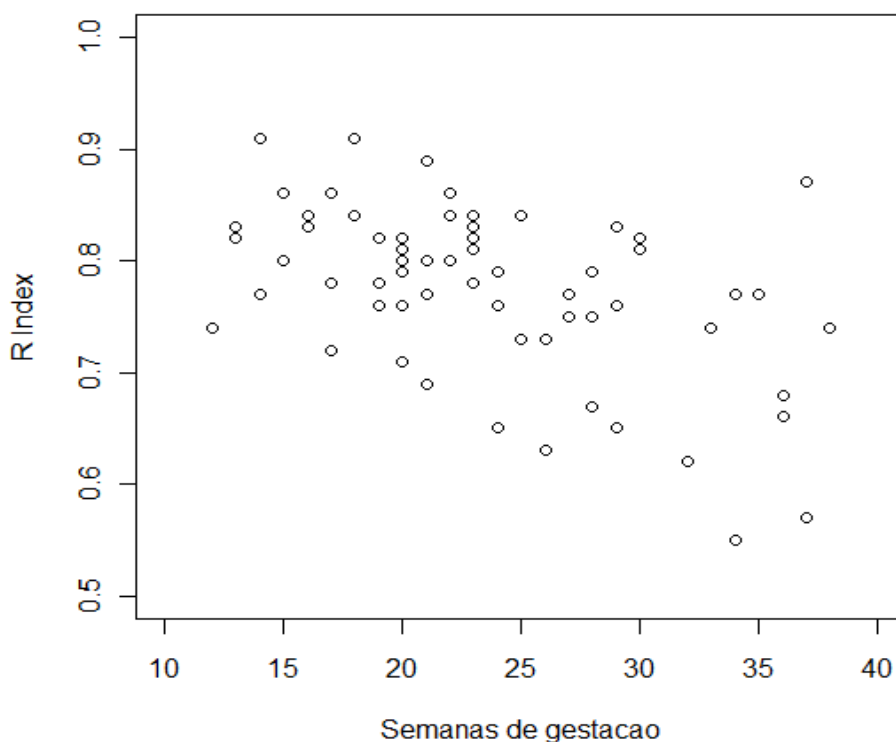


GRÁFICO 1 - Análise do gráfico de dispersão de índice de resistência (IR) x idade gestacional (IG), demonstrando tendência a diminuição do IR com o aumento da IG.

Na análise de regressão linear da correlação entre o IP e a IG foi encontrado P igual a 0,0052, mostrando haver correlação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis. Foi observada correlação inversa entre elas (IP e IG), com uma diminuição de 0,0237 unidades por semana à medida que a idade gestacional aumenta. O R^2 (R quadrado) encontrado na análise de regressão linear foi de 0,119, demonstrando que 12% da diminuição de IP está associada com a mudança da idade gestacional.

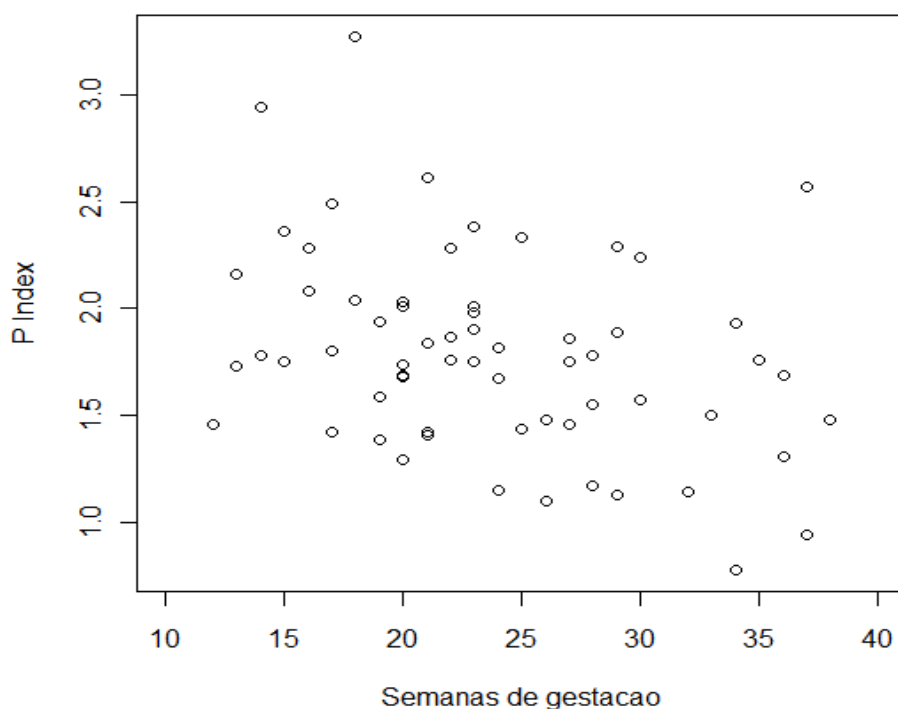


GRÁFICO 2 - Análise do gráfico de dispersão de índice de pulsatilidade (IP) x idade gestacional (IG), demonstrando tendência a diminuição do IP com o aumento da IG.

Na análise da regressão linear da correlação entre o PR (*peak ratio*) e a IG encontrou P igual a 0,0033, mostrando haver correlação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis. Foi observada correlação positiva entre elas (PR e IG), havendo um aumento de 0,0065 unidades de PR por semana à medida que a idade gestacional aumenta. O R^2 (R quadrado) encontrado na análise de regressão linear foi de 0,130, demonstrando que 13% do aumento do PR está associado com a mudança da idade gestacional.

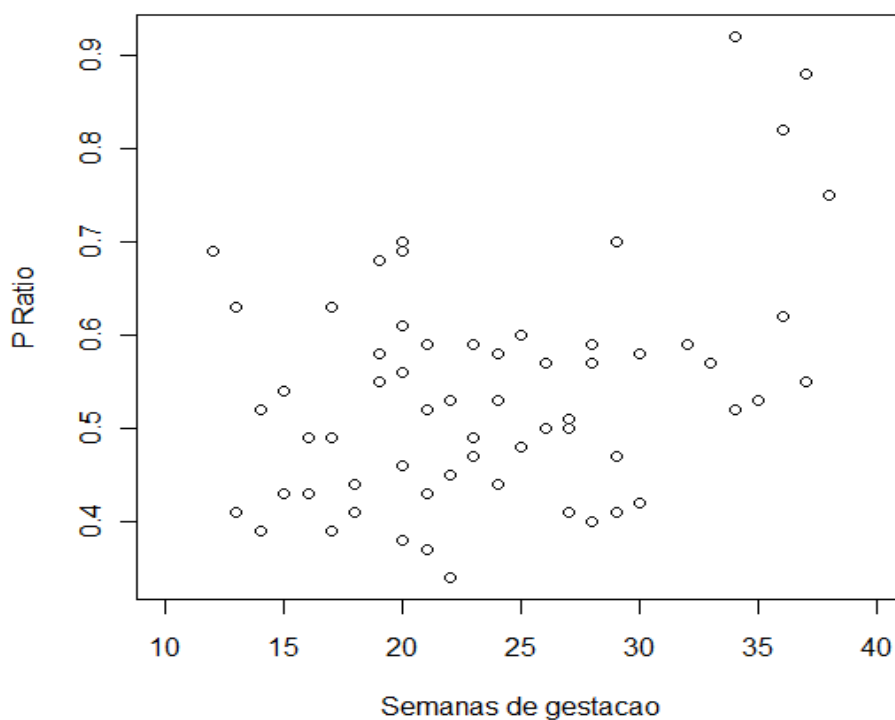


GRÁFICO 3 - Análise do gráfico de dispersão de índice de *peak ratio* (PR) x idade gestacional (IG), demonstrando tendência a aumento do PR com o avançar da IG.

Tabela 2 - Associação entre índices dopplervelocimétricos IR (índice de resistência), IP (índice de pulsatilidade) e PR (*peak ratio*) nas gestações gemelares e a idade gestacional (IG) – análise de regressão linear.

	Associação	p	Modificação por semana
IR x IG	↓IR com ↑IG	p < 0,0001	↓0,0056 /semana
IP x IG	↓IP com ↑IG	p = 0,0052	↓0,0237/semana
PR x IG	↑ PR com ↑IG	p = 0,0033	↑0,0065/semana

n, número de gestantes normais, p < 0,05 – significativo.

4.2 RESULTADOS DA ANÁLISE DA COMPARAÇÃO ENTRE GESTAÇÕES GEMELARES E GESTAÇÕES ÚNICAS

Oliveira ⁽²⁸⁾ analisou a correlação entre os índices dopplervelocimétricos IP, IR e PR da artéria oftálmica com a idade gestacional em pacientes saudáveis com gestações únicas. Foram estudadas 289 pacientes entre 20 e 40 semanas de gestação, e cada semana foi representada por aproximadamente 13 pacientes. Foi utilizada média e desvio padrão dos índices dopplervelocimétricos estudados para comparação com as gestantes gemelares, uma vez que embora tenha sido observada correlação estatisticamente significativa entre IR, IP, PR e a IG na gestação gemelar, a diminuição por semana observada para IR e IP, e o aumento por semana observado para PR não apresentaram relevância clínica. A média e o desvio padrão para IR, IP e PR encontrados nas gestantes gemelares foram respectivamente $0,77 \pm 0,07$, $1,79 \pm 0,46$ e $0,53 \pm 0,12$. A média e o desvio padrão para IR, IP e PR nas gestantes normotensas foram $0,75 \pm 0,05$, $1,88 \pm 0,43$ e $0,52 \pm 0,10$ (Tabela 3).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de IP e PR observados nas gestantes gemelares e aqueles observados nas gestantes com feto único ($P = 0,1444$ e $P = 0,4811$, respectivamente). No entanto, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores de IR nestes dois grupos ($P = 0,0332$). As gestantes gemelares apresentaram média superior em 0,02 unidades de IR quando comparadas as gestações únicas.

Tabela 3 - Média e desvio-padrão obtidos para os índices dopplervelocimétricos IR (índice de resistência), IP (índice de pulsatilidade) e PR (*peak ratio*) nas gestações únicas e nas gestações gemelares.

	IR	IP	PR
Gestações únicas (n = 289)	0,75 ± 0,05	1,88 ± 0,43	0,52 ± 0,10
Gestações gemelares (n = 64)	0,77 ± 0,07	1,79 ± 0,46	0,53 ± 0,12
Teste t pareado (Comparação entre as médias)	P = 0,0332	P = 0,1444	P = 0,4811
n, número de gestantes normais, P < 0,05 – significativo.			

5. DISCUSSÃO

O ecodoppler é uma modalidade do exame ultrassonográfico que se expandiu em todas as áreas da medicina, em virtude da sua riqueza de informações.⁽²⁰⁾ O estudo dopplervelocimétrico dos vasos orbitais e oculares não ficou restrito à oftalmologia, sendo considerado um exame não invasivo, reprodutível e de fácil execução por profissionais adequadamente treinados.^(20,37)

O ecodoppler ocular demonstrou ser um método preciso, objetivo e promissor na avaliação da gravidade da PE, bem como no diagnóstico diferencial de PE e hipertensão crônica em gestantes,^(16,18,23,29,43) representando um campo aberto para estudo e pesquisa, merecendo cada vez mais destaque no seu papel na Obstetrícia.

Dentre as pacientes obstétricas, as gestações gemelares, com taxas crescentes nos últimos 30 anos^(1,2), estão associadas com maior morbidade e mortalidade quando comparadas às gestações únicas, demonstrando maior incidência de complicação perinatal, prematuridade e insuficiência uteroplacentária.^(1,2,30,51) Desta forma, vários estudos buscaram estabelecer referências e parâmetros dopplervelocimétricos para avaliação de risco na gestação gemelar.

Embora seja documentada a necessidade de maior atenção no acompanhamento da gestação gemelar, não há consenso na literatura em relação aos melhores parâmetros utilizados na avaliação do bem estar materno e fetal. Ainda hoje, a grande maioria das referências utilizadas na gestação gemelar são baseadas em estudos realizados em gestações únicas e na experiência profissional.^(2,36)

Torna-se cada vez mais necessário o aprofundamento do conhecimento na gestação gemelar para esclarecimento e melhor compreensão das alterações hemodinâmicas e suas particularidades nestas pacientes (parâmetros dopplervelocimétricos), assim como para estabelecimento de critérios de acompanhamento e avaliação das mesmas, tais como tabelas específicas de biometria, volume de líquido amniótico e diagnóstico de condições patológicas.

As referências encontradas na literatura sobre uso do Doppler na gestação gemelar avaliam, na grande maioria das vezes, as artérias uterinas de forma a tentar estabelecer parâmetros específicos destes vasos nesse grupo de gestantes.^(35,51) Geipel et al.⁽³⁵⁾, em 2010, estudaram o IR e o IP das artérias uterinas na gestação gemelar dicoriônica, buscando estabelecer parâmetros de normalidade. Foi observado diminuição dos valores de IR e IP a medida que IG aumenta, e comparando com a gestação única, os valores do IP foram menores durante todo o curso da gestação. Em 2011, Klein et al.⁽⁵¹⁾ avaliaram a média, menor e maior valor do IP das artérias uterinas para triagem de resultados adversos da gravidez em gestações gemelares. Foi observado maior sensibilidade e especificidade utilizando maior IP na associação com risco de PE na gestação gemelar.

As altas taxas de morbidade e mortalidade associados a PE, doença própria da gestação, despertam o interesse para identificação de novos métodos que possam melhor identificar o risco nas pacientes que apresentam a mesma. A dopplervelocimetria dos vasos orbitais tem se destacado como método de avaliação da PE em gestação única, levando, por sua vez, ao interesse do uso deste método na avaliação da gestação gemelar, associada a alta incidência de PE.

O presente estudo avaliou os parâmetros dopplervelocimétricos da artéria oftálmica na gestação gemelar em pacientes saudáveis e comparou com os parâmetros observados na gestação única. Embora tenha sido observada correlação estatisticamente significativa entre IR, IP, PR e a IG entre 12 e 38 semanas de gestação (quanto maior a idade gestacional, menores IR e IP e maior PR), não foi possível definir os valores de referência de IR, IP e PR em função da IG, já que os R^2 encontrados na análise de regressão linear foram muito baixos, havendo outros fatores que influenciam a diminuição de IR e IP e aumento de PR conforme a IG aumenta. Assim, uma vez que os R^2 encontrados foram muito baixos, a utilização de uma curva de normalidade desses índices em função da idade gestacional não é uma boa escolha para representar a relação entre os mesmos.

Além disso, quando avaliado semanalmente, foi observado que a cada semana que se passa, houve uma variação muito pequena dos três índices. A

diminuição por semana observada para IR e o aumento por semana para PR não apresentaram relevância clínica. Apesar de ter sido observada diminuição de 0,0237 unidades de IP por semana, essa diminuição também foi clinicamente irrelevante levando-se em conta todo o período gestacional avaliado (entre 12 e 38 semanas).

Os índices IP e PR se mostraram os melhores índices para avaliação da artéria oftálmica nas gestações gemelares, podendo ser utilizados na prática os mesmos valores de referência estabelecidos para gestações únicas pra esses índices, uma vez que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de IP e PR observados nas gestantes gemelares e aqueles observados nas gestantes com feto único. No entanto, o mesmo não se aplica aos valores encontrados de IR, pois foi observada média superior na gestação gemelar quando comparada a gestação única.

O *peak ratio* (PR), índice proposto por Nakatsuka et al.⁽²⁶⁾, em 2002, para avaliação do fluxo da artéria oftálmica analisa a elevação da onda de velocidade de fluxo durante a mesodiástole, quantificando melhor as mudanças específicas deste tipo de onda.⁽¹⁹⁾ Embora o mecanismo de elevação desse índice ainda não esteja claro, o PR tem sido proposto como o indicador mais sensível das alterações vasculares orbitais associadas às alterações de fluxo cerebral observadas na PE.^(15,27,37)

A utilização de técnica padronizada para avaliação dopplervelocimétrica da artéria oftálmica é importante para assegurar a reprodutibilidade inter-observador.^(15,19)

A avaliação dopplervelocimétrica da artéria oftálmica na gestação gemelar podem sofrer interferência de diferentes variáveis. Características particulares da gemelaridade também devem ser consideradas, tais como a etiologia (zigotia e corionicidade), peso e massa placentária, enfermidades associadas e tratamento de fertilidade.^(30,35,52,53)

Segundo Campbell⁽⁵⁴⁾ (1999) e Savidou⁽⁵⁵⁾ (2001), a frequência de resultados adversos na gestação gemelar é significativamente maior nas gestações monócóricas do que nas dicóricas, incluindo o risco de desenvolvimento de PE. No entanto, os resultados encontrados por Maxwell et

al.⁽⁵³⁾, em 2001, não suportam a hipótese de que a zigotia afeta a taxa de PE em gestações gemelares.

Bdolah et al.⁽³⁰⁾, 2008, estudaram o risco de PE na gestação gemelar e observaram correlação do aumento do risco em função do aumento da massa placentária, levando a um aumento de níveis circulantes de proteínas sanguíneas na circulação materna.

Futuramente, outros estudos devem ser realizados buscando a associação da circulação intracraniana com a prática obstétrica. A dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais se estabelece a cada dia como um confiável método de avaliação, sendo de grande valor quando realizado por profissionais capacitados, destacando-se cada vez mais em estudos e pesquisas em diferentes áreas na medicina. Este método merece atenção no contexto de avaliação de pacientes de risco, buscando melhorias da qualidade assistencial e seguimento dessas pacientes, já que permite a análise indireta do fluxo ao nível de circulação intracraniana.

6. CONCLUSÕES

- Foi observada correlação estatisticamente significativa entre IR, IP (maior IG, menor IR e IP) e PR e a IG (maior IG e maior PR) entre 12 e 38 semanas de gestação gemelar, porém a análise de regressão linear mostrou que a influência da IG sobre IR, IP e PR só explica uma pequena parte da variação destes índices à medida que a IG aumenta. Portanto, a utilização de curvas de normalidade de IR, IP e PR em função da idade gestacional (IG) não são uma boa escolha.
- Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de IP e PR observados nas gestantes gemelares e aqueles observados nas gestantes com feto único.
- Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores de IR observados nas gestantes gemelares e aqueles observados nas gestantes com feto único ($P = 0,0332$). As gestantes gemelares apresentaram média superior em 0,02 unidades de IR quando comparadas as gestações únicas.
- Os índices IP e PR se mostraram os melhores índices para avaliação das gestações gemelares, podendo ser utilizados na práticas os mesmos valores de referência estabelecidos para gestações únicas pra esses índices.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal care for women who are pregnant with twins or triplets. NICE clinical guideline 129; 2011Sept.
2. ACOG Practice Bulletin, n. 56. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004 Oct;104(4):869-83.
3. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol* 1995;85:645-650.
4. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Nicolaides KH, Regan L. Risks of obstetric complications in multiple pregnancy: an analysis of more than 400 000 pregnancies in the UK. *Prenat Neonat Med* 2001;6:89-94.
5. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al.. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations: National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938-942.
6. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):159-67.
7. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev*. 2001 Sep; 64(2):129-43.
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb; 365 (9461):785-99.
9. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Jul; 102(1):181-92.
10. 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.

11. 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 Sep; 14(9):643-7.
12. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet.* 1992 Jul; 340(8812):182-3.
13. Barbosa AS, Oliveira AA, Cabral ACV. Doppler das artérias oftálmica e central da retina: novo método de auxílio ao diagnóstico diferencial dos estados hipertensivos da gravidez. *Femina* 2000 out; 28(9):507-8.
14. Costa Jr IB. Estimativa da idade gestacional pela medida ultra-sonográfica do comprimento do úmero fetal. [Tese Mestrado]. Rio de Janeiro(RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 1998. 83p.
15. Diniz ALD. Dopplerfluxometria das artérias oftálmicas e central da retina em gestantes normais e com pré-eclampsia. [Tese Doutorado]. São Paulo(SP): Universidade Paulista de Medicina, São Paulo; 2005. 76p.
16. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass NS, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler in differential diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Sep; Spec No 28(4):385.
17. Diniz ALD, Moron AF, Sass N et al. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclampsia. *Femina.* 2008 abr; 36(4):249-54.
18. Diniz ALD, 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 Mar; 100(3):216-20;
19. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005 Abr; 27(4):168-73.
20. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiol Bras.* 2004 Jul-Ago; 37(4):287-90.

21. Ferreira CA. Correlação entre os achados do Doppler da artéria oftálmica de gestantes com intolerância a glicose e peso fetal à ultra-sonografia. [Tese Doutorado]. Belo Horizonte(MG): Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; 2004. 68p.
22. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Mar; 7(3):182-8.
23. 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 Jul; 177(1):174-8.
24. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40(1):32-5.
25. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ et al. Pregnancy outcomes in health nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000 Jan; 95(1):24-8.
26. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women. *J Ultrasound Med.* 2002 Mar; 21(3):309-13.
27. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakiyama M, Arii Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep; 94(3):361-3.
28. Oliveira CA. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes – curva de normalidade. [Tese Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro; 2008.59p.
29. Barbosa AS. Estudo da associação entre as manifestações oftálmicas da pré-eclampsia grave e os parâmetros de fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e central da retina ao ecodoppler ocular. [Tese Doutorado]. Belo Horizonte(MG): Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; 2004. 117p.

30. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al.. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr; 198(4):428. e1-6.
31. Cleary-Goldman J, Chitkara U, Berkowitz RL. Multiple gestations. In: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, (Ed.). *Obstetrics: normal and problem pregnancies.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.733-770.
32. Devoe LD. Antenatal fetal assessment: multifetal gestation – an overview. *Semin Perinatol.* 2008 Aug; 32(4):281-7.
33. Duncan KR. Multiple pregnancy. *Curr Obstet Gynecol.* 2004 Aug; 14(4):239-46.
34. Sherer DM. Is less intensive fetal surveillance of dichorionic twin gestation justified? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Mar; 15(3): 167-73.
35. Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Lato K, Gembruch U, et al.. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jun;37(6):663-7.
36. Schrimmer DB, Moore TR. Sonographic evaluation of amniotic fluid volume. *Clin Obstet Gynecol.* 2002 Dec;45(4):1026-38.
37. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2008 Mar; 100(3):211-5;
38. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology.* 1989 Nov; 173(2):511-6.
39. Rotmensch S, Copel JA, Hobbins JC. Introduction to Dopplervelocimetry in Obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991 Dec; 18(4):823-43.
40. Pereira AK. Dopplerfluxometria. In: Chaves Netto H, Sá RAM. *Obstetrícia básica.* 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu; c2007. p.485-91.

41. Lewis BD, James EM, Charboneau JW, Reading CC, Welch TJ. Current applications of color doppler imaging in the abdomen and extremities. *Radiographics*. 1989 Jul; 9(4):599-631.
42. McParland P, Pearce JM. Review article: doppler blood flow in pregnancy. *Placenta*. 1988 Jul-Aug; 9(4):427-50.
43. Oliveira CA, de Sá RA, Velarde LG, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med*. 2009 May; 28(5):563-9.
44. Oliveira CA, de Sá RA, Velarde LG, Monteiro VN, Netto HC. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery: reproducibility of blood flow velocity measurements. *J Ultrasound Med*. 2012 Jun;31(6):879-84.
45. Costa VP, Suzuki R, Molnar LB, Cerri GG. A reprodutividade do exame de Doppler colorido. *Rev Bras Oftalmol*; Fev 1996; 55(2):43-47.
46. Oliveira CA. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes com hipertensão arterial [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro; 2012.66p.
47. Corrêa Júnior MD, Aguiar RALP, Corrêa MD. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia: aspectos atuais. *Femina*;37(5):247-253, 2009 Maio.
48. Vasconcellos MJA. Pré-eclampsia. In: Chaves Netto H, Sá RAM. *Obstetrícia básica*. 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu; c2007. p.243-57.
49. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, et al.. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Dec; 20(6):541-5.
50. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Uterine artery Doppler velocity waveforms in twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993 Dec; 82(6):978-83.
51. Klein K, Mailath-Pokorny M, Elhenicky M, Schmid M, Zeisler H, Worda C. Mean, lowest, and highest pulsatility index of the uterine artery and adverse pregnancy outcome in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 205(6):549.e1-7.

52. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al.. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obst Gynecol.* April 2000; 182(4):938–942.
53. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, Cohen A, Seely EW, Lee-Parritz A. Relationship of twin zygosity and risk of preeclampsia. *Am J Obst Gynecol.* Oct 2001; 185(4):819-821.
54. Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, Leite HV, Cabral ACV. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras.* Fev 2012;45(1):20-23.
55. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul; 183 (1):S1-S22.
56. Sá RAM. Pressão arterial na gestação: padrão de normalidade. [Tese Mestrado]. Rio de Janeiro(RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro ;1997. 53p.
57. Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy.* 1999; 18(3):197-207.
58. Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaidis KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Sep 2001; 18(3):228-31.

8. ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto: Avaliação da dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes gemelares.

Pesquisadores Responsáveis: Renato Augusto Moreira de Sá (orientador), Cristiane Alves de Oliveira (co-orientadora); Viviane Nascimento Pereira Monteiro (orientanda).

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Universidade Federal Fluminense – Faculdade de Medicina.

Telefones para contato: 99415-3598 (Dra. Viviane), 98714-3951 (Dr. Renato)

Nome do voluntário:

Idade: _____ anos R.G. _____

A gravidez gemelar tem uma chance maior de apresentar aumento da pressão, que você conhece como “ataque de eclampsia”. Esta complicação da gravidez é muito grave e pode colocar em risco a vida de seu filho e a sua. Para evitar esta complicação, o médico do pré-natal tomará todos os cuidados, solicitando vários exames, marcando consultas regulares e colocando a maternidade à sua disposição.

Entre estes exames que servem para diagnosticar o aumento da pressão, estamos fazendo uma pesquisa com o aparelho de ultrassonografia, para avaliar o fluxo de sangue que passa pela artéria que está localizada no fundo de seu olho – a artéria oftálmica. Esta artéria pode servir para nos dizer os parâmetros de normalidade na gestação gemelar e com isso poderemos tomar medidas para evitar as complicações.

O exame é indolor e consiste em colocar o aparelho que transmite as imagens do ultrassom sobre a sua pálpebra, sem apertar, e na televisão aparecerá o fluxo de sangue que está passando pela artéria que estamos

estudando. Isto não faz nenhum mal para você e seu filho. Este exame será feito no dia em que você realizar uma de suas ultrassonografias solicitadas pelo ambulatório do pré-natal. No final do exame, qualquer anormalidade será imediatamente comunicada a você.

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

Em casos de dúvidas, você poderá procurar imediatamente, a Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), a qualquer hora do dia e da noite, onde um profissional estará disponível para tirar estas dúvidas.

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

Eu, _____, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu
responsável legal

Nome e assinatura do responsável por
obter o consentimento