

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Atenção Integrada à Saúde da Mulher e da Criança

KARINA VIEIRA ZAMPROGNO

**“AVALIAÇÃO DO EFEITO DO SULFATO DE MAGNÉSIO
SOBRE A HEMODINÂMICA CEREBRAL NA
PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE ATRAVÉS
DA DOPPLERVELOCIMETRIA”**

**UNIVERSIDADE
FEDERAL
FLUMINENSE**

Niterói, 2019

KARINA VIEIRA ZAMPROGNO

**“AVALIAÇÃO DO EFEITO DO SULFATO DE MAGNÉSIO SOBRE A
HEMODINÂMICA CEREBRAL NA PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE ATRAVÉS
DA DOPPLERVELOCIMETRIA”**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil. Área de Concentração: Atenção Integrada à Saúde da Mulher e da Criança

Orientador: Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá
Coorientador: Prof^ª. Dr^ª. Cristiane Alves de Oliveira

Niterói, 2019

KARINA VIEIRA ZAMPROGNO

**“AVALIAÇÃO DO EFEITO DO SULFATO DE MAGNÉSIO SOBRE A
HEMODINÂMICA CEREBRAL NA PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE ATRAVÉS
DA DOPPLERVELOCIMETRIA”**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil. Área de Concentração: Atenção Integrada à Saúde da Mulher e da Criança

Aprovado por:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bartolomeu Expedito da Câmara França

Universidade Federal Fluminense (UFF)

Prof^a. Dr^a. Carmen Lucia de Abreu Athayde

Universidade Federal Fluminense (UFF)

Prof. Dr. Cristos Pritsivelis

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Aos meus pais e às minhas irmãs. Pelo amor,
confiança e dedicação a mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu querido orientador, Professor Renato Sá, por quem tenho admiração extrema como mestre desde a faculdade. E por quem, durante a realização deste projeto, desenvolvi admiração como pessoa, não me deixando desistir nos momentos mais difíceis, me aconselhando em todos os âmbitos da vida. Foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Agradeço a minha co-orientadora, Professora Cristiane, “Cris”, pelos ensinamentos e pelas merecidas broncas delicadas e carinhosas.

Agradeço ao Professor Guilherme, que foi essencial para que eu conseguisse analisar os resultados da minha pesquisa e acreditar neles.

Agradeço a minha família, que, mesmo longe, sempre consegue se fazer presente e me apoiar em todas as horas, pelo imenso amor que nutrimos uns pelos outros. Desculpem, mais uma vez, a ausência.

Agradeço aos amigos, que me incentivaram, estiveram ao meu lado em momentos difíceis, me lembrando sempre do meu objetivo e da minha vontade em concluir o mestrado.

Agradeço ao HUAP e às pacientes, que estão na minha vida há mais de 10 anos, contribuindo para que eu me torne a médica que desejo ser, me ensinando o valor do “cuidar” de pessoas, não apenas de suas enfermidades orgânicas.

Agradeço aos colegas plantonistas da obstetrícia do HUAP, especialmente os de terça e quarta, que me ajudaram na captação das pacientes, me informando quando tinha paciente com pré-eclâmpsia grave para iniciar o sulfato de magnésio na maternidade.

Agradeço, acima de tudo, a Deus, por colocar todas essas pessoas na minha vida, sem elas tudo seria mais difícil.

RESUMO

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) complica 5 a 10% de todas as gestações, sendo a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo. As complicações cerebrais, como a eclampsia, são as responsáveis por 75% dos óbitos. O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é recomendado para prevenção da eclampsia na PE grave, no entanto, seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. O Doppler de artéria oftálmica é um exame não invasivo que fornece dados importantes sobre a circulação cerebral. Por essa característica, o ecodoppler ocular pode auxiliar no estudo do mecanismo da prevenção da eclampsia pelo $MgSO_4$. **Objetivo:** Descrever os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em mulheres com PE grave e gestação única, antes e após o uso de $MgSO_4$. Relacionar os resultados do Doppler de artéria oftálmica encontrados ao reconhecido efeito protetor do $MgSO_4$ sobre o fluxo sanguíneo arterial cerebral nas gestações acometidas por PE grave. **Materiais e métodos:** Foram incluídas no estudo pacientes com gestação de feto único, ausência de trabalho de parto e critérios para início do $MgSO_4$ para neuroproteção materna, definidos pela presença de hipertensão grave e sinais sugestivos de eclâmpsia iminente. Todas as pacientes receberam hidralazina intravenosa até que a pressão arterial atingisse níveis menores do que 160 mmHg e/ou 110 mmHg. O fluxo da artéria oftálmica direita foi avaliado antes do início da infusão do $MgSO_4$, e com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada. Foram avaliados o índice de pulsatilidade (IP), o índice de resistência (IR) e o *peak ratio* (PR) ou razão entre os picos de velocidade (RPV) ao ecodoppler ocular. Foram avaliadas pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) em todos os momentos da realização do ecodoppler ocular. Os dados colhidos foram submetidos à análise estatística. Foi adotado o nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos. **Resultados:** Foram avaliadas 18 pacientes. Houve aumento dos valores de IR e IP, sem significância estatística, e diminuição estatisticamente significativa do PR após a administração do sulfato de magnésio. Houve diminuição estatisticamente significativa da PAS e da PAD nas avaliações realizadas. Não foi observada alteração estatisticamente significativa da FC. **Conclusão:** A diminuição do PR reflete um aumento na impedância ao fluxo na artéria oftálmica e, conseqüentemente, indica redução da perfusão cerebral após o uso do $MgSO_4$. Essa redução pode explicar o mecanismo pelo qual o $MgSO_4$ protege contra injúria cerebral na PE grave, prevenindo as convulsões agudas nessas pacientes, uma vez que a teoria mais aceita atualmente sugere que na PE grave há comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando a hiperfluxo, responsável pelo dano cerebral.

Palavras-Chave: Ultrassonografia Doppler. Artéria oftálmica. Pré-eclâmpsia. Hipertensão. Sulfato de Magnésio.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia (PE) complicates 5% to 10% of all pregnancies. It is the main cause of maternal mortality worldwide. Brain complications, such as eclampsia, account for 75% of deaths. Magnesium sulfate ($MgSO_4$) is recommended for prevention of eclampsia in severe PE; however, its mechanism of action is still unknown. Ophthalmic artery Doppler is a non-invasive exam that provides important data about the cerebral circulation. Due to this characteristic, the ocular Doppler may help in the study of the mechanism of prevention of eclampsia by $MgSO_4$.

Objective: To describe the Doppler velocimetric indices of the ophthalmic artery in women with severe PE and single gestation before and after the use of $MgSO_4$. Correlate the results of ophthalmic artery Doppler findings to the recognized protective effect of $MgSO_4$ on cerebral arterial blood flow in pregnancies affected by severe PE.

Materials and methods: Patients with single pregnancy, absence of labor and criteria for initiation of $MgSO_4$ for maternal neuroprotection, defined as the presence of severe hypertension and signs suggestive of eclampsia were included in the study. All patients received intravenous hydralazine until blood pressure reached levels lower than 160 mmHg and / or 110 mmHg. The flow of the right ophthalmic artery was evaluated before the onset of $MgSO_4$, and at 10, 30 and 60 minutes after the drug was started. The pulsatility index (PI), the resistance index (IR) and the peak ratio (PR) in ocular Doppler were evaluated. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) were assessed at all times of ocular Doppler. The data collected were submitted to statistical analysis. The significance level of 5% was adopted for all statistical tests.

Results: Eighteen patients were evaluated. There was an increase in IR and PI values, with no statistical significance, and a statistically significant decrease in PR after administration of magnesium sulphate. There was a statistically significant reduction of SBP and DBP in the evaluations performed. No statistically significant change in HR was observed.

Conclusion: The decrease in PR reflects an increase in the impedance to the flow in the ophthalmic artery and, consequently, the reduction of cerebral perfusion after the use of $MgSO_4$. This reduction may explain the mechanism by which $MgSO_4$ protects against brain injury in severe PE, preventing acute seizures in these patients, since the most accepted theory currently suggests that in severe PE there is impairment of self-regulation of cerebral blood flow, leading to hyperflow, responsible for brain damage.

Key words: Ultrasonography, Doppler. Ophthalmic Artery. Pre-eclampsia. Hypertension. Magnesium Sulfate.

Lista de Figuras, Tabelas e Gráficos

Figura 1: Anatomia das artérias oculares	22
Figura 2: Representação esquemática das artérias e veias orbitais	22
Figura 3: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes normais	24
Figura 4: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes com PE grave	25
Figura 5: Medianas do índice de resistência (IR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO ₄), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada (comparação entre os valores pelo teste Wilcoxon, valor de p = 0,306; 0,3603; 0,1702; em 10, 30 e 60 minutos).....	32
Figura 6: Box plot (diagrama de caixas) da mediana e do quartil dos valores do índice de resistência (IR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO ₄), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada	33
Figura 7: Medianas do índice de pulsatilidade (IP) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO ₄), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada (comparação entre os valores pelo teste Wilcoxon, valor de p = 0,5227; 0,7439; 0,2121; em 10, 30 e 60 minutos).....	34
Figura 8: Box plot (diagrama de caixas) da mediana e do quartil dos valores do índice de pulsatilidade (IP) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO ₄), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada	34
Figura 9: Medianas do Peak Ratio (PR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO ₄), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada (comparação entre os valores pelo teste Wilcoxon, valor de p = 0,01862; 0,001266; 0,006019; em 10, 30 e 60 minutos)	35
Figura 10: Box plot (diagrama de caixas) da mediana e do quartil dos valores do peak ratio (PR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO ₄), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada	36
Tabela 1: Mediana e quartis (q) da idade materna e da idade gestacional das 18 gestantes estudadas	31
Tabela 2: Mediana e quartil (q) obtidos para a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos)	31
Tabela 3: Mediana e quartil (q) obtidos para o IR (índice de resistência) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos)	32

Tabela 4: Mediana e quartil (q) obtidos para o IP (índice de pulsatilidade) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos)	33
Tabela 5: Mediana e quartil (q) obtidos para o PR (<i>peak ratio</i>) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos)	35

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACC: artérias carótidas comuns
ACI: artérias carótidas internas
ACOG: American College of Obstetricians e Ginecologists
AT-2: angiotensina-2
DNA: ácido desoxirribonucleico
E: eclampsia
e-NOS: óxido nítrico sintetase endotelial
HUAP: Hospital Universitário Antonio Pedro
IG: idade gestacional
IP: índice de pulsatilidade
IR: índice de resistência
LEPR: leucoencefalopatia posterior reversível
MgSO₄: sulfato de magnésio
OMS: Organização Mundial de Saúde
OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde
PA: pressão arterial
PAD: pressão arterial diastólica
PAM: pressão arterial média
PAS: pressão arterial sistólica
PE: pré-eclâmpsia
PIGF: fator de crescimento placentário
PR: *peak ratio*
RNA: ácido ribonucleico
RPV: razão de pico de velocidade
RVP: resistência vascular periférica
sFlt1: soluble fms-like tyrosine kinase 1
TGF: fator de crescimento tumoral
TNF: fator de necrose tumoral
UFF: Universidade Federal Fluminense
VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1. Distúrbios hipertensivos na gestação	15
2.1.2. <i>Pré-eclâmpsia – eclâmpsia</i>	15
2.2. Regulação do fluxo sanguíneo cerebral	17
2.3. Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR)	18
2.4. Sulfato de magnésio	20
2.5. Artéria Oftálmica	21
2.6. Doppler da artéria oftálmica na gestante	23
3. JUSTIFICATIVA	26
4. OBJETIVOS	27
5. MÉTODO	28
5.1. Local da pesquisa	28
5.2. Desenho do estudo	28
5.3. População estudada	28
5.4. Consentimento informado	28
5.5. Comitê de ética em pesquisa	28
5.6. Critérios de inclusão	29
5.7. Critérios de exclusão	29
5.8. Protocolo de estudo	29
5.9. Análise estatística	30
6. RESULTADOS	31
7. DISCUSSÃO	38
8. CONCLUSÕES	41
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
10. ANEXO 1 (CONSENTIMENTO INFORMADO)	48

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados de agosto de 2018 da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, ocorrem aproximadamente 830 mortes evitáveis de mulheres por dia, devido a causas relacionadas à gestação e ao parto no mundo. Os países em desenvolvimento são os que concentram 99% dessas mortes. Estima-se que, em 2015, cerca de 303 mil mulheres morreram durante e após a gravidez e o parto. Quase todas essas mortes ocorreram em ambientes com poucos recursos, sendo que a maioria delas poderia ter sido evitada. As principais complicações, responsáveis por quase 75% de todas as mortes maternas, são: hipertensão (pré-eclâmpsia e eclâmpsia), hemorragias graves (principalmente após o parto), infecções (normalmente após o parto), complicações no parto e abortamentos inseguros.

Os distúrbios hipertensivos são responsáveis pela maioria das complicações gestacionais e são as principais causas de morbidade e mortalidade perinatal e materna em todo o mundo²⁻⁸. A hipertensão crônica e aquela induzida pela gestação complicam cerca de 6 a 30% de todas as gestações mundialmente⁹, e até cerca de 20% da mortalidade materna no mundo são atribuídos aos distúrbios hipertensivos induzidos pela gestação¹⁰⁻¹².

A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem hipertensiva que se desenvolve na gestação, após 20 semanas de idade gestacional, que pode progredir para eclâmpsia (E) se não for tratada⁹. A PE complica 5 a 10% das gestações, sendo a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo^{6-8,13-15}. As complicações cerebrais agudas da PE tais como eclâmpsia, hemorragia intracraniana e edema cerebral são as responsáveis por pelo menos 75% dos óbitos nessas pacientes^{6,9,15-17}.

No Brasil, segundo dados do Datasus, os distúrbios hipertensivos foram responsáveis por 361 (21,0%) óbitos maternos do total de 1718 em 2017. Desses 361, a eclâmpsia foi a causa do óbito em 155 (42,9%)¹⁸. Somado a isso, a pré-eclâmpsia também se associa a morbidade materna importante a curto e longo prazos, e as sequelas neurológicas são responsáveis por grande parte dessa morbidade, incluindo diminuição da acuidade visual, déficits neurológicos permanentes após acidente vascular encefálico e diminuição cognitiva tardia¹⁰.

Apesar da sua importância, os dados sobre as alterações na circulação cerebral nas gestantes com pré-eclâmpsia ainda são escassos e conflitantes^{6,10,11,19}. A teoria mais aceita atualmente sugere que a hipertensão grave no endotélio cerebral comprometido ultrapasse os limites da autorregulação cerebral do fluxo sanguíneo, levando à vasodilatação forçada, com aumento da pressão hidrostática, hiperperfusão e consequente edema cerebral. Este fenômeno

tem recebido muita atenção nos últimos anos e é descrito como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR)^{6,10,11,14-16,19}.

O sulfato de magnésio (MgSO₄) tem sido amplamente utilizado como agente profilático para eclâmpsia, acarretando redução significativa das convulsões, quando comparado com o placebo^{10,11,13,19-24}. Esse fato torna o MgSO₄ importante aliado na prevenção da morte materna causada pela hipertensão.

No entanto, o mecanismo de ação do MgSO₄ na proteção cerebral da paciente com PE grave ainda não está definido. Dado seu efeito vasodilatador, a literatura sugere que o MgSO₄ causa efeito vasodilatador cerebral (e na retina), teoria que não explica seu efeito protetor na paciente com PE grave, uma vez que o envolvimento neurológico na PE-E preenche os critérios da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR), condição que relaciona o acometimento cerebral a edema vasogênico. Embora ainda incerta, estudos sugerem que a fisiopatologia da LEPR está ligada à alta pressão de perfusão cerebral levando ao comprometimento da autorregulação do fluxo cerebral, com conseqüente vasodilatação e edema cerebral, sendo o dano endotelial, presente também na paciente com PE, o principal substrato fisiopatológico dessa síndrome^{6,10,11,14-16,19,25-34}.

Contrariamente ao efeito vasodilatador do MgSO₄ sugerido pela literatura, Hatab et al. (2005)³³ não observaram à ressonância magnética efeito vasodilatador de MgSO₄ na PE grave. Belfort et al. (2008)²⁰ observaram que o MgSO₄ não afeta significativamente a pressão de perfusão cerebral em mulheres com PE leve, mas reduz significativamente a pressão de perfusão cerebral naquelas com pressão de perfusão basal elevada. Este fato poderia explicar a prevenção da encefalopatia hipertensiva ocasionada pelo uso do MgSO₄ nas pacientes com PE grave.

Portanto, apesar de sua indicação para neuroproteção materna, o mecanismo de ação do MgSO₄ na prevenção das convulsões na PE grave ainda é indefinido, sendo a dificuldade de avaliação da circulação cerebral uma justificativa sugerida para esse fato^{6,13,14,19-21}.

O Doppler de artéria oftálmica é um exame não invasivo utilizado para estudar o fluxo vascular no território cerebral^{6-8,10,15}, fornecendo dados importantes sobre a circulação cerebral. Dadas as similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais entre os vasos intracranianos de pequeno calibre e as artérias orbitais, o Doppler dos vasos orbitais começou a ser utilizado para inferir sobre a circulação intracraniana³⁵.

Nos últimos 30 anos, a análise dopplervelocimétrica da circulação orbital tem sido estudada^{7,8,36,37}. Diversos estudos avaliaram a circulação cerebral em gestantes por meio do Doppler da artéria oftálmica, o primeiro deles em 1992, realizado por Hata et al. (1992)³⁸.

Outros autores analisaram o método tanto em gestantes normais^{7,8,38,39,41-44,46} quanto em gestantes hipertensas^{6,9,10,12,15,27,35,40-42,44,47-49,65,66,68}.

Apesar de haver vários estudos utilizando o ecodoppler ocular na avaliação da gestante hipertensa, não há estudos que abordem o comportamento do fluxo da artéria oftálmica com o uso do MgSO₄ na prevenção do dano cerebral na PE grave. A avaliação dopplervelocimétrica da artéria oftálmica pode auxiliar na compreensão do mecanismo de proteção cerebral do MgSO₄ nas pacientes com PE grave.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Distúrbios hipertensivos na gestação

Segundo o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a hipertensão durante a gestação pode ser classificada em quatro categorias: pré-eclâmpsia-eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional⁵⁰.

2.1.2. *Pré-eclâmpsia-eclâmpsia*

A PE é a forma mais comum de elevação de pressão arterial (PA) que complica a gravidez. Geralmente, ocorre após 20 semanas de gestação, podendo ser sobreposta a outro distúrbio hipertensivo. É definida classicamente pela ocorrência de hipertensão e proteinúria de início recente na gravidez.

A hipertensão é definida como pressão arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg ou mais e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg ou mais, em duas medidas com pelo menos 4 horas de intervalo. A proteinúria é diagnosticada quando aferida na urina de 24 horas com resultado de 300 mg ou mais, ou quando a relação proteína/creatinina em amostra única de urina é 3,0 (cada medida em mg/dl). O diagnóstico por meio da fita reagente na urina com 1+ ou mais não é adequado por apresentar muito resultado falso-positivo e falso-negativo, devendo ser reservado apenas para casos em que não há disponibilidade dos outros dois métodos diagnósticos.

No entanto, embora esses dois critérios sejam considerados na definição clássica de PE, algumas mulheres apresentam hipertensão e sinais multissistêmicos, geralmente indicativos de gravidade da doença, na ausência de proteinúria. Nesses casos, a pré-eclâmpsia é diagnosticada como hipertensão em associação com um ou mais dos seguintes: complicações hematológicas como hemólise e/ou trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000 - 150.000/dl), função hepática alterada (elevação das transaminases em duas vezes os valores normais associada ou não à dor abdominal epigástrica ou no quadrante superior direito), desenvolvimento de insuficiência renal (creatinina acima de 1,02 - 1,1 mg/dl ou aumento de duas vezes nos seus níveis séricos), complicações neurológicas (exemplos incluem eclâmpsia, estado mental alterado, cegueira, acidente vascular cerebral, ou mais comumente hiper-reflexia quando acompanhada de clônus, fortes dores de cabeça quando acompanhada por hiper-

reflexia, escotoma visual persistente), edema pulmonar, disfunção uteroplacentária com restrição do crescimento fetal^{50,51}. Além desses sinais de gravidade, a PAS de 160 mmHg ou mais e/ou a PAD de 110 mmHg ou mais também são indicativos de PE grave.

Apesar de extensamente estudada, a etiologia e muitos eventos da fisiopatologia da PE permanecem desconhecidos. Admite-se hoje etiologia imunogenética para esta síndrome, suportada na tríade fisiopatológica de vasoespasmo generalizado, lesão endotelial e adaptação trofoblástica inadequada. Estudos atuais têm valorizado a disfunção endotelial, provavelmente mediada por fatores imunológicos, levando à ativação de substâncias pró-coagulantes e inibição da vasodilatação fisiológica da gestação^{42,45,52}. A PE parece acontecer em dois estágios. No primeiro, a precariedade do desenvolvimento placentário e do suporte sanguíneo materno é responsável por hipóxia placentária, estresse oxidativo e estresse inflamatório sistêmico. No segundo estágio, a hipóxia placentária leva a sintomas maternos de PE, hipertensão e proteinúria, bem como complicações associadas⁵³.

Em 2008, alguns autores propuseram uma teoria mais complexa em que os dois estágios descritos se associam a fatores constitucionais maternos, indicando que a má perfusão placentária não é suficiente para causar a PE. A invasão e remodelação das artérias espiraladas pelo trofoblasto são necessárias para uma boa função placentária. Na gestação normal, as células trofoblásticas progressivamente substituem o endotélio vascular adquirindo um fenótipo “pseudovascular” e as camadas de células musculares lisas normalmente desaparecem, levando a formação de grandes vasos de alta capacitância, sem sensibilidade a estímulos vasoativos. Essas mudanças são essenciais para permitir suprimento de sangue para a placenta. Na PE, o trofoblasto não adquire o fenótipo vascular invasivo e não pode invadir a parte miometrial das artérias espiraladas. A remodelação dessas artérias é, portanto, limitada. A placentação defeituosa é associada a uma perfusão reduzida que leva à isquemia placentária, com a evolução da gestação. Os eventos iniciais responsáveis por essas mudanças são ainda desconhecidos. Eles provavelmente envolvem fatores imunológicos, genéticos, vasculares, bem como fatores fetais e placentários⁵³.

Diversas publicações mencionam que as manifestações clínicas de PE são explicadas pela disfunção endotelial causada por alguns fatores secretados na circulação materna pela placenta hipóxica. Essa disfunção endotelial é definida por permeabilidade vascular aumentada, peroxidação lipídica excessiva, ativação de plaquetas, ativação da cascata de coagulação, estresse oxidativo e alterações no equilíbrio dos fatores vasoativos e vasoconstritores. Dentre os fatores, citam-se: micropartículas, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e sFlt1

(*soluble fms-like tyrosine kinase 1*), endoglina solúvel, sistema renina-angiotensina. O denominador comum da lesão tecidual de todos os órgãos-alvo é a lesão endotelial, que impede sua função normal. No rim, a lesão endotelial glomerular leva ao desenvolvimento de proteinúria materna. A vasoconstrição periférica secundária à inflamação sistêmica materna e à ativação das células endoteliais é suficiente para o desenvolvimento da hipertensão induzida pela PE. Da mesma forma, a PE pode causar disfunção hepática e neurológica devido ao dano vascular e / ou à hipertensão⁵².

A eclâmpsia é a fase convulsiva da PE, estando entre suas manifestações mais severas. Na maioria das vezes é precedida de eventos premonitórios como cefaleia severa, hiper-reflexia, epigastralgia, alterações visuais. É a complicação mais grave da PE^{6-8,10,13-15}. A etiologia das convulsões eclâmpicas não é clara. No entanto, a teoria mais aceita atualmente sugere que a hipertensão grave exceda os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando a hiperfluxo e edema cerebral^{6,21,54}.

Os prognósticos materno e fetal na PE dependem de um ou mais dos seguintes: idade gestacional no momento do diagnóstico, qualidade da assistência e da conduta no pré-natal, presença ou ausência de doenças pré-existentes maternas e gravidade da doença hipertensiva. Geralmente, há evolução favorável nos casos de PE leve com início de desenvolvimento após 36 semanas de gestação. Por outro lado, há mortalidade e morbidade perinatal e materna elevadas nas pacientes que desenvolvem a PE antes de 33 semanas^{13,55}. A piora do prognóstico materno-fetal está diretamente relacionada à gravidade da hipertensão¹³.

2.2. Regulação do fluxo sanguíneo cerebral

A circulação cerebral possui mecanismo de regulação que mantém o fluxo sanguíneo cerebral constante, mesmo com as variações da pressão de perfusão cerebral (pressão arterial média – pressão intracraniana). Esse mecanismo é chamado de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e protege o cérebro de distúrbios hemodinâmicos agudos. A autorregulação se mantém quando a PAM encontra-se na faixa de 60 a 150 mmHg⁴².

Através da autorregulação, o fluxo cerebral é mantido estável, mesmo frente a uma grande variação da pressão arterial média (PAM) sistêmica, causando vasodilatação quando a PAM se encontra nos limites inferiores e vasoconstrição quando nos limites superiores. Ou seja, a autorregulação atua protegendo o cérebro de isquemia quando a pressão arterial sistêmica

diminui e de hemorragia (hiperperfusão) quando a pressão arterial sistêmica aumenta. Diante do aumento da pressão arterial sistêmica, a ação contrária que protege o cérebro de uma hiperperfusão é primariamente obtida pela variação da resistência arteriolar (diminuição do diâmetro vascular/vasoconstrição)^{16,56,57}. O processo de autorregulação depende da integridade do endotélio⁵⁶. O endotélio cerebrovascular possui, além da função de modulação do tônus/diâmetro vascular, a função de funcionar como barreira hemato-encefálica¹⁶.

Nas mulheres com PE grave e eclâmpsia, a disfunção endotelial está presente e pode explicar algumas alterações cerebrais. Sugere-se que em resposta à hipertensão grave aguda, a “super-regulação” cerebral leve ao vasoespasmo. O vasoespasmo e o fluxo sanguíneo cerebral diminuídos resultam em edema citotóxico, isquemia e, eventualmente, infarto tecidual. De acordo com conceitos atuais, elevações repentinas da pressão arterial sistêmica podem exceder a capacidade autorreguladora cerebrovascular, desenvolvendo-se regiões de vasoconstrição e vasodilatação forçada, especialmente as zonas limítrofes arteriais. O aumento da pressão hidrostática, a hiperperfusão e o extravasamento de plasma e hemácias através da abertura das junções estreitas endoteliais levam ao acúmulo de edema vasogênico. Este fenômeno ganhou muita atenção na última década e tem sido descrito como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR)^{6,10,11,14-16,19}.

O sistema simpático também possui importância quando ocorre aumento abrupto do estresse hemodinâmico, como no caso de hipertensão severa, causando vasoconstrição nas artérias de grande calibre de forma a impedir que a pressão aumentada alcance os vasos de pequeno calibre, prevenindo assim uma hemorragia cerebral^{16,56}.

A área irrigada pela circulação posterior no cérebro é o local mais susceptível a ocorrência de acidentes vasculares por ser mais vulnerável à ruptura da barreira hematoencefálica e a falhas no mecanismo de autorregulação, devido à menor inervação simpática e menor resposta neurogênica adequada nesta região¹⁶.

2.3. Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR)

A patogênese das manifestações cerebrais da PE ainda não foi completamente elucidada, uma vez que existem dificuldades em se relacionar os dados histopatológicos com a informação hemodinâmica¹⁶.

A PE possivelmente associa-se a aumento da pressão de perfusão cerebral secundária a vasoconstrição periférica. A maioria das mulheres com PE, independentemente da gravidade da doença, têm fluxo cerebral normal, mantido pela autorregulação do fluxo cerebral que assegura fluxo cerebral constante a despeito das variações da pressão de perfusão cerebral. No entanto, embora o fluxo seja normal, o dano potencial da pressão de perfusão cerebral alta não é impedido. Dependendo do tempo que os vasos estão expostos a uma pressão de perfusão cerebral anormal, pode haver dano endotelial vascular, edema vasogênico ou disfunção muscular, apesar do fluxo normal e da função normal da área suprida pelo vaso¹⁶.

Nas pacientes que desenvolvem cefaleia (pacientes sintomáticas) ou quando há aumento repentino da PA, provavelmente há falha do mecanismo de autorregulação, não havendo aumento compensatório do índice de resistência (IR), em resposta ao aumento da pressão de perfusão cerebral. Dessa forma, parece que a autorregulação cerebral está intacta até estágios tardios da PE^{11,16,19,21,22}.

O envolvimento neurológico na PE-E preenche os critérios da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR). Esta condição refere-se ao início agudo ou subagudo de cefaleia e sintomas visuais, náuseas, alteração do estado mental, frequentemente associados com crises convulsivas e coma, produzido por edema vasogênico localizado principalmente na substância branca subcortical dos lobos parieto-occipitais^{11,16,19,22}. Embora o acometimento do córtex cerebral normalmente aconteça no sulco parieto-occipital (cérebro posterior), podem também existir lesões no tronco cerebral, cerebelo, núcleos da base e no lobo frontal. A fisiopatologia da LEPR ainda é incerta. Estudos sugerem que está ligada à alta pressão de perfusão cerebral levando ao comprometimento da autorregulação do fluxo cerebral, com consequente vasodilatação e edema cerebral, sendo o dano endotelial o principal substrato fisiopatológico dessa síndrome^{11,21,22}. A síndrome de LEPR pode ocorrer em pacientes com hipertensão leve, desde que a lesão endotelial seja grave o suficiente para levar ao comprometimento da autorregulação do fluxo cerebral^{11,16,22}.

A LEPR foi descrita inicialmente em 1996 e posteriormente observou-se que um grande número de condições estava associada a ela, como a PE, eclâmpsia, encefalopatia hipertensiva, doenças autoimunes, sepse, infecção e uso de drogas imunossupressoras. A PE e a eclâmpsia têm sido descritas como as causas mais comuns da LEPR⁵⁸.

O estudo da circulação cerebral de forma não invasiva tem sido alvo de pesquisas nas últimas décadas, e o Doppler transcraniano e a ressonância magnética são muito utilizados para esse fim. Mostrou-se aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral na PE, principalmente nas mulheres com PE grave, com esses dois métodos. O aumento do fluxo sanguíneo cerebral

provavelmente contribui para a ruptura do mecanismo de autorregulação cerebrovascular na LEPR e na eclâmpsia^{16,56}.

2.4. Sulfato de magnésio

A medicina ainda não elucidou completamente o mecanismo de ação do sulfato de magnésio ($MgSO_4$) utilizado para fins terapêuticos^{56,59}, apesar do seu amplo uso. Ele vem sendo utilizado em obstetrícia desde 1925 para prevenção e controle das crises convulsivas na doença hipertensiva específica da gravidez com a vantagem de diminuir a resistência vascular periférica sem alterar o fluxo sanguíneo uterino. Sua introdução na prática clínica está associada a redução significativa da mortalidade materna^{20,21,23}.

Publicações recentes apoiam a utilização de $MgSO_4$ como agente profilático para eclâmpsia, acarretando redução significativa das convulsões, quando comparados com o placebo^{11,13,14,19-24}. Em modelos animais, o tratamento com $MgSO_4$ mostrou ação na manutenção da permeabilidade da barreira hematoencefálica na eclâmpsia e na prevenção no desenvolvimento do edema cerebral, por vários mecanismos, como aumento da capacidade antioxidante, diminuição da produção de citocinas, antagonismo ao cálcio, entre outros⁵⁶. Apesar dos avanços, o mecanismo de ação do $MgSO_4$ na prevenção da eclâmpsia ainda é indefinido^{13,14,20,21,56}.

A literatura sugere que o $MgSO_4$ cause efeito vasodilatador cerebral (e na retina), teoria que não explica seu efeito protetor na paciente com PE segundo a teoria atual de lesão cerebral na paciente com PE grave (vasodilatação forçada, com aumento da pressão hidrostática, hiperperfusão, e consequente edema cerebral)^{6,10,11,14-16,19,25-34}. Estudos com dopplervelocimetria demonstraram que ocorre vasodilatação cerebral e reversão do vasoespasmto cerebral após o uso de $MgSO_4$ ^{59,60}.

Hatab et al. (2005)³³ não observaram à ressonância magnética efeito vasodilatador de $MgSO_4$ na PE grave. Belfort et al. (2008)²⁰ observaram que o $MgSO_4$ não afeta significativamente a pressão de perfusão cerebral em mulheres com PE leve, mas reduz significativamente a pressão de perfusão cerebral naquelas com pressão de perfusão basal elevada. Este fato poderia explicar a prevenção da encefalopatia hipertensiva ocasionada pelo uso do $MgSO_4$ nas pacientes com PE grave.

2.5. Artéria oftálmica

O polígono de Willis, responsável pelo suprimento arterial cerebral, está localizado na base do crânio e é uma anastomose importante de quatro vasos que irrigam o cérebro: duas artérias carótidas internas (ACI) e duas artérias vertebrais^{10,1114-19,20-22,61}. As ACI se originam das artérias carótidas comuns (ACC), uma de cada lado do pescoço. Elas seguem sem ramificação até seu primeiro ramo importante, a artéria oftálmica¹⁹.

A artéria oftálmica, na maioria dos casos, é ramo da artéria carótida interna⁷. Raramente, a artéria oftálmica poderá originar-se da artéria meníngea ou da artéria comunicante anterior^{7,8,36,37,43,45,47,48,62}.

A vascularização ocular se faz principalmente pelas artérias ciliares e central da retina, as quais são ramos da artéria oftálmica. A artéria oftálmica penetra a órbita pelo canal óptico, se dispondo ínfero-temporalmente ao nervo óptico, até aproximadamente 12-15 mm da parede escleral posterior, quando cruza o mesmo, se dispondo, então, nasalmente a ele. Neste local ela dá origem à grande parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supratroclear e artéria supraorbital. As artérias ciliares posteriores se ramificam em ciliares posteriores curtas e longas. A artéria central da retina penetra o nervo óptico a aproximadamente 10-12 mm da parede escleral posterior, percorrendo trajeto intraneural (figuras 1 e 2) até se dividir nos ramos superior e inferior que emergem no plano da retina divididos em arcadas temporais e nasais. Alguns autores demonstraram em grandes séries de cadáveres dissecados que existe uma variabilidade no curso anatômico da artéria oftálmica e seus ramos em 20% das pessoas^{7,8,36,37,43,45,48,62}.

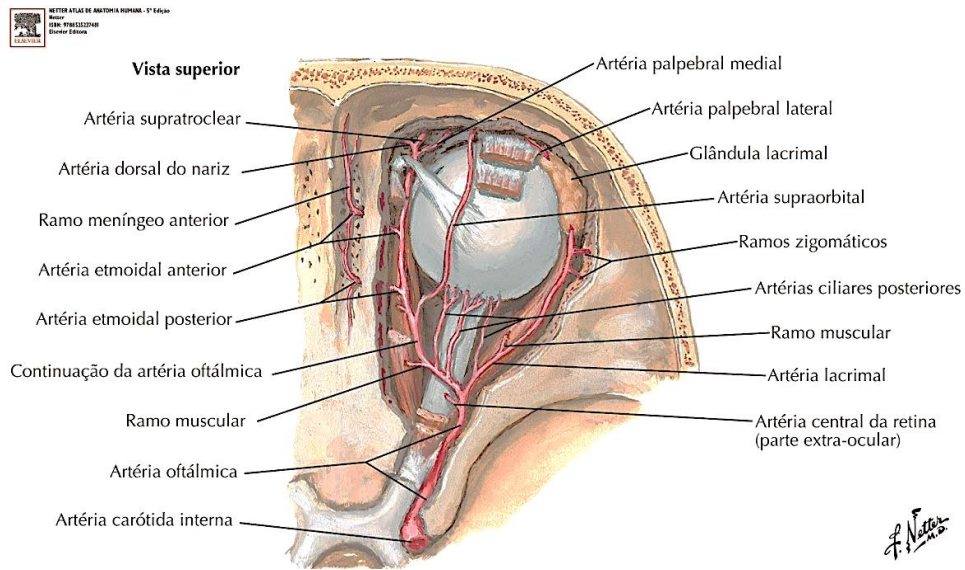


FIGURA 1: Anatomia das artérias oculares. Adaptado de: <http://cbosteopatia.com.br/wp-content/uploads/2015/01/vascularizacao-dos-olhos.jpg>.

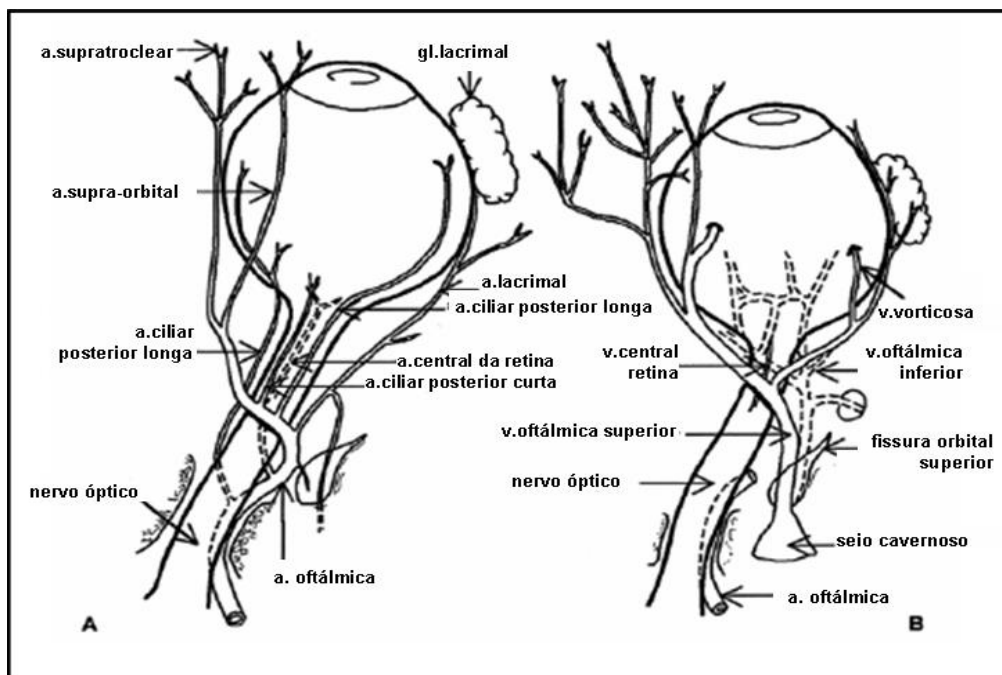


FIGURA 2: Representação esquemática das artérias (A) e veias (B) orbitais – olho direito/vista posterior. Reproduzido de Diniz et al. (2004)⁴⁵ – adaptada de Erickson et al. (1989)³⁶.

2.6. Doppler de artéria oftálmica na gestante

A dopplervelocimetria baseia-se no princípio físico chamado de efeito Doppler, que é a variação da frequência de um som quando existe movimento do seu emissor em relação ao receptor. 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 ^{7,8,48,62}.

A relação entre a variação da frequência de ultrassom, o ângulo de incidência do mesmo e a velocidade de fluxo é expressa pela equação Doppler: $f_D = 2f_0 v \cos \theta / c$, onde f_D é a variação de frequência entre o ultrassom emitido e refletido pelo transdutor (chamado de desvio Doppler), f_0 é a frequência de transmissão do ultrassom em MHz, v é a velocidade de fluxo registrada, θ é o ângulo de insonação, c é a velocidade de transmissão através do tecido (igual a 1540m/s) ^{48,62}.

O ângulo de incidência do ultrassom em relação ao eixo vascular ideal é o zero ($\cos \theta = 1$). Ângulos de incidência menores que 20° permitem obtenção de registros confiáveis ao ecodoppler ocular. A onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica normal apresenta elevada aceleração sistólica, caracterizada por rápida elevação da velocidade de fluxo no início da sístole e segmento inicial da curva verticalizado, duas incisuras sistólicas (= onda dicrótica) e velocidades de fluxo elevadas em relação aos outros vasos orbitários. O fluxo diastólico é anterógrado e não atinge a linha de base em nenhum momento do ciclo cardíaco (Figura 3) ^{62,63}.

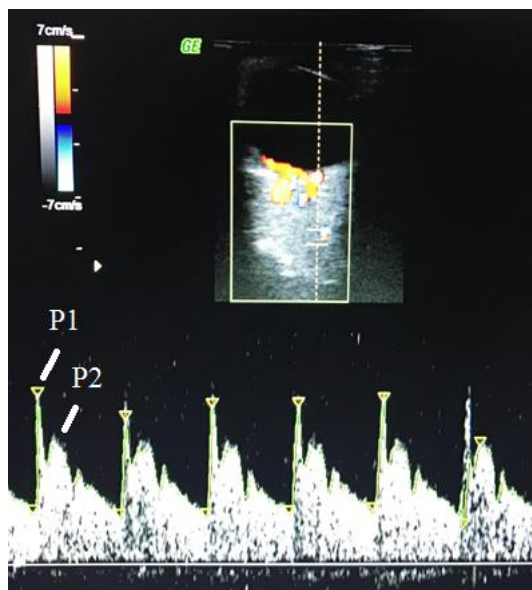


FIGURA 3: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes normais. P1: Pico de velocidade sistólica, P2: segundo pico sistólico após a primeira incisura sistólica. Arquivo do pesquisador.

Erickson et al. (1989)³⁶ estão entre os primeiros pesquisadores a descreverem e realizarem estudos dopplervelocimétricos dos vasos orbitais. Devido às similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais entre os vasos intracranianos de pequeno calibre e as artérias orbitais, o Doppler dos vasos orbitais começou a ser utilizado para inferir sobre a circulação intracraniana^{7,8,35}.

O Doppler de artéria oftálmica é um método que merece atenção no contexto da avaliação da hemodinâmica da gestante, por permitir a análise indireta do fluxo ao nível da microcirculação intracraniana e por ser um método rápido, de fácil realização e de baixo custo⁸.

Hata et al. (1992)³⁸ foram os primeiros a usar o Doppler da artéria oftálmica na avaliação de gestantes. Após eles, vários autores estudaram o método durante a gravidez, principalmente em pacientes com hipertensão arterial^{7,8,15,44,49,64,65}. O comportamento distinto do fluxo na artéria oftálmica nas gestantes com PE e E, sugere um importante papel do ecodoppler ocular na avaliação dessas pacientes. A presença de sinais de vasodilatação e aumento das velocidades de fluxo nas artérias oftálmica e central da retina sugestivos de hiperperfusão orbital nas pacientes com PE foi observada por diversos autores^{6-8,10,15,19,39,44,46,49,65,66}.

O ecodoppler das artérias oftálmicas também tem sido apontado como importante método na identificação de casos graves de PE. O *peak ratio** (PR) ou razão entre os picos de velocidade (RPV) parece ser o mais importante índice relacionado à gravidade da PE. O PR foi inicialmente proposto por Nakatsuka et al.(2002)⁴⁰, em estudo para avaliação do uso de anti-hipertensivo (agente doador de óxido nítrico) na circulação orbital de pacientes com PE. O PR analisa o comportamento da onda de velocidade de fluxo durante a sístole, quantificando melhor as mudanças de fluxo específicas de um vaso com onda dicrótica⁵⁴. Nas pacientes com PE, a onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica apresenta uma maior elevação do segundo pico de velocidade sistólica após a primeira incisura sistólica, representando sinais de hiperperusão local (menor impedância ao fluxo). Quanto maior o pico de velocidade após a primeira incisura, maior será o PR (tendendo a 1). O mecanismo de elevação desse índice na PE ainda não está claro^{18,59,61,67}.

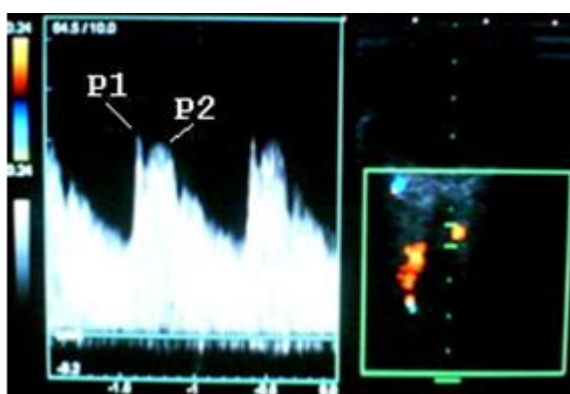


FIGURA 4: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes com PE grave. P1: Pico de velocidade sistólica, P2: segundo pico sistólico após a primeira incisura sistólica Modificado de Oliveira (2012)⁶⁸.

* PR = $P2/P1$, onde P2 é o segundo pico de velocidade sistólica e P1 é o pico de velocidade sistólica inicial.

3. JUSTIFICATIVA

Os distúrbios hipertensivos induzidos pela gestação são responsáveis por cerca de 20% da mortalidade materna no mundo^{13,14}. No Brasil, em 2017, 21% dos óbitos maternos foram causados pela hipertensão na gestação¹⁸. A PE complica até 10% das gestações, sendo a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo^{6-8,13-15}. As complicações agudas cerebrais da PE contribuem por pelo menos 75% do total de óbitos por PE^{6,15-17}, sendo a eclâmpsia a complicação mais grave da PE^{6,10,13-15}. A etiologia das convulsões eclâmpicas ainda não é clara. No entanto, a teoria mais aceita atualmente sugere que a hipertensão grave exceda os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando a hiperfluxo e edema cerebral^{6,11,21,22,54,61}, fenômeno descrito como LEPR^{6,10,11,14-16,19}.

O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é indicado para proteção do sistema nervoso central, prevenindo as crises eclâmpicas nas mulheres com PE grave, e a sua introdução na prática clínica está associada com redução significativa da mortalidade materna^{20,21,23}.

No entanto, o mecanismo de ação do $MgSO_4$ na proteção cerebral da paciente com PE grave não está ainda definido. A literatura sugere que o $MgSO_4$ cause efeito vasodilatador cerebral (e na retina), teoria que não explica seu efeito protetor segundo a teoria atual de lesão cerebral na paciente com PE grave (vasodilatação forçada, com aumento da pressão hidrostática, hiperperfusão, e conseqüente edema cerebral)^{6,10,11,14-16,19,26-34,36}. Contrariamente, Hatab et al. (2005)³³, não observaram à ressonância magnética efeito vasodilatador de $MgSO_4$ na pré-eclâmpsia grave. Belfort et al. (2008)²⁰ observaram que o $MgSO_4$ não afeta significativamente a pressão de perfusão cerebral em mulheres com PE leve, mas reduz significativamente a pressão de perfusão cerebral naquelas com pressão de perfusão cerebral basal elevada. Este fato poderia explicar a prevenção da encefalopatia hipertensiva ocasionada pelo uso do $MgSO_4$ nas pacientes com PE grave.

O Doppler da artéria oftálmica é método não invasivo que permite avaliar a circulação cerebral de forma indireta⁸. Hata et al. (1992)³⁸ foram os primeiros a usar o Doppler da artéria oftálmica na avaliação de gestantes. Após eles, vários autores estudaram o método durante a gravidez, principalmente em pacientes com hipertensão arterial. A presença de sinais de vasodilatação nas artérias oftálmica e central da retina associada à hiperperfusão orbital nas pacientes com PE foi descrita em vários trabalhos^{6,10,12,15,19,35,42,65,66,68}.

A avaliação dopplervelocimétrica da artéria oftálmica antes e após a administração do $MgSO_4$ pode auxiliar na compreensão do seu mecanismo de proteção cerebral nas pacientes com PE grave.

4. OBJETIVOS

- 1) Descrever os seguintes 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)[§], em mulheres com PE grave e gestação única, antes e após o uso de MgSO₄.
- 2) Correlacionar os resultados do Doppler de artéria oftálmica encontrados ao reconhecido efeito protetor do MgSO₄ sobre o fluxo sanguíneo arterial cerebral nas gestações acometidas por PE grave.

[†] 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 RVP = $P2 / P1$, onde P2 é o segundo pico de velocidade e P1 é o pico de velocidade sistólica inicial.

5. MÉTODO

5.1. Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada na Maternidade do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – HUAP/UFF, situado na Rua Marques de Paraná, 303, Centro – Niterói – RJ. A maternidade possui perfil de atendimento de pacientes de alto risco, em sua maioria referenciadas de unidades de baixo risco e do pré-natal do HUAP. Um número menor de atendimentos se deve à demanda espontânea.

5.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional e transversal.

5.3. População estudada

O tamanho da amostra foi definido por conveniência, não cabendo cálculo do tamanho amostral. As pacientes estudadas foram atendidas inicialmente pela equipe que se encontrava de plantão na maternidade, que definiu a necessidade do uso do MgSO₄. Uma vez indicado o uso, foi realizado o Doppler da artéria oftálmica nessas pacientes, conforme protocolo citado posteriormente. O período de coleta dos dados foi de junho de 2017 a junho de 2019.

5.4. Consentimento informado

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

5.5. Comitê de ética em pesquisa

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, tendo sido aprovado em 26/06/2015 (protocolo de pesquisa nº 1.125.688).

5.6. Critérios de inclusão

- Pacientes com gestação de feto único, ausência de trabalho de parto, critérios para início de sulfato de magnésio para neuroproteção materna naquelas com PE grave e/ou com sinais de eclâmpsia iminente:
 - Hipertensão grave: PA sistólica ≥ 160 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg confirmada após 15 minutos de repouso.
 - Sintomas maternos sugestivos de risco iminente de eclâmpsia: cefaleia persistente ou atípica, distúrbios visuais. Dor abdominal persistente em quadrante superior direito ou quadrantes superiores.

5.7. Critérios de exclusão

- Tabagismo, devido à sua influência no endotélio vascular, bloqueando a atividade endotelial, e diminuição da atividade inflamatória sistêmica.
- Eclâmpsia.
- Comorbidades associadas, sendo excluídas pacientes com hipertensão crônica.
- Creatinina sérica > 1 mg/dl, devido à excreção renal do $MgSO_4$.

5.8. Protocolo de estudo

Nas pacientes que se enquadravam nos critérios do estudo, o $MgSO_4$ foi administrado pela via intravenosa, sendo a dose de ataque de 4 g em 20 minutos, seguida da dose de manutenção de 1g/h conforme esquema de Zuspan / Sibai, já consagrado na literatura⁶⁹ e seguido pela maternidade em que as pacientes foram estudadas.

Todas as pacientes tiveram o fluxo da artéria oftálmica direita avaliado, em quatro momentos diferentes, antes do início da infusão do $MgSO_4$, com 10, 30 e 60 minutos após o início da infusão. Foram avaliadas pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca (FC) em todos os momentos da realização do ecodoppler ocular. A artéria oftálmica direita foi utilizada devido ao melhor posicionamento do examinador, facilitando a técnica e a realização do exame. Estudos mostram que não há diferença entre os resultados obtidos quando são avaliadas as artérias oftálmicas direita ou esquerda⁸.

Foi administrada hidralazina (vasodilatador)⁷⁰ intravenosa na dose de 5 mg a cada 20

minutos em todas as pacientes até que a PAS atingisse níveis menores do que 160 mmHg e/ou a PAD fosse menor do que 110 mmHg.

Para avaliação da artéria oftálmica foi aplicada uma gota de gel abaixo das sobrancelhas, sobre as pálpebras fechadas. O transdutor linear foi colocado cuidadosamente sobre o gel para evitar artefatos decorrentes da pressão exercida sobre o olho e orientado transversalmente sobre cada olho. Movimentos no sentido cranial e caudal foram realizados a fim de se identificar os vasos. A artéria oftálmica foi identificada mais profundamente na face temporal da região retrobulbar, sendo possível visualizar o seu cruzamento anterior ao nervo óptico, prosseguindo medialmente em relação ao nervo em sua porção mais superficial. O volume de amostra foi ajustado para 2-3 mm e orientado nasal e superiormente ao nervo óptico, ao lado da faixa hipoecóica correspondente ao nervo, a cerca de 10-15 mm da parede escleral posterior. Após a insonação da artéria oftálmica foi feita a verificação do ângulo de incidência, para assegurar que o ângulo de insonação fosse menor que 20 graus. As medições foram realizadas após obtenção de seis ondas consecutivas com forma e tamanhos semelhantes^{20,41,45}. O tempo de duração de cada exame foi de aproximadamente 5 minutos. O transdutor utilizado foi o linear com frequência de 7,0 a 12,5 MHz (Voluson S8, General Electric Company, EUA e Sonoace X8, high-resolution; Samsung Medison CO. Ltd, Seoul, /South Korea). Todos os exames com 10, 30 e 60 minutos após o início da infusão do MgSO₄ foram realizados na beira do leito. Antes do início da infusão do MgSO₄ foi realizado o exame em algumas pacientes na sala de ultrassonografia localizada na maternidade.

Os seguintes parâmetros do Doppler foram avaliados: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (PI) e *peak ratio* (PR) ou razão entre os picos de velocidade (RPV).

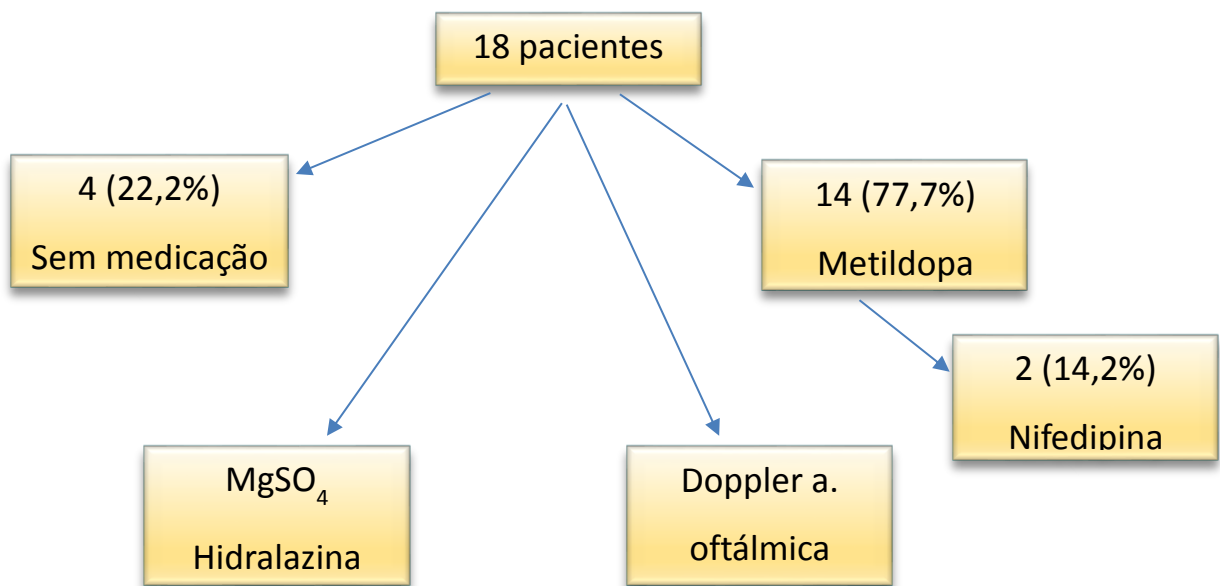
5.9. Análise estatística

Os dados colhidos foram submetidos à análise estatística usando o programa livre R, versão 3.3.2, disponível em www.r-project.org.

Todos os parâmetros estudados foram expressos por mediana e quartis (1º e 3º) para cada grupo de pacientes nos quatro momentos avaliados. O teste das ordens assinaladas de Wilcoxon foi utilizado para a comparação entre os índices observados antes da administração do MgSO₄ e os índices após 10, 30 e 60 minutos, e para os valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) aferidos nos momentos da realização do ecodoppler ocular. A escolha do teste foi devido ao tamanho pequeno da amostra de trabalho. O valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

Dezoito pacientes concordaram em participar do estudo, sendo todas submetidas ao Doppler da artéria oftálmica antes e após a administração da dose de ataque e manutenção do MgSO₄ (10 minutos, 30 minutos e 60 minutos). Das 18 pacientes, 4 (22,2%) não utilizavam medicação anti-hipertensiva no momento do exame, enquanto 14 (77,7%) faziam uso de alfametildopa e, dessas, 02 (14,2%) usavam também a nifedipina.



A tabela 1 mostra a mediana e o quartil (q) da idade e da idade gestacional (IG) das pacientes.

TABELA 1 – Mediana e quartis (q) da idade materna e da idade gestacional das 18 gestantes estudadas.

	Mediana	(1° q – 3° q)
Idade (anos)	28,5	25,5 – 34,7
IG (semanas)	33,0	31,0 – 36,0

A tabela 2 mostra a mediana e quartil obtidos para a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) antes da dose de ataque do $MgSO_4$ e após seu uso (10, 30 e 60 minutos). Houve diminuição estatisticamente significativa da PAS e da PAD nas avaliações realizadas. Não foi observada alteração estatisticamente significativa da FC.

TABELA 2. Mediana e quartil (q) obtidos para a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos).

	PAS (mmHg)	Valor de P	PAD (mmHg)	Valor de P	FC (bpm)	Valor de P
Antes	167,5 (160,0 – 170,0)	-	110,0 (110-118,8)	-	88,0 (82,7 – 94,0)	-
10 min	150,5 (150,0 – 160,0)	0,0010	100,0 (90,5 – 100,0)	0,0008	91,0 (88,0 – 94,0)	0,2192
30 min	150,0 (140,0 – 150,0)	0,0001	90,0 (90,0 – 98,0)	0,0002	90,0 (84,5 – 90,0)	0,8865
60 min	140,0 (140,0 – 146,5)	0,0003	89,5 (85,0 – 90,0)	0,0002	89,0 (84,5 – 92,0)	1

$p < 0,05$ – significativo.

As tabelas 3, 4 e 5 mostram a mediana e quartil obtidos para o índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR) antes da dose de ataque do $MgSO_4$ e após seu uso (10, 30 e 60 minutos). Houve aumento dos valores de IR e IP, sem significância estatística, e diminuição estatisticamente significativa do PR após a administração do sulfato de magnésio. As figuras 5 a 10 representam o comportamento do IR, IP e PR nas avaliações feitas.

TABELA 3. Mediana e quartil (q) obtidos para o índice de resistência (IR) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos).

IR				
	Antes	10 min	30 min	60 min
Mediana	0,6650	0,6750	0,6850	0,6950
(1° - 3° q)	0,6300 – 0,7100	0,6325 – 0,7100	0,6425 – 0,7450	0,6475 – 0,7375
Valor de p	-	0,306	0,3603	0,1702

$p < 0,05$ – significativo.



FIGURA 5: Medianas do índice de resistência (IR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio ($MgSO_4$), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada (comparação entre os valores pelo teste Wilcoxon, valor de $p = 0,306; 0,3603; 0,1702$; em 10, 30 e 60 minutos). Observa-se aumento do IR, refletindo aumento da impedância ao fluxo, porém sem significância estatística.

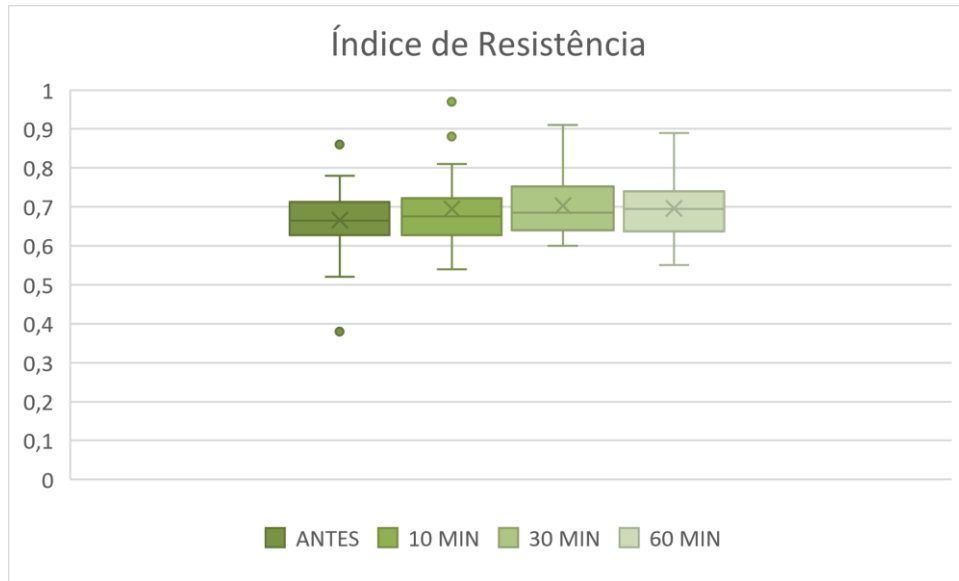


FIGURA 6: Box plot (diagrama de caixas) da mediana e do quartil dos valores do índice de resistência (IR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO_4), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada.

TABELA 4. Mediana e quartil (q) obtidos para o índice de pulsatilidade (IP) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos).

	IP			
	Antes	10 min	30 min	60 min
Mediana	1,185	1,220	1,220	1,350
(1° - 3° q)	1,035 – 1,395	1,025 – 1,440	1,125 – 1,495	1,167 – 1,600
Valor de p	-	0,5227	0,7439	0,2121

$p < 0,05$ – significativo.

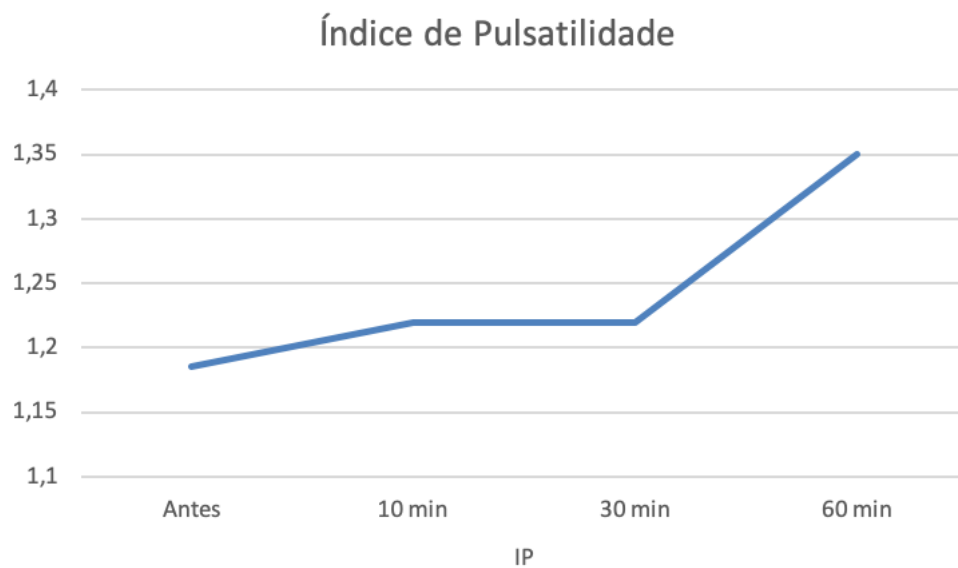


FIGURA 7: Medianas do índice de pulsatilidade (IP) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO_4), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada (comparação entre os valores pelo teste Wilcoxon, valor de $p = 0,5227$; $0,7439$; $0,2121$; em 10, 30 e 60 minutos). Observa-se aumento do PR, refletindo aumento da impedância ao fluxo na artéria oftálmica, porém sem significância estatística.

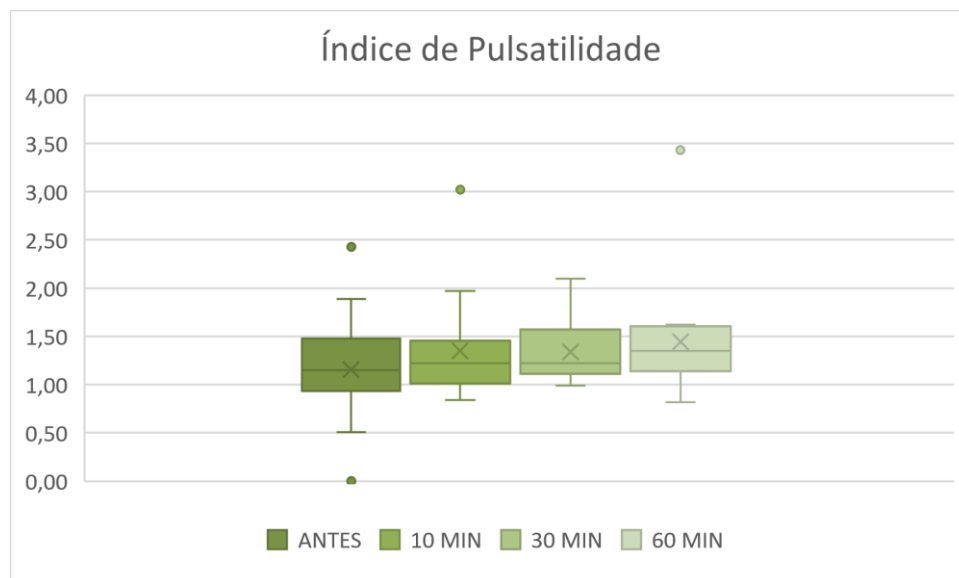


FIGURA 8: Box plot (diagrama de caixas) da mediana e do quartil dos valores do índice de pulsatilidade (IP) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO_4), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada.

TABELA 5. Mediana e quartil (q) obtidos para o *peak ratio* (PR) antes da dose de ataque do sulfato de magnésio e após seu uso (10, 30 e 60 minutos).

	PR			
	Antes	10 min	30 min	60 min
Mediana	0,8450	0,7800	0,7250	0,7350
(1° - 3° q)	0,7600 – 0,9000	0,7050 – 0,8300	0,6800 – 0,7950	0,6625 – 0,8175
Valor de p	-	0,01862	0,001266	0,006019

p < 0,05 – significativo.

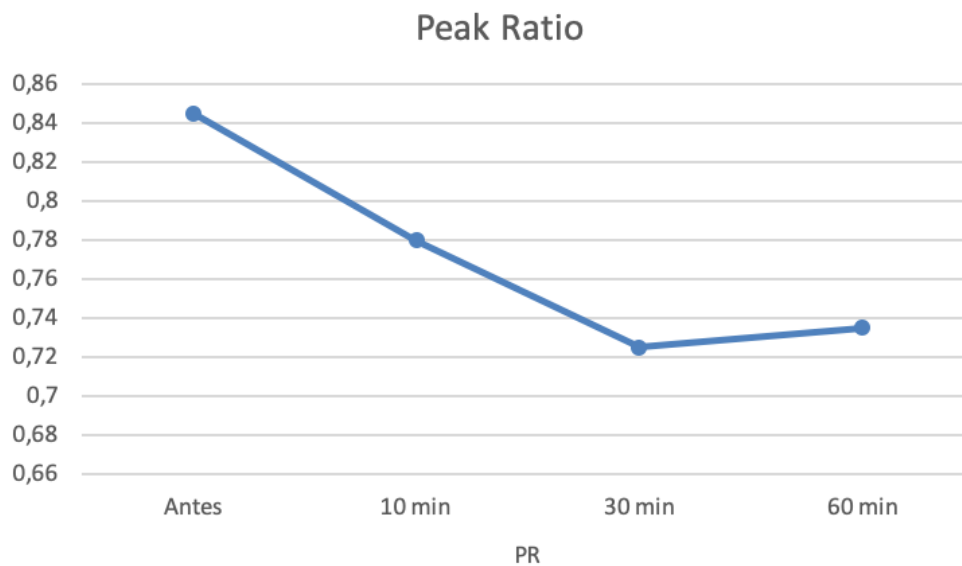


FIGURA 9: Medianas do *peak ratio* (PR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO_4), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada (comparação entre os valores pelo teste Wilcoxon, valor de p = 0,01862; 0,001266; 0,006019; em 10, 30 e 60 minutos). Observa-se diminuição do PR, refletindo aumento da impedância ao fluxo na artéria oftálmica, com diminuição da perfusão cerebral.

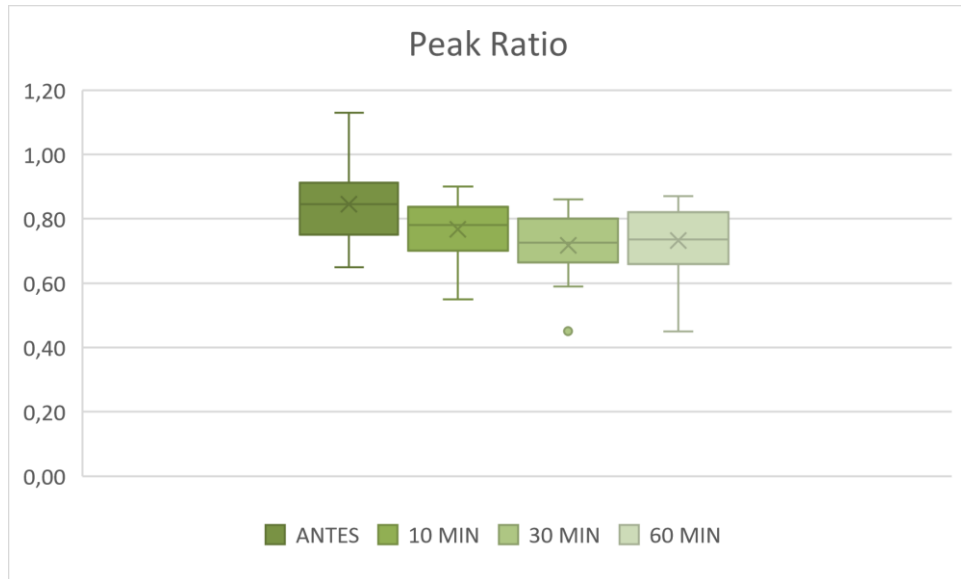


FIGURA 10: Box plot (diagrama de caixas) da mediana e do quartil dos valores do *peak ratio* (PR) obtidos antes do início do sulfato de magnésio (MgSO_4), com 10, 30 e 60 minutos após a droga ter sido iniciada.

7. DISCUSSÃO

As complicações cerebrais agudas da PE contribuem por pelo menos 75% do total de óbitos por PE¹⁶, sendo a eclâmpsia sua complicação mais grave^{6,10,11,14,15}.

O sulfato de magnésio (MgSO₄) é indicado para proteção do sistema nervoso central, prevenindo as crises eclâmplicas nas mulheres com PE grave, e a sua introdução na prática clínica está associada com redução significativa da mortalidade materna^{20,21,23}. Desde a publicação do estudo MAGPIE, em 2002, que avaliou 10.110 mulheres com PE concluindo que o MgSO₄ reduz o risco do desenvolvimento de eclâmpsia, houve aumento no seu uso em todo o mundo, para prevenir a eclâmpsia em mulheres com PE²³. Em 2006, houve outra publicação do estudo MAGPIE que confirmou a segurança do seu uso após 2 anos, mostrando que a redução no risco de eclâmpsia após a profilaxia com MgSO₄ não foi associada a um excesso de morte ou incapacidade para as mulheres após 2 anos²⁴.

No entanto, o mecanismo de ação do MgSO₄ na proteção cerebral da paciente com PE grave não está ainda definido.

No passado, acreditava-se que o vasoespasmismo cerebral estava envolvido na patogênese da eclâmpsia²⁶. O MgSO₄ já foi muito estudado no tratamento do vasoespasmismo cerebral e da isquemia nos pacientes com diagnóstico de hemorragia subaracnóide, acidente vascular encefálico isquêmico ou trauma cerebral. Sabe-se que ele atravessa a barreira hematoencefálica em humanos e animais, sendo antagonista fisiológico do cálcio e potente vasodilatador^{26,60}. Sendo assim, aliviaria o vasoespasmismo cerebral nessas situações, teoria que justificava o efeito protetor e terapêutico do MgSO₄ na eclâmpsia.

Porém, atualmente, a teoria mais aceita para se explicar a etiologia das convulsões eclâmplicas sugere que a hipertensão grave exceda os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando a hiperfluxo e edema cerebral^{6,11,21,54,61}. A falha na autorregulação, juntamente com a disfunção endotelial, parecem fazer parte da fisiopatologia da leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR), que se caracteriza por distúrbios visuais, cefaleia, convulsão, hipertensão severa e alteração do estado mental. A PE e a eclâmpsia têm sido descritas como a causa mais comum da LEPR⁵⁸.

A identificação do hiperfluxo cerebral nas pacientes com PE tem sido descrita como marcador de risco de hemorragia cerebral e característica de gravidade nas pacientes com PE^{6,68}. Sendo assim, o efeito vasodilatador do MgSO₄ não justificaria a prevenção da eclâmpsia nas pacientes com pré-eclâmpsia grave.

A presença de sinais de vasodilatação nas artérias oftálmica e central da retina associada

à hiperperfusão orbital nas pacientes com PE foi descrita por Ohno et al. (1999)⁴⁴, Ayaz et al. (2003)³⁵, Diniz et al. (2006 e 2008)^{15,66}, Oliveira (2012)⁶⁸.

O *peak ratio* (PR) parece ser o mais importante índice relacionado à gravidade da PE, tendo sido inicialmente proposto por Nakatsuka et al. (2002)⁴⁰. O PR analisa o comportamento da onda de velocidade de fluxo durante a sístole, quantificando melhor as mudanças de fluxo específicas de um vaso com onda dicrótica⁵⁴. Nas pacientes com PE, a onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica apresenta uma maior elevação do segundo pico de velocidade sistólica após a primeira incisura, representando sinais de hiperperfusão local (menor impedância ao fluxo). Quanto maior o pico de velocidade após a primeira incisura, maior será o PR (tendendo a 1)⁶⁸. O aumento dos valores do PR nas pacientes com PE grave sugere redução da impedância ao fluxo na circulação orbital das mesmas, e, portanto, hiperfluxo. 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 ao hiperfluxo cerebral^{10,13,15,53,59,61,67,68}.

No presente estudo, foi observada diminuição dos valores do PR após a administração do MgSO₄, demonstrando aumento na impedância ao fluxo na artéria oftálmica, sugerindo redução da perfusão cerebral nas pacientes com PE grave após o uso do MgSO₄.

Belfort et al. (2008)²⁰, estudaram o efeito do MgSO₄ na hemodinâmica cerebral na PE, realizando o Doppler da artéria cerebral média de 15 paciente com PE com PAS menor que 160 mmHg e PAD menor que 110 mmHg, antes e após a administração do MgSO₄. Não foi utilizada nenhuma outra medicação vasoativa nas pacientes, concluindo-se que o MgSO₄ reduz a pressão de perfusão cerebral nas pacientes com aumento da pressão de perfusão cerebral basal, porém não naquelas com pressão de perfusão cerebral normal. Esse achado pode ser importante para a prevenção da encefalopatia hipertensiva.

Até 2017, com a publicação do artigo com 6 pacientes do presente estudo, não havia estudo que abordasse o mecanismo de ação do MgSO₄ na prevenção das convulsões eclâmpticas em pacientes com PE grave. O estudo já mostrava a tendência ao aumento da impedância ao fluxo na artéria oftálmica com consequente diminuição da perfusão cerebral após a administração do MgSO₄ em pacientes com PE grave¹⁷. Esse dado poderia explicar seu efeito protetor nessas pacientes ao evitar a injúria cerebral e as convulsões agudas.

No presente estudo, essa tendência se manteve com um número maior de pacientes, apesar de ainda limitado, mostrando que esse pode ser o mecanismo pelo qual o MgSO₄ previne a ocorrência de convulsões nas pacientes com PE grave.

Uma vez que todas as pacientes estudadas apresentavam critérios para início de anti-hipertensivo para redução da pressão arterial (PA) e que houve redução significativa da PA

sistólica e da PA diastólica após a administração do sulfato de magnésio, pode ser que a redução do PR tenha sido influenciada pela redução da PA e não pelo uso do sulfato de magnésio. A hidralazina, medicação anti-hipertensiva indicada para controle da PA nas urgências hipertensivas em gestantes, é um vasodilatador que atua sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com conseqüente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica⁷⁰. A avaliação do fluxo ocular em pacientes com sinais de iminência de eclâmpsia e PAS abaixo de 160 mmHg e/ou PAD abaixo de 110 mmHg e, portanto, sem critérios de uso de terapia anti-hipertensiva aguda, poderia elucidar melhor o efeito do sulfato de magnésio sobre a circulação cerebral.

Além disso, a avaliação do fluxo ocular após o uso do $MgSO_4$ para neuroproteção de prematuros, em gestantes normotensas e sem o diagnóstico de pré-eclâmpsia, seria outra forma de auxiliar no entendimento do seu efeito sobre a circulação cerebral. Porém, as alterações na autorregulação cerebral na pré-eclâmpsia não estaria presente nessas pacientes, o que poderia prejudicar a comparação entre as populações.

A comparação do Doppler dos vasos cerebrais com a ressonância magnética também pode ser outra forma de avaliação, porém, até o momento, foram realizados estudos da circulação cerebral utilizando a ressonância magnética apenas com vasos cerebrais de grande calibre, que não parecem refletir o que ocorre na microvasculatura cerebral na pré-eclâmpsia.

8. CONCLUSÕES

- 1) Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos valores do PR no Doppler da artéria oftálmica nas pacientes com PE grave antes e após a administração do $MgSO_4$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos valores de IR e do IP no Doppler da artéria oftálmica nas pacientes com PE grave antes e após a administração do $MgSO_4$.

- 2) A diminuição dos valores do PR e o aparente aumento dos valores do IR e do IP após a administração do $MgSO_4$ refletem um aumento na impedância ao fluxo na artéria oftálmica com consequente diminuição da perfusão cerebral. Essa diminuição da perfusão cerebral pode explicar o mecanismo pelo qual o $MgSO_4$ protege as mulheres com PE grave contra injúria cerebral e previne as convulsões agudas nessas pacientes, uma vez que a teoria mais aceita atualmente sugere que na PE grave há comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando a hiperfluxo, responsável pelo dano cerebral.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPAS Brasil - Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – Mortalidade materna. Brasília (DF); 2018. Acessado em 05/05/2019. Disponível em https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5741:folha-informativa-mortalidade-materna&Itemid=820
2. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2008; 22(3):559-67. 1.
3. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health.* 2011;11(3):S8.
4. Ronsmans C, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering group. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet.* 2006;368(9542):1189–200.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Política de atenção integral à saúde da mulher - Rede Cegonha. Balanço da mortalidade materna 2011. [Brasília, 2012; acesso em 05 de julho de 2019]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_mulher_principios_diretrizes.pdf
6. de Oliveira CA, de Sá RAM, Velarde LGC, da Silva FC, DoVale FA, Netto HC. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2013;32(4):609–16.
7. de Oliveira CA, de Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med.* 2009;28(5):563–9.
8. de Oliveira CA. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes – curva de normalidade. [Tese Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense; 2008.59p.
9. Olatunji RB, Adekanmi AJ, Obajimi MO, Roberts OA, Ojo TO. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in preeclampsia in Southwestern Nigeria. *Int J Womens Health.* 2015;7:723-34.
10. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZSN, Lage EM, Leite HV, Cabral ACV. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertens.* 2010;55(1):189–93.
11. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Part 2. Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29(6):1043-9.

12. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40(1):32-5.
13. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005;365:785-99.
14. SOGC Clinical Practice Guideline. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;206:S1-S48.
15. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100:216-20.
16. Zeeman GG. Neurologic Complications of Preeclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33:166-72.
17. Oliveira CA, Sa RAM, Zamprogno KV, Matta FG, Araújo FV. Magnesium sulfate and ophthalmic artery Doppler velocimetry in patients with severe preeclampsia: a case series. *Journal of Medical Case Reports.* 2017;11:326.
18. Tabnet.datasus.gov.br. Acessado em 04 de agosto de 2018. Disponível em www.tabnet.datasus.gov.br.
19. Silva FC, Sa RAM, Velarde LGC, Suarez B, Ville Y. Doppler Sonography of Maternal Cerebral Arteries in Pregnancy: Side-to-Side Differences. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72:25-31.
20. Belfort M, Allred J, Dildy G. Magnesium sulfate decreases cerebral perfusion pressure in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27:315-27.
21. Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral Hemodynamics in Preeclampsia: Cerebral Perfusion and the Rationale for an Alternative to Magnesium Sulfate. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:655-65.
22. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(6):1036-42.
23. The Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877-90.
24. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trail: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 2007;114:300-9.
25. Altura BT, Altura BM. The role of magnesium in etiology of strokes and cerebrovasospasm. *Magnesium.* 1982;1:277-91.
26. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia.

Stroke. 1989;20:1273–75.

27. Belfort MA, Saade GR. Demonstration of vascular spasm in the central retinal and ophthalmic arteries in a preeclamptic patient with scotomata. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:523–5.
28. Belfort MA, Moise KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain flow in preeclampsia: a randomized, placebo- controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;67:661–6.
29. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal and fetal blood flow in pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:1–5.
30. Belfort MA. Effect of magnesium sulphate on blood flow in the in the maternal retina in mild preeclampsia: a preliminary colour flow Doppler study. *BJOG.*1992;99:641–5.
31. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.*1992;167:48–53.
32. Naidu S, Payne AJ, Moodley J, et al. Randomized study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulfate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *BJOG.*1996;103:111–6.
33. Hatab MR, Zeeman GG, Twickler DM. The effect of magnesium sulfate on large cerebral artery blood flow in severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17:187–92.
34. Belfort MA, Saade GR, Yared M, et al. Change in estimated cerebral perfusion pressure following nimodipine or magnesium sulfate in patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:402–7.
35. 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;46:244-9.
36. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology.* 1989;173:511-6.
37. 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;109:527-31.
38. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet.* 1992; 340:182-3.
39. 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.

40. 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; 21:309-13.

41. Diniz ALD. Dopplervelocimetria das artérias oftálmicas e central da retina em gestantes normais e com pré-eclâmpsia. [Tese Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade Paulista de Medicina; 2005. 76p.

42. 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;177:174-8.

43. 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;27:168-73.

44. 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;94:361-3.

45. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiol Bras.* 2004;37:287-90.

46. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100:211-5.

47. Diniz ALD, Moron AF, Sass N et al. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclâmpsia. *Femina.* 2008;36:249-54.

48. Barbosa AS. Estudo da associação entre as manifestações oftálmicas da pré-eclâmpsia 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; 2004. 117p.

49. 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; 28:507-8.

50. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 202. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jan [acessado em 6 Jul 2019];133(1):e1–25. Available from: www.acog.org

51. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of*

Women's Cardiovascular Health, 2014;4:97–104.

52. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. Front Physiol. 2018; 9: 973.
53. Lorquet S, Pequeux C, Munaut C, Foidart JM. Aetiology and physiopathology of preeclampsia and related forms. Acta Clin Belg. 2008;65(4):237–41.
54. Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy: the United States perspective. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008;20(2):102–6.
55. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol. 2002;99:159-67.
56. Kaya M, Ahishali B. The role of magnesium in edema and blood brain barrier disruption. In: Vink R, Nechifor M, editors. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507252/>
57. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Modificações do organismo materno. In: Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende, Obstetrícia. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. P.101-19.
58. Sesar A, Cavar I, Sesar AP, Sesar I. Transient cortical blindness in posterior reversible encephalopathy syndrome after postpartum eclampsia. Taiwan J Ophthalmol. 2018;8(2):111-4.
59. Barbosa FT, Barbosa LT, J MJ, Cunha RM. Usos do sulfato de magnésio em obstetrícia e em anestesia. Rev. Bras. Anesthesiol. 2010; 60(1): 104-10.
60. Odom MJ, Zuckerman SL, Mocco J. The Role of Magnesium in the Management of Cerebral Vasospasm. Neurol Res Int. 2013;2013:1–8.
61. Hung JH, Ng HT, Pang Yp, et al. Color Doppler ultrasound velocimetry of internal carotid arteries in normal pregnancies. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1998;61:657-66.
62. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. J Ultrasound Med. 1995;14:91-6.
63. Németh J, Kovacs R, Harkanyi Z, Knezy K, Senyi K, Marsovszky I. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. J Clin Ultrasound. 2002;30:332-5.
64. 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; 2004.68p.
65. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. Obstet Gynecol. 2002; 100:931-9.

66. 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;28:385.
67. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn P, Bushnell C. Preeclampsia Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke. *Stroke.* 2018;49:524-30.
68. Oliveira CA. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes com hipertensão arterial. [Tese Doutorado]. Niterói (RJ):Universidade Federal Fluminense; 2012. 73p.
69. Manual de gestação de alto risco. Ministério da Saúde. 2000. Acessado em 05/07/2019. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco_maual_tecnico_4ed.pdf
70. Kohlmann Jr O, Gus M, Ribeiro AB, Vianna D, Coelho EB, Barbosa E, et al. Tratamento medicamentoso. *J Bras Nefrol.* 2010;32:29–43.

ANEXO 1 (CONSENTIMENTO INFORMADO)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Dados de identificação

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DO EFEITO DO SULFATO DE MAGNÉSIO SOBRE A HEMODINÂMICA CEREBRAL NA PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE ATRAVÉS DA DOPPLERVELOCIMETRIA.

Pesquisador Responsável: Renato Augusto Moreira de Sá (orientador); Cristiane Alves de Oliveira (Co-orientadora); Karina Vieira Zamprogno Gaudio (orientanda).

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

Telefones para contato: (21) 98812-7166 (Dra. Karina).

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DO EFEITO DO SULFATO DE MAGNÉSIO SOBRE A HEMODINÂMICA CEREBRAL NA PRÉ-ECLÂMPSIAGRAVE ATRAVÉS DA DOPPLERVELOCIMETRIA”, de responsabilidade da pesquisadora Karina Vieira Zamprogno Gaudio. Essa pesquisa tem como objetivos: descrever os índices dopplervelocimétricos das artérias carótidas, vertebral e da artéria oftálmica em mulheres com PE grave com gestação única, antes e após o uso de MgSO₄. Acredito que através desta pesquisa estarei contribuindo com estudos que possam promover maior conhecimento a respeito do fluxo cerebral na pré-eclâmpsia. O método utilizado será a realização de dopplerfluxometria da artéria oftálmica direita das pacientes recrutadas, podendo ser obtidas cópias gravadas e/ou imagens do exame que será realizado. A pesquisa oferece raros riscos ou danos físicos associados à hipersensibilidade ao gel de ultrassom em pacientes alérgicas ou incomodo do olho direito ocasionado por insonação inadequada (pressão sobre o olho). Durante toda a pesquisa caso apareça dúvidas sobre qualquer assunto relacionado a esta, estarei pronta para esclarecê-las a qualquer momento, ainda que isto possa afetar a sua vontade de continuar participando dele. A sua participação será voluntária, estando livre a qualquer tempo para retirar este consentimento e deixar de participar do estudo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Estando ainda garantida a confidencialidade das informações geradas pelo estudo relacionadas a sua privacidade. As informações geradas no presente estudo poderão ser divulgadas em textos, periódicos ou eventos científicos da área da enfermagem, tão logo a pesquisa se encerre.

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
seu representante legal

Nome e assinatura do responsável ou
por obter o consentimento