

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

CRISTIANE ALVES DE OLIVEIRA

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA
EM GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL

NITERÓI – RJ

2012

CRISTIANE ALVES DE OLIVEIRA

**DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA
EM GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá.

**NITERÓI - RJ
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Cristiane Alves de
Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes com hipertensão arterial / Cristiane Alves de Oliveira. -- Niterói: UFF / Faculdade de Medicina, 2012.
x, 66f. : il. ; 31 cm.
Orientador: Renato Augusto Moreira de Sá.
Tese (Doutorado) – UFF/ Faculdade de Medicina / Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, 2012.
Referências bibliográficas: f. 61-65.
1. Ultra-Sonografia Doppler. 2. Artéria oftálmica. 3. Pré-Eclâmpsia. 4. Hipertensão.- Tese. I. Sá, Renato Augusto Moreira. II. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. III. Título.

CRISTIANE ALVES DE OLIVEIRA

**DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA
EM GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense para qualificação do curso de Doutorado. Área de Concentração: Ciências Médicas

Aprovado em: 12/11/2012.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jocemir Ronaldo Lugon

Prof. Dr. Alair Sarmet Moreira Damas dos Santos

Prof. Dr. Bartolomeu Expedito Câmara França

Prof. Dra. Fernanda Campos da Silva

Prof. Dra. Regina Amelia Lopes Pessoa de Aguiar

SUPLENTE

Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Prof. Dr. Fernando Maia Peixoto Filho

Prof. Dr. Raul Nunes Galvarro Vianna

NITERÓI – RJ

2012

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, José Walter, que sonhou e acreditou
nessa conquista antes mesmo de mim.

À minha mãe, Marli, que faz meu pai estar
presente em todos os meus dias.

Aos meus filhos, Igor e Carol, sempre...
que fazem tudo valer a pena.

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a Deus... Obrigada, Pai, por todos os presentes que recebi e recebo, por tudo que aprendo todos os dias e por tudo que já vivi. Enfim, tudo que sinceramente nunca agradecerei o suficiente!

Então quero agradecer ao Renato, meu orientador. O chamo Renato, sem formalidades, porque o considero amigo. A minha trajetória profissional e a minha persistência nela são resultados da visão e do incentivo dele. Esse trabalho não existiria, assim como eu não seria hoje professora da UFF sem ele. Muito obrigada. Obrigada por me levar adiante, não desistindo de mim nos momentos em que eu mesma pensei em desistir.

Agradeço ao Hermógenes Chaves Netto pelo exemplo, por me escutar com carinho, pela generosidade. Muito obrigada por me estimular a persistir na busca por novos caminhos e conhecimentos.

Aos meus pais, meu alicerce, minha essência. Obrigada por cada detalhe de todos os meus dias vividos até aqui. Por me tornarem quem sou e por me ensinarem a caminhar respeitando a mim mesma e a todos aqueles que comigo convivem.

Aos meus filhos, meu lar. Obrigada... Muito obrigada por recarregarem minhas forças e por me inundarem de amor. Muito obrigada por darem sentido a minha vida e por serem anjos no meu caminho, cuidando com carinho de tudo que trago em meu coração.

À minha família e aos meus amigos. As dificuldades que aparecem no caminho se tornam mais leves e os momentos que valem a pena se tornam mais frequentes e felizes por tê-los ao meu lado.

Todas as conquistas que tenho são conquistas *nossas*, pois são resultados do apoio e da força do amor que recebo de todos que amo... E Deus foi muito generoso comigo quando colocou todos vocês em meu caminho! Muito obrigada!

RESUMO

A identificação das gestações de alto risco permite que estratégias preventivas possam ser assumidas de forma a reduzir a morbidade e a mortalidade materno-fetal. A pré-eclâmpsia (PE) é a principal causa de morte materna no Brasil e no mundo. A análise dos vasos orbitais tem sido proposta e estudada como método de auxílio na avaliação e conduta de gestantes, principalmente daquelas que apresentam hipertensão. O objetivo do presente estudo foi comparar os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica observados em gestações complicadas por PE leve, PE grave e hipertensão arterial crônica (HAC) e correlacionar os resultados encontrados nas gestantes hipertensas com aqueles observados em gestantes normais. Em estudo preliminar foi avaliada a reprodutibilidade interobservador do método. Foi realizada comparação entre o Doppler de artéria oftálmica em 30 gestantes com PE leve, 30 gestantes com PE grave e 30 gestantes com HAC com idade gestacional entre 20 e 40 semanas. O grupo de normotensas foi composto por 289 gestantes. O índice de resistência (IR), o índice de pulsatilidade (IP) e o *peak ratio* (PR) foram determinados no olho direito. Os dados colhidos foram submetidos à análise estatística (S-Plus versão 8,0). Para os três grupos estudados foram calculados média e desvio-padrão para cada índice dopplervelocimétrico avaliado (IR, IP e PR). O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi usado para avaliar se os dados obtidos nas gestantes hipertensas tinham distribuição normal. Foi realizado o teste de análise de variância – ANOVA – para comparação das médias de cada grupo. Como foi rejeitada a hipótese de igualdade entre as médias, foi realizado o método de *Tukey* para determinar quais médias eram diferentes. Por fim, foi realizada análise ROC (*receiver operating characteristic*) de forma a avaliar o desempenho dos índices IR, IP e PR na identificação de pacientes com quadro grave de PE. Foi adotado o nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de IR, IP e PR observados nas gestantes com PE grave e aqueles observados nas gestantes com PE leve, HAC e normotensas. A média e o desvio padrão para IR, IP e PR encontrados nas gestantes com PE leve, PE grave e HAC foram respectivamente $0,73 \pm 0,06$, $1,63 \pm 0,35$ e $0,65 \pm 0,10$; $0,63 \pm 0,09$, $1,13 \pm 0,31$ e $0,89 \pm 0,12$; e $0,73 \pm 0,07$, $1,66 \pm 0,49$ e $0,66 \pm 0,14$. 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 $0,52 \pm 0,10$. Os valores de IR, IP e PR encontrados na análise ROC para identificação de PE grave foram 0,657, 1,318 e 0,784 (sensibilidade e especificidade de 0,633 e 0,919; 0,733 e 0,888; e 0,833 e 0,974, respectivamente). As áreas abaixo das curvas na análise de IR, IP e PR foram 0,787 (95% CI: 0,68-0,89); 0,797 (95% CI: 0,69-0,90) e 0,886 (95% CI: 0,80-0,96), respectivamente. Nas gestantes com PE grave foi observado hiperfluxo cerebral através do Doppler de artéria oftálmica. Através da análise ROC, o PR foi o melhor índice para discriminar as pacientes com PE grave das demais gestantes hipertensas avaliadas (PE leve e HAC).

Palavras chave: Ultra-Sonografia Doppler. Artéria oftálmica. Pré-Eclâmpsia. Hipertensão.

ABSTRACT

The identification of high risk pregnancies allows adoption of preventive strategies to reduce the morbidity and fetal and maternal mortality. Preeclampsia (PE) is the leading cause of maternal death in Brazil and worldwide. The ocular ecodoppler has been proposed and studied as a complementary method in the evaluation and management of pregnant women, especially those with hypertension. The aim of this study was to compare the ophthalmic artery Doppler indices observed in singleton pregnant women complicated by hypertension (mild PE, severe PE or chronic hypertension) and to correlate the indices observed in hypertensive pregnant women with those observed in normal pregnant women. In a preliminary study the interobserver reproducibility of the method was evaluated. Ophthalmic artery Doppler indices of 30 mild and 30 severe preeclamptic women and 30 pregnant women with chronic hypertension at 20 to 40 weeks of gestational age (GA) were compared. The control group consisted of 289 healthy pregnant women. Resistance index (RI), pulsatility index (PI), and peak ratio (PR) were determined for the right eye. All data were submitted to statistical analysis (S-Plus version 8.0). The mean and standard deviation (SD) were calculated for each group. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate if data obtained in hypertensive pregnant women had normal distribution. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare mean values of the Doppler indices between groups. As significant differences were determined by ANOVA analysis, each group was compared by Tukey method. A receiver operating characteristic (ROC) curves was used to determine the predictive power of ophthalmic artery Doppler indexes for identification of severe pre-eclamptic women. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Significant differences were found between the values obtained for RI, PI, and PR in severe PE women compared to those observed in pregnant women with mild PE, CH and control group. The mean and SD for RI, PI and PR in mild PE, severe PE and CH groups were respectively 0.73 ± 0.06 , 1.63 ± 0.35 and 0.65 ± 0.10 ; 0.63 ± 0.09 , 1.13 ± 0.31 and 0.89 ± 0.12 ; and 0.73 ± 0.07 , 1.66 ± 0.49 and 0.66 ± 0.14 . The mean and SD for RI, PI and PR in normotensive pregnant women were 0.75 ± 0.05 , 1.88 ± 0.43 , 0.52 ± 0.10 . The optimal cut-off values for RI, PI and PR for identification of severe pre-eclamptic women as determinate by roc curves were 0.657, 1.318 and 0.784 (sensitivity and specificity were 0.633 and 0.919, 0.733 and 0.888, and 0.833 and 0.974, respectively). The area under the ROC curve for RI was 0.787 (95% CI: 0.68-0.89), for PI was 0.797 (95% CI: 0.69-0.90) and for PR was 0.886 (95% CI: 0.80-0.96). In pregnant women with severe PE was observed central overperfusion by Doppler ophthalmic artery. PR was the best ophthalmic Doppler index at discriminating between severe PE and pregnant women with mild PE or chronic hypertension as determined by ROC curve.

Key words: Ultrasonography, Doppler . Ophthalmic Artery . Pre-Eclampsia . Hypertension.

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA	III
DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
SUMÁRIO	IX
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	10
1.1 OBJETIVOS	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1. FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR NA GESTAÇÃO NORMAL.....	13
2.2. REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUINEO CEREBRAL.....	14
2.3. SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO	15
2.3.1. Pré-eclampsia	17
2.4. FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL NA PRÉ-ECLAMPسيا - SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL (LEPR)	18
2.5. FLUXO SANGUINEO CEREBRAL NA PACIENTE HIPERTENSA CRÔNICA.....	19
2.6. ANATOMIA DOS VASOS OCULARES	19
2.7. ECODOPPLER OCULAR	21
2.7.1. Doppler de artéria oftálmica na gestação normal	23
2.7.2. Doppler de artéria oftálmica na gestante com hipertensão arterial.....	25
3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1. PACIENTES E MATERIAL.....	28
3.1.1. Local do estudo.....	28
3.1.2. Critérios de seleção (amostra)	28
3.1.2.1. Critérios de inclusão	28
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 hipertensas).....	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.....	33
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	37
4.1. RESULTADOS DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR.....	37
4.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DAS GESTANTES HIPERTENSAS.....	41
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÕES	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8. ANEXO 1 (CONSENTIMENTO INFORMADO)	65
9. ANEXO 2 (CONSENTIMENTO INFORMADO)	66

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A redução da mortalidade materna no Brasil é ainda um desafio para os serviços de saúde e a sociedade como um todo ¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera elevada a razão de mortalidade materna (RMM) quando superior a 25/100.000 nascidos vivos e estabeleceu como meta do milênio a redução da mortalidade materna (óbitos relacionados à gravidez, ao parto ou ao puerpério) no mundo, em três quartos, no período entre 1990 a 2015 ²⁻³. No entanto, o progresso na redução da mortalidade materna no Brasil tem sido lento. Em 2005, segundo dados do Ministério da Saúde, a RMM no país foi de 74,7 mortes por 100.000 nascidos vivos, enquanto que em 2008 foi de 68,7/100.000 nascidos vivos ^{2,3}.

A OMS estima que 88 a 98% dos óbitos maternos poderiam ser evitados com cuidados básicos à saúde da mulher ⁴⁻⁷. A identificação e a avaliação das gestações nas quais a vida ou a saúde da mãe e/ou do feto têm maiores chances de serem atingidas por complicações permitem que estratégias preventivas possam ser assumidas pelos serviços de saúde de forma a reduzir a morbidade e a mortalidade materno-fetal ⁸.

A hipertensão arterial é a doença mais comum que acomete a gravidez e uma das principais causas de mortalidade e morbidade perinatal e materna em todo o mundo ^{5-7,9,10}. No Brasil, a hipertensão gestacional foi a principal causa de morte materna em 2010, sendo responsável por 13,8 óbitos/100.000 nascidos vivos. Hemorragia (7,9/100.000 nascidos vivos), infecção pós-parto (4,4/100.000 nascidos vivos), doenças circulatórias (4,2/100.000 nascidos vivos) e aborto (3/100.000 nascidos vivos) completaram o grupo de principais causas de óbito materno no nosso país nesse ano ¹¹.

Dentre as síndromes hipertensivas que acometem a gestação, a pré-eclampsia (PE) é a maior causa de mortalidade materna (15-20% em países desenvolvidos), morbidade materna a curto e longo prazos, óbito perinatal, prematuridade e restrição do crescimento fetal intrauterino. A incidência de PE na literatura varia entre 5 a 10% das gestações únicas e a complicação mais grave da PE é a eclampsia (E) ^{9,10,12,13}. As complicações agudas cerebrais na PE, tais

como eclampsia, hemorragia intracraniana e edema cerebral, são responsáveis por pelo menos 75% de óbitos maternos nas pacientes com PE ¹⁴.

Apesar dos avanços nos cuidados perinatais, a frequência de PE não mudou ¹². Embora muitos estudos estejam voltados para avaliação da predição da PE, a presença de maiores taxas de óbito materno nas mulheres que apresentam PE grave talvez demonstre que a identificação desses casos deveria ser o principal objetivo a ser estudado de forma a permitir a prevenção de complicações graves na gestação ^{12,15}.

As modificações hemodinâmicas do sistema nervoso central (SNC) na PE constituem questão controversa ¹³. Duas hipóteses opostas são comumente citadas. A teoria mais aceita atualmente sugere que a hipertensão grave no endotélio lesado ultrapassa os limites da autorregulação cerebral do fluxo sanguíneo, levando à vasodilatação forçada, com aumento da pressão hidrostática, hiperperfusão, e conseqüente edema cerebral. Este fenômeno tem recebido muita atenção nos últimos anos e é descrito como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR). A teoria anteriormente defendida sugere que em resposta à hipertensão grave haveria uma regulação cerebral excessiva ao vasoespasmo, com diminuição do fluxo cerebral causando edema citotóxico, isquemia e infarto tecidual ¹⁴⁻¹⁸.

A avaliação da circulação cerebral é um desafio. Técnicas não invasivas, especialmente o Doppler transcraniano, estão se tornando mais amplamente utilizadas em grande variedade de situações clínicas ¹⁷. O Doppler de artéria oftálmica é um exame não invasivo utilizado para estudar o fluxo vascular no território cerebral ^{9,10,13,16}.

A análise dopplervelocimétrica da circulação orbital tem sido estudada nos últimos 20 anos e a sua importância em doenças oftalmológicas foi demonstrada por diversos autores ^{9,10,19,20}. Hata e cols. ²¹, 1992, foram os primeiros a usarem 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 ^{9,10,13,22-33}. Os padrões de normalidade para os índices dopplervelocimétricos foram descritos para os vasos orbitais ^{9,10,30,32-34}. No entanto, um consenso sobre os valores de referência dos parâmetros de fluxo para o Doppler ocular na gestação complicada pela hipertensão ainda não foi

estabelecido. Uma vez que permite a avaliação do fluxo sanguíneo no território cerebral, o Doppler de artéria oftálmica pode constituir um importante método para avaliação de gestantes com hipertensão na gravidez, auxiliando na identificação daquelas pacientes sob maior risco durante o pré-natal.

1.1 OBJETIVOS

1. Comparar 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)[‡] em gestações com idade gestacional maior que 20 semanas complicadas por PE leve, PE grave e hipertensão arterial crônica (HAC).
2. Correlacionar os resultados do Doppler de artéria oftálmica encontrados nas gestantes hipertensas com aqueles observados em gestantes normais.

^{*}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. FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR NA GESTAÇÃO NORMAL

A gestação modifica e interfere no organismo materno, alterando a bioquímica e a anatomia de todos os seus aparelhos e sistemas. A quase totalidade destas alterações decorre da reação à presença do concepto e seus tecidos (aloenxerto), das alterações hormonais presentes na gestação ou da ação mecânica exercida pelo útero grávido. O sistema cardiovascular da grávida se caracteriza por síndrome hipercinética. Há repercussões sobre o débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) maternos. A maior parte destas modificações já pode ser observada a partir do primeiro trimestre da gestação^{35,36}.

Durante a gravidez, há diminuição da resistência vascular periférica (RVP) com aumento progressivo da FC, DC e do volume plasmático de forma a manter a perfusão placentária. A RVP diminui provavelmente pela ação de óxido nítrico, fator vasoativo, relaxante, elaborado pelo endotélio vascular, que se encontra aumentado na gestante. A RVP diminui mais acentuadamente no início da gestação do que no termo, provavelmente em consequência à formação da circulação uteroplacentária e da ação da progesterona, prostaglandinas e estrogênios sobre a parede dos vasos. Nota-se ainda alguma refratariedade vascular à ação vasoconstritora da angiotensina II^{35,36}.

O acréscimo do volume sanguíneo da grávida ocorre principalmente pelo aumento do volume plasmático e, secundariamente, pelo aumento do volume eritrocitário. Apesar do acréscimo acentuado do volume sanguíneo e do DC, grande parte das gestantes apresenta redução da PA no segundo trimestre da gestação, em especial do seu componente diastólico, pela maior redução da RVP. Próximo ao termo da gestação, a PA arterial materna tende a retornar aos seus valores iniciais^{35,36}.

2.2. REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUINEO CEREBRAL

O fluxo cerebral normal é de 50 ml/ 100g de tecido/ minuto, sendo regulado por atividade neuronal local (aumento de fluxo para as áreas de maior atividade), por fatores metabólicos e por outros dois mecanismos que também atuam na regulação do fluxo cerebral: autorregulação e sistema simpático. A autorregulação do fluxo cerebral é o processo através do qual o fluxo cerebral se mantém constante frente às alterações na pressão de perfusão cerebral, protegendo o cérebro de distúrbios hemodinâmicos agudos. Através da autorregulação o fluxo cerebral é mantido estável, mesmo frente a uma grande variação da pressão arterial média (PAM)[§] sistêmica (PAM entre 60 e 140 mmHg), causando vasodilatação quando a PAM encontra-se 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) ^{14,36}.

O processo de autorregulação depende da integridade do endotélio. O endotélio cerebrovascular possui, além da função de modulação do tônus/diâmetro vascular, a função de funcionar como barreira hemato-encefálica ¹⁴.

O sistema simpático atua quando há aumento abrupto da pressão arterial, como no caso de exercício físico extenuante, 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 ¹⁴.

A área irrigada pela circulação posterior no cérebro é um local mais susceptível a ocorrência de acidentes vasculares por ser mais vulnerável à ruptura da barreira hemato-encefálica e a falhas no mecanismo de

[§] Pressão Arterial Média (PAM) – corresponde a pressão média durante todo o ciclo cardíaco.
 $PAM = 2 \times PA \text{ diastólica} + PA \text{ sistólica} / 3$.

autorregulação, devido à menor inervação simpática e menor resposta neurogênica adequada nesta região ¹⁴.

2.3. SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO

A hipertensão é a complicação clínica mais comum da gestação, acometendo 10 a 22% das gestações. Dentre as síndromes hipertensivas que acometem a gestação, a pré-eclampsia é a maior causa de mortalidade materna, morbidade materna a curto e longo prazos, óbito perinatal, prematuridade e restrição do crescimento fetal intrauterino ^{12,38,39}.

No Brasil, a hipertensão induzida pela gestação foi a principal causa de óbitos maternos em 2010, sendo responsável por 13,8 óbitos maternos/100.000 nascidos vivos neste ano (em torno de 20% do total de óbitos maternos) ¹¹.

O diagnóstico diferencial das síndromes hipertensivas que acometem a gestação inclui: pré-eclampsia (PE) e hipertensão gestacional (HG) (hipertensão gerada pela gestação com e sem proteinúria, respectivamente), hipertensão arterial crônica (HAC) (hipertensão prévia à gestação e/ou diagnosticada em idade gestacional inferior a 20 semanas), e PE sobreposta (pacientes com HAC que desenvolvem PE). O diagnóstico de eclampsia (E) refere-se à presença de convulsão associada à PE. Essas síndromes diferem quanto à prevalência, gravidade e efeitos sobre o feto, demandando condutas distintas ^{9-12,38,39}.

A prevalência de PE apresenta amplas variações na literatura e é normalmente relatada como 5 a 10% em gestações únicas, 14% em gestações gemelares, podendo chegar a 40% em pacientes com PE prévia. A prevalência de hipertensão gestacional em pacientes nulíparas é 6 a 17%, sendo 2 a 4% em pacientes multíparas. Em 20-50% das pacientes com hipertensão gestacional há progressão para PE. A taxa de PE sobreposta em pacientes hipertensas crônicas é 15 a 25%. A HAC é uma doença que complica 1 a 5 % das gestações. ^{9-12,15}.

Dentre as complicações maternas que podem ocorrer em gestantes com PE grave podemos citar: descolamento prematuro de placenta (1-4%), coagulopatia disseminada/ síndrome HELLP (10-20%), edema pulmonar (2-5%),

insuficiência renal aguda (1-5%), eclampsia (1%) e falência ou hemorragia hepática (1%). Dentre as complicações fetais, destacam-se: parto pré-termo (15-67%), crescimento intrauterino restrito (10-25%), dano neurológico/hipoxia (1%) e óbito perinatal (1-2%)¹³.

Nas pacientes com HAC, a complicação materna mais comum é o desenvolvimento de PE sobreposta, ocorrendo também maiores taxas de descolamento prematuro de placenta, parto cesáreo e mortalidade materna. As complicações fetais mais comuns são: fetos pequenos para a idade gestacional e parto prematuro. Os prognósticos materno e fetal associados à HAC estão relacionados à gravidade da doença, tempo de duração e acometimento de órgãos-alvo da gestante^{9,10,38,40}.

Apesar dos recursos laboratoriais e história clínica da paciente, o diagnóstico diferencial entre hipertensão induzida pela gestação e HAC é muitas vezes difícil. Embora a HAC seja definida como a hipertensão prévia à gestação e/ou diagnosticada em idade gestacional inferior a 20 semanas, muitas gestantes desconhecem seus níveis pressóricos prévios à gestação e, como os níveis tensionais de muitas gestantes hipertensas crônicas retornam aos valores normais na primeira metade da gestação, devido à diminuição da PA que ocorre nesta fase da gravidez, o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre essas duas síndromes hipertensivas pela história clínica e pela aferição da PA das gestantes é, muitas vezes, difícil³⁸.

A conduta terapêutica definitiva na PE é a interrupção da gestação. O tratamento clínico durante a gestação visa permitir que a interrupção da gestação ocorra em boas condições clínicas maternas e fetais³⁹. Já a conduta na paciente com HAC dependerá da gravidade, tempo de duração da mesma, da presença ou não de lesão de órgãos-alvo na gestante e das complicações materno-fetais diagnosticadas durante a gestação. Pacientes com HAC leve normalmente têm evolução normal na gestação e parto transvaginal a termo sem complicações. O estabelecimento do diagnóstico diferencial entre essas síndromes e a identificação dos casos graves de PE são determinantes para a conduta das síndromes hipertensivas na gestação^{38,40}.

2.3.1. Pré-eclampsia

A PE é uma doença multissistêmica. Apesar de extensamente estudada, sua etiologia e muitos eventos da sua fisiopatologia permanecem desconhecidos. Admite-se hoje etiologia imunogenética para esta síndrome, que se suporta em tríade fisiopatológica comprovada: vasoespasmo generalizado, lesão endotelial e adaptação trofoblástica inadequada. Nas pacientes com PE há resposta vascular anormal à placentação, associada ao aumento da resistência vascular periférica (RVP), aumento da agregação plaquetária, ativação do sistema complemento e disfunção celular endotelial. 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, como fator associado à fisiopatologia da PE ^{39,41}.

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 ^{12,39}. A piora do prognóstico materno-fetal está diretamente relacionada à gravidade da hipertensão ¹².

Atualmente, até cerca de 20% da mortalidade materna no mundo são atribuídos aos distúrbios hipertensivos induzidos pela gestação ^{12,14,42}. As complicações agudas cerebrais na PE, tais como eclampsia, hemorragia intracraniana e edema cerebral, são responsáveis por pelo menos 75% do total de óbitos por PE ¹⁴. A eclampsia (E) é a complicação mais grave da PE ⁹⁻¹². A etiologia das convulsões eclâmpicas não é clara. No entanto, a teoria mais aceita atualmente sugere que a hipertensão grave excede os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando a hiperfluxo e edema cerebral ^{14-17,42-44}.

2.4. FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL NA PRÉ-ECLAMPSIA - SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL (LEPR)

A PE possivelmente associa-se a aumento da pressão de perfusão cerebral secundária a vasoconstrição periférica. A maioria das mulheres com PE, independente 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 vaso ¹⁴.

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 ^{14,16,42-44}.

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, frequentemente associados com crises convulsivas e coma, produzido por edema vasogênico localizado principalmente na substância branca subcortical dos lobos parieto-occipitais ^{14,16-18}. 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 a fisiopatologia da LEPR 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 ^{16,17,42-44}. 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 de fluxo cerebral^{43,44}.

2.5. FLUXO SANGUINEO CEREBRAL NA PACIENTE HIPERTENSA CRÔNICA

A hipertensão essencial não tratada ocasiona crise hipertensiva em 1 a 2% dos casos. O fluxo sanguíneo cerebral, mantido constante principalmente à custa do mecanismo de autorregulação cerebral, se mantém operativo até níveis de PA diastólica entre 60 e 120 mmHg. A encefalopatia hipertensiva é usualmente observada em pacientes hipertensas crônicas com PA sistólica acima de 250 mmHg ou PA diastólica acima de 150 mmHg, quando o mecanismo de autorregulação das arteríolas cerebrais é perdido. Pacientes com hipertensão crônica parecem desenvolver encefalopatia hipertensiva com níveis pressóricos mais altos que pacientes com crise hipertensiva aguda, provavelmente por apresentarem perda mais tardia do mecanismo de autorregulação cerebral pela presença de hipertrofia da vasculatura cerebral. Há duas teorias que tentam explicar os fenômenos neurológicos observados nas pacientes com hipertensão arterial severa (PAM de 130-150 mmHg) que diferem quanto à resposta adaptativa da circulação cerebral frente ao aumento da PA, da mesma forma que discutido na fisiopatologia da lesão cerebral na PE grave. A primeira alicerçada no hiperfluxo secundário a perda da capacidade de vasoconstrição (autorregulação do fluxo), levada até o limite, com conseqüente vasodilatação, dano de pequenos vasos, edema cerebral e aumento da pressão intracraniana (*breakthrough theory*). E a segunda, baseada em resposta vasoconstritora exagerada das arteríolas cerebrais resultando em isquemia (*overregulatory theory*)³⁷.

2.6. ANATOMIA DOS VASOS OCULARES

A vascularização ocular se faz principalmente pelas artérias ciliares e central da retina, as quais são ramos da artéria oftálmica. A artéria oftálmica, na maioria dos casos, é ramo da artéria carótida interna, a qual é responsável por grande parte da irrigação cerebral e cujo fluxo destina-se em quase sua totalidade

à irrigação do tecido cerebral de baixa resistência. Raramente, a artéria oftálmica poderá originar-se da artéria meníngea ou da artéria comunicante anterior^{9,10,19,20,24-26,45,46}

A artéria oftálmica penetra a órbita pelo canal óptico, se dispondo ífero-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 supra-trocLEAR 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 intra-neural até se dividir nos ramos superior e inferior que emergem no plano da retina divididos em arcadas temporais e nasais (Fig. 1). 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^{9,10,19,20,24-26,45,46}

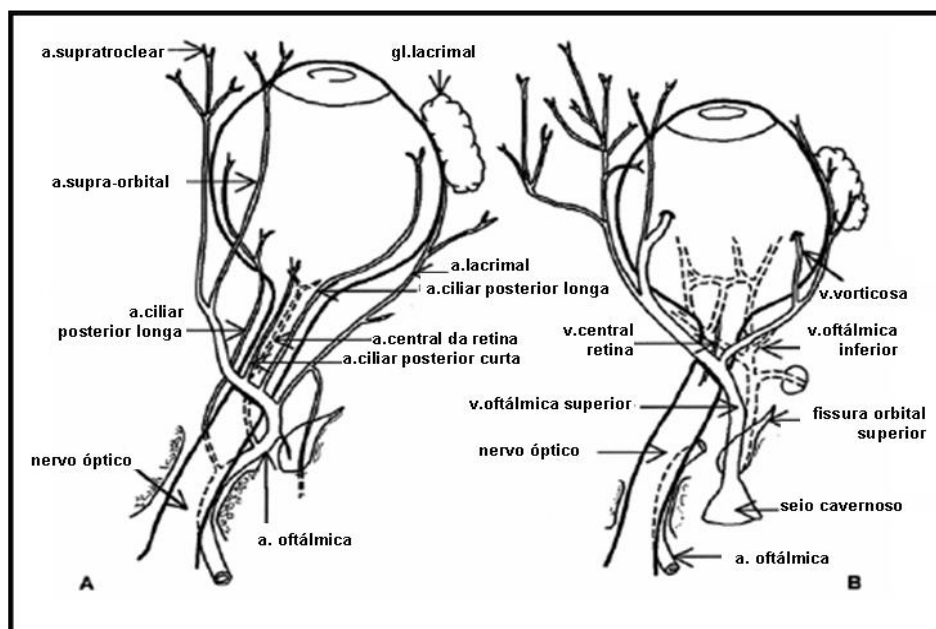


FIGURA 1: Representação esquemática das artérias (A) e veias (B) orbitais – olho direito/vista posterior (reproduzido de Diniz e cols.²⁶, 2004 – adaptada de Erickson e cols.¹⁹, 1989).

2.7. ECODOPPLER OCULAR

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. A codificação em cores permite distinguir a direção do fluxo em relação ao transdutor, aparecendo em vermelho o fluxo que se aproxima do transdutor (fluxo arterial no ecodoppler ocular) e em azul o fluxo que se afasta do transdutor (fluxo venoso no ecodoppler ocular) ^{9,10,45,46}.

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) ^{45,46}.

O ângulo de incidência do ultrassom em relação ao eixo vascular ideal é o zero ($\cos 0^\circ = 1$). Ângulos maiores que zero produzem velocidades progressivamente menores. Ângulos de incidência entre 20° e 60° permitem afirmar que a velocidade de fluxo mensurada encontra-se dentro de 10% do valor verdadeiro/real. Ângulos de incidência menores que 20° permitem obtenção de registros confiáveis ao ecodoppler ocular. A determinação das velocidades de fluxo em função do tempo permite que se obtenha a curva espectral, a qual tem

morfologia diferente dependendo do vaso estudado. 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, incisuras proto e mesodiastólicas (= 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 (Fig. 2) ^{9,10,19,25}.



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 ⁹, 2009).

A dopplervelocimetria colorida da circulação orbital é motivo de estudo desde a década de 80, quando foram descritos os padrões de normalidade dos vasos arteriais e venosos orbitais. Erickson e cols.¹⁹, 1989, estão entre os

primeiros pesquisadores a descreverem e realizarem estudos dopplervelocimétricos dos vasos orbitais. Dadas as similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais entre os vasos intracranianos de pequeno calibre e as artérias orbitais, a análise dopplervelocimétrica dos vasos orbitais começou a ser utilizada para inferir sobre a circulação intracraniana na gestação^{9,10,47}.

Trabalhos atuais vêm destacando a utilização do Doppler de artérias oftálmicas como instrumento para diagnóstico diferencial entre hipertensão arterial crônica (HAC) e PE, e para diferenciação de casos leves e graves de PE^{22-24,29,30,33,46,48}.

Há ainda muito para ser estudado em relação à circulação intracraniana durante a gestação. 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 exame rápido, de fácil realização e baixo custo¹⁰.

2.7.1. Doppler de artéria oftálmica na gestação normal

Hata e cols.²¹, 1992, foram os primeiros a usarem 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^{9,10,13,22-33}. Na avaliação de gestantes normais, os quatro trabalhos com maiores números de gestantes normotensas, Oliveira¹⁰, 2008 (289 gestantes), Carneiro e cols.³⁴, 2008 (276 gestantes), Ohno e cols.³³, 1999 (118 gestantes) e Mackenzie e cols.³⁰, 1995 (126 gestantes), não mostraram resultados semelhantes com relação à mudança dos índices dopplervelocimétricos avaliados em função da idade gestacional (IG) (QUADRO 1).

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.

Mackenzie e cols.³⁰, 1995, avaliaram a Razão sístole/diástole (S/D), IR e IP da artéria oftálmica em 126 gestantes normotensas e observaram correlação

inversa significativa entre S/D e IR com a IG, enquanto os valores de IP permaneceram inalterados nos segundo e terceiro trimestres de gestação.

Ohno e cols.³³, 1999, avaliaram 118 gestantes normotensas entre 20 e 41 semanas de gestação e observaram correlação inversa do IP e a IG. Os valores médios de IP encontrados foram de $1,14 \pm 0,21$.

Carneiro e cols.³⁴, 2008, avaliaram IR, IP, pico de velocidade sistólica, pico de velocidade diastólica, velocidade diastólica final e PR da artéria oftálmica em 276 gestantes normotensas entre 20 e 39 semanas de gestação e não observaram correlação significativa entre esses índices e a IG.

Em 2008^{9,10}, nós avaliamos o Doppler de artérias oftálmicas em 289 gestantes normotensas. Foram estudados IR, IP e o PR, este último índice exclusivo da artéria oftálmica. Foi observada correlação estatisticamente significativa dos índices IR e IP com a IG entre 20 e 40 semanas de gestação (pequena diminuição, embora significativa, dos dois índices com o aumento da IG). A média e o desvio padrão dos valores de IR e IP observados no olho direito foram $0,75 \pm 0,05$ e $1,88 \pm 0,39$. O PR se mostrou uma constante, não tendo sido observada alteração do mesmo com o aumento da IG. As médias de PR para os olhos direito e esquerdo nas gestantes avaliadas foram $0,529 \pm 0,099$ e $0,555 \pm 0,095$, respectivamente.

2.7.2. Doppler de artéria oftálmica na gestante com hipertensão arterial

Comportamento distinto dos parâmetros dopplervelocimétricos da artéria oftálmica tem sido descritos nas gestantes com PE e E, sugerindo 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 descrita em vários trabalhos^{13,21,23,28,33,46,47}. Na comparação entre gestantes hipertensas crônicas e com PE, foi observado aumento do IR e hipoperfusão na avaliação dopplervelocimétrica da artéria oftálmica nas gestantes com HAC em relação àquelas com PE por alguns autores^{28,48} (QUADRO 2).

QUADRO 2 - Doppler de artéria oftálmica em gestantes hipertensas. Valores dos índices dopplervelocimétricos (média e desvio-padrão).

	n	IG*	Normais			PE (não classificada)			PE leve			PE grave			HAC		
			IR	IP	PR	IR	IP	PR	IR	IP	PR	IR	IP	PR	IR	IP	PR
Diniz e cols., ¹³ 2008	Normais – n= 51 PE leve – n= 20 PE grave – n=20	20 a 39	0,78 ±0,05	1,89 ±0,38	0,49 ±0,09	-	-	-	0,64± 0,07†	1,16± 0,25†	0,81± 0,09†	0,64± 0,13†	1,00± 0,29†	0,84± 0,08†,‡	-	-	-
Diniz e cols., ⁴⁸ 2006	PE – n= 44 HAC – n= 30	3º tri	-	-	-	0,63 ±0,17**	1,12 ±0,28**	0,82 ±0,09**	-	-	-	-	-	-	0,74± 0,06	1,68± 0,41	0,64± 0,13
Barbosa 2004 ⁴⁶	Normais – n=36 PE grave – n=56	> 29	0,70 ±0,04	1,23 ±0,19	-	-	-	-	-	-	-	0,56± 0,05†	0,80± 0,11†	-	-	-	
Ayaz e cols., ⁴⁷ 2003	Normais – n=30 PE leve – n= 30	> 32	0,78 ±0,03	1,78 ±0,20	-	-	-	-	0,57± 0,04**	0,91± 0,10**	-	-	-	-	-	-	
Nakatsuka e cols., ³¹ 2002	Normais – n=10 PE grave – n=10	> 27	0,83 ±0,05	2,33 ±0,34	0,43 ±0,08	-	-	-	-	-	-	0,74± 0,06†	1,67± 0,47†	0,83± 0,09†	-	-	-
Takata e cols., ³² 2002	Normais – n=32 PE leve – n= 25 PE grave – n=27	32,2 ± 3,9	0,82 ±0,06	2,11 ±0,39	0,47 ±0,07	-	-	-	0,77± 0,06†	1,66± 0,25†	0,77± 0,06†	0,70± 0,12†,‡	1,61± 0,40†,‡	0,81± 0,12†,‡	-	-	-
Ohno e cols., ³³ 1999	Normais – n=118 PE leve – n= 20 PE grave – n=11	20 a 41	-	1,14 ±0,21	-	-	-	-	0,97± 0,20†	-	-	-	0,71± 0,17†,‡	-	-	-	
Hata e cols., ²⁸ 1997	Normais – n=29 PE leve – n= 9 PE grave – n=6 HAC – n=9	7 a 40	-	2,92 ±0,59	-	-	-	-	1,47± 0,30†	-	-	-	1,17± 0,08†, ‡,***	-	-	1,69 ±0,49†	
Hata e cols., ²⁹ 1995	Normais – n=20 PE leve – n= 7	> 32	-	2,75 ±0,66	-	-	-	-	1,58± 0,47†	-	-	-	-	-	-	-	
Hata e cols., ²¹ 1992	Normais – n=17 PE – n= 2	16 a 40	-	2,80 ±0,84	-	-	-	-	2,17 ±0,02†	-	-	-	-	-	-	-	

*, semana(s) de gestação;

† P < 0,05 (comparação com grupo controle); ‡ P < 0,05 (comparação com PE leve); ** P < 0,05 (comparação com HAC).

n, número de gestantes em cada grupo estudado; IG, idade gestacional; PE, pré-eclampsia; HAC, hipertensão arterial crônica; IR, índice de resistência; IP, índice de pulsatilidade; PR, *peak ratio*.

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 e cols.³¹, 2002, 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 mesodiástole, quantificando melhor as mudanças de fluxo específicas de um vaso com onda dicrótica²⁵. Nas pacientes com PE, a onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica apresenta uma maior elevação do pico de velocidade diastólica após a primeira incisura (protodiastólica), representando sinais de hiperperfusão local (menor impedância ao fluxo). Quanto maior o pico de velocidade após a primeira incisura (protodiastólica), maior será o PR (tendendo a 1). O mecanismo de elevação desse índice na PE ainda não está claro^{13,23,31,32}.

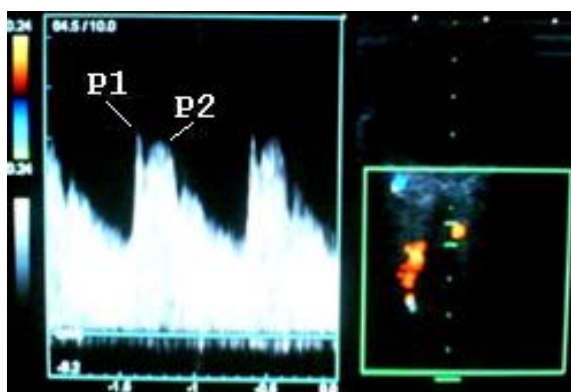


FIGURA 3: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica em gestantes com PE grave. P1: Pico de velocidade sistólica, P2: pico de velocidade diastólica após a incisura protodiastólica.

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

3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

3.1. PACIENTES E MATERIAL

3.1.1. Local do estudo

O presente estudo foi conduzido no setor de Medicina Fetal da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – ME/UFRJ, no setor de Medicina Fetal da Clínica Perinatal Laranjeiras e no setor de Medicina Fetal do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – HUAP/UFF, no período de dezembro de 2009 a agosto de 2011.

3.1.2. Critérios de seleção (amostra)

3.1.2.1. Critérios de inclusão

Pacientes com gestação única, ausência de trabalho de parto, com diagnóstico de:

- Pré-eclampsia leve ⁴⁹: definida como pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg diagnosticada após 20 semanas de gestação associada à proteinúria acima de 300mg/24 horas ou 1+ em amostra aleatória de urina, sem sinais e sintomas gravidade associados.
- Pré-eclampsia grave ¹⁵: definida como PE com início antes de 34 semanas de gestação associada à proteinúria maciça ($\geq 3-5$ g/24 horas) ou associada a uma ou mais condições adversas listadas a seguir:
 - Hipertensão grave: PA sistólica ≥ 160 mmHg e diastólica ≥ 110 mmHg confirmada após 15 minutos de repouso.
 - Sinais maternos de disfunção de órgãos alvo: eclampsia, hipertensão grave, edema pulmonar ou suspeita de descolamento de placenta.
 - Sintomas maternos: cefaleia persistente ou atípica, distúrbios visuais. Dor abdominal persistente em quadrante superior direito

ou quadrantes superiores, náuseas grave ou vômitos, dor torácica ou dispneia.

- Alteração laboratorial materna (de acordo com critério laboratorial local): aumento de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH) e paquetometria $< 100.000 \text{ mm}^3$.
 - Presença de comprometimento fetal – oligodramnia, crescimento intrauterino restrito (CIUR), centralização fetal / alteração grave do Doppler de artéria umbilical (diástole zero ou reversa) ou óbito fetal.
-
- Hipertensão arterial crônica ¹⁵: definida como pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg diagnosticada antes da gestação ou antes de 20 semanas de gestação.

3.1.2.2. Critérios de exclusão

- Tabagismo.
- Comorbidades associadas.
- Creatinina sérica $> 1 \text{ mg/dl}$.

3.1.3. Tipo de população

As pacientes que se enquadraram nos critérios de seleção do estudo, atendidas no setor de Medicina Fetal da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – ME/UFRJ, no setor de Medicina Fetal da Clínica Perinatal Laranjeiras e no setor de Medicina Fetal do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – HUAP/UFF foram convidadas a participar do mesmo.

3.1.4. Tamanho da amostra

Para o cálculo estatístico, foi estabelecido o número de 30 pacientes para cada grupo estudado (HAC, PE leve e PE grave), totalizando 90 pacientes.

O grupo de gestantes normais foi composto por gestantes normotensas avaliadas previamente no estudo “Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes – curva de normalidade” (n = 289) ¹⁰.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Estudo preliminar (validação do método)

Foi realizado estudo observacional e transversal para avaliação da reprodutibilidade interobservador do método. Foram incluídas no estudo 30 mulheres normais, sem história de doença cardiovascular, respiratória, neurológica ou oftálmica, e sem uso de medicamentos sistêmicos. O estudo foi conduzido no setor de medicina fetal da Clínica Perinatal Laranjeiras do Rio de Janeiro e as funcionárias da clínica que se enquadraram nos critérios de seleção e se voluntariaram para participar do estudo foram convidadas a participar do mesmo. Foi obtido o consentimento livre e esclarecido de todas as participantes avaliadas (Anexo 2). 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 11/12/2009 (protocolo de pesquisa nº 27/2009).

Todos os exames foram realizados por dois examinadores independentes (pesquisadora e um segundo examinador experiente na análise do Doppler de artéria oftálmica), cegos um do outro, em uma única seção para cada mulher examinada, utilizando aparelho Medison Accuvix XQ (Samsung Medison®, Coréia do Sul). Foi utilizada a mesma técnica de ecodoppler ocular descrita para avaliação das pacientes hipertensas.

3.2.2. Estudo principal (avaliação de gestantes hipertensas)

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 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, tendo sido aprovado em 11/12/2009 (protocolo de pesquisa nº 27/2009).

3.2.2.4. Variáveis do estudo

3.2.2.4.1. Ecodoppler ocular

Todos os exames foram realizados em aparelho Nemio (TOSHIBA®, Japão) e Sonoace X8 (Samsung Medison®, Coréia do Sul) (equipamentos de alta resolução) com Doppler pulsátil e colorido e transdutor linear de 7,5 MHz, com filtro de baixa frequência (50 Hz) pela pesquisadora.

As gestantes foram posicionadas em decúbito dorsal, sendo 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^{9,10} (Fig.4).

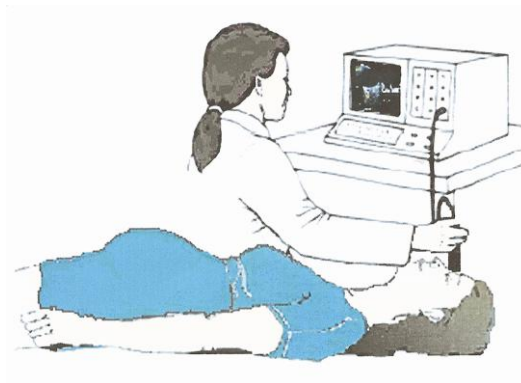


FIGURA 4: Esquema da execução do Doppler de artéria oftálmica (reproduzida de Oliveira¹⁰, 2008).

A artéria oftálmica foi identificada em todo o seu trajeto. 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 seja menor que 20 graus. As medições foram realizadas em uma única onda de velocidade de fluxo após obtenção de seis ondas consecutivas com forma e tamanhos semelhantes^{9,10,19,20,24,28,30,34}.

Foi realizada uma medida no olho direito de cada gestante avaliada¹⁰.

O tempo médio utilizado para análise espectral foi de aproximadamente 5 minutos.

3.2.2.4.2. Definição das variáveis dopplervelocimétricas estudadas

Foram medidos os seguintes parâmetros durante a análise dopplervelocimétrica: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR).

As medidas de velocidade sistólica máxima (VS), velocidade diastólica final (VD) e velocidade média (VM) permitem a determinação de IR e IP (Fig. 5).

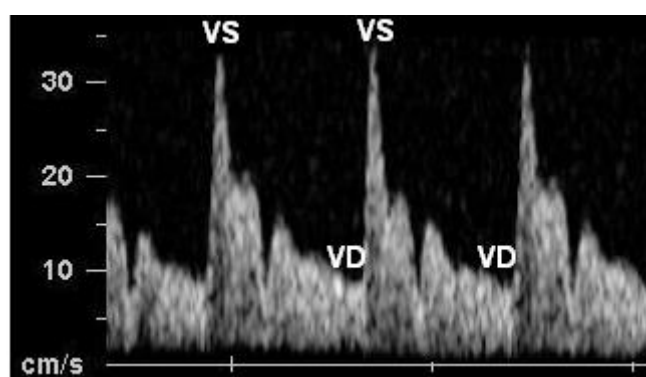


FIGURA 5: Sonograma da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica. VS: velocidade sistólica máxima, VD: velocidade diastólica final.

Os índices mensurados podem ser definidos como ⁴⁸:

- Índice de resistência (IR): calculado a partir dos picos de velocidades da onda de fluxo, pela equação: $IR = VS - VD / VS$.
- Índice de pulsatilidade (IP): calculado 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). É calculado pela equação: $IP = VS - VD / VM$ (velocidade média).

- *Peak ratio* (PR) ou razão entre os picos de velocidades (RPV): definido como a razão entre o segundo pico de velocidade (P2) (pico de velocidade mesodiastólico) e o pico de velocidade sistólica inicial (P1) (Fig. 6). Determinado pela fórmula: $PR = P2/P1$.

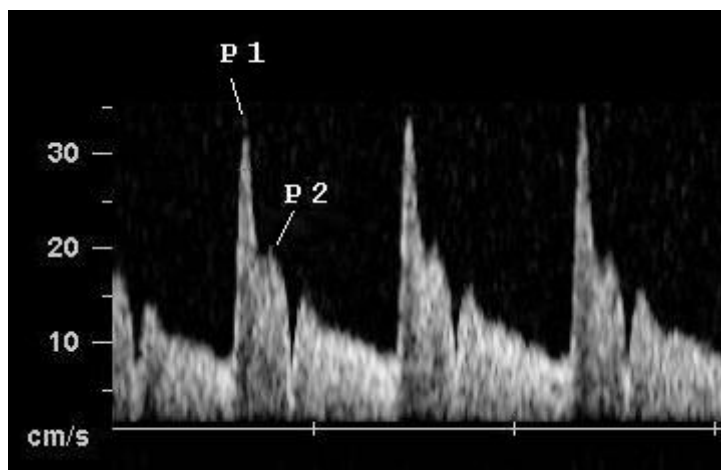


FIGURA 6: Sonograma da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica. *Peak ratio*: razão entre o segundo pico de velocidade (P2) e a velocidade sistólica (P1).

3.2.2.4.3. Pressão arterial

A pressão arterial da gestante foi aferida após repouso mínimo de 10 minutos, com a gestante sentada e antebraço direito posicionado horizontalmente ao nível do coração, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Essa aferição foi realizada antes da realização do Doppler da artéria oftálmica. 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. Naquelas

pacientes que não apresentavam o ruído V de *Korotkoff*, foi utilizado o ruído IV para aferição da pressão arterial diastólica ^{15,36,38,49,51}.

3.2.2.4.4. Idade gestacional

A idade gestacional (IG) foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM), confirmada por ultrassonografia. 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).

Inicialmente foi feita uma comparação interobservador. Foi calculada média e desvio-padrão para os índices obtidos por cada observador. O Teste t pareado foi utilizado para comparação entre as amostras pareadas dos dois observadores. O Coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para avaliação da correlação entre as amostras e o método gráfico de *Bland* e *Altman* para a avaliação da concordância entre as mesmas. No gráfico de *Bland* e *Altman*, o ponto zero equivale a não haver diferença entre as medidas e quando a maior parte das medidas se encontra entre as duas faixas equivalentes ao intervalo de referência (95%), pode-se dizer que há concordância entre as medidas.

Na análise das pacientes hipertensas, foi usado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a distribuição dos dados colhidos. Para o grupo de gestantes normais, foi considerado o "teorema do limite central" que afirma que quando está sendo testada a média em uma amostra suficientemente grande, não importa qual é a distribuição original dos dados, pois a média da amostra tem uma distribuição normal ^{52,53}.

Para todos os grupos estudados (pré-eclampsia leve – PE leve, pré-eclampsia grave – PE grave e hipertensão arterial crônica – HAC) foi calculada média e desvio-padrão para cada índice dopplervelocimétrico da artéria oftálmica avaliado (índice de resistência - IR, índice de pulsatilidade - IP e *Peak ratio* – PR). Foi calculada média e desvio-padrão para os índices observados nos olhos direitos do grupo de gestantes normais ¹⁰.

Foi realizado o teste de análise de variância – ANOVA – para comparar as médias de cada grupo. Como foi rejeitada a hipótese de igualdade entre as médias, foi realizado o método de *Tukey*, com a construção de intervalos de confiança de 95%, para determinar quais médias eram diferentes.

Por fim, foi utilizada análise ROC (*receiver operating characteristic*) para determinar o desempenho dos índices IP, IR e PR na discriminação de pacientes com PE grave, sendo feita comparação entre as pacientes com PE grave e as demais gestantes hipertensas (PE leve e HAC).

Foi adotado o nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR

Na análise interobservador, 30 gestantes foram avaliadas, sendo as medidas dos índices dopplervelocimétricos feitas por dois examinadores. Foi calculada média e desvio-padrão para os índices dopplervelocimétricos obtidos por cada observador (TABELA 1).

TABELA 1. Média e desvio-padrão obtidos para os índices dopplervelocimétricos IR (índice de resistência), IP (índice de pulsatilidade) e PR (*peak ratio*) pelos observadores 1 e 2 (n = 30).

	IR	IP	PR
Observador 1	0,742 ± 0,059	1,611 ± 0,365	0,697 ± 0,116
Observador 2	0,742 ± 0,050	1,641 ± 0,348	0,673 ± 0,110
Teste t pareado (Comparação entre as médias)	P = 1	P = 0,4244	P = 0,0102 *

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

* diferença entre as médias de PR obtidas pelos dois observadores = 0,024 (3,4%).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os valores obtidos para IR e IP por cada observador (TABELA 1). Quando as medidas obtidas pelo observador 1 e observador 2 foram comparadas, os valores de P para IR e IP obtidos pelo teste t pareado foram 1 e 0,4244, respectivamente, portanto, não havendo diferenças significativas entre eles. A Correlação de *Pearson* revelou uma associação entre as medidas (valor de P foi de 0 para as medições de IR e IP). Os coeficientes de *Pearson* (r) foram 0,8229 e 0,8432 para IR e IP, respectivamente. O método gráfico de *Bland-Altman* confirmou haver concordância significativa entre os valores obtidos pelos observadores 1 e 2. As Figuras 7, 8, 9 e 10 mostram os gráficos (correlação de *Pearson* e de *Bland-*

Altman) referentes à comparação dos valores obtidos pelo observador 1 e observador 2.

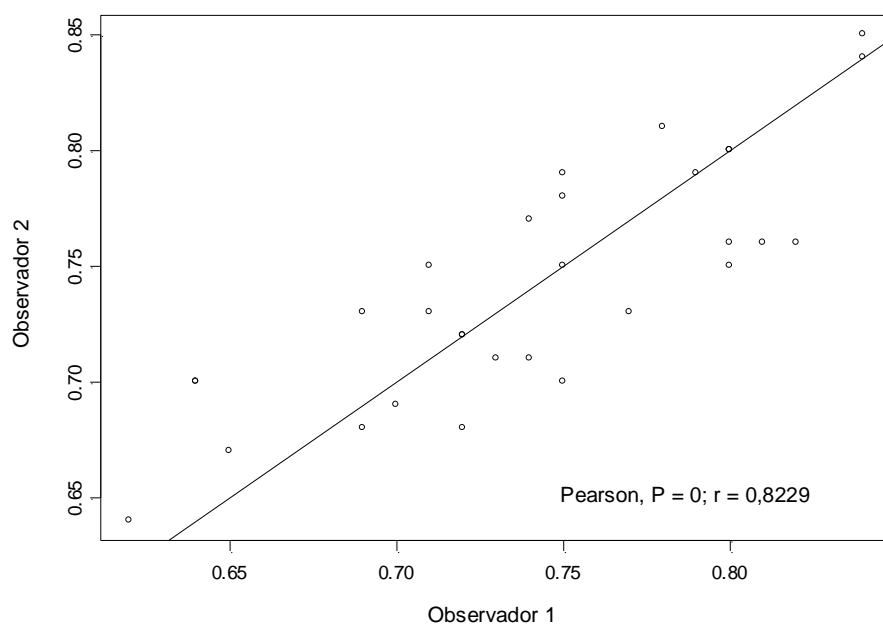


FIGURA 7: Correlação dos valores de índice de resistência (IR) obtidos pelos observadores 1 e 2 (correlação de *Pearson*, valor de $P = 0$; $r = 0,8229$).

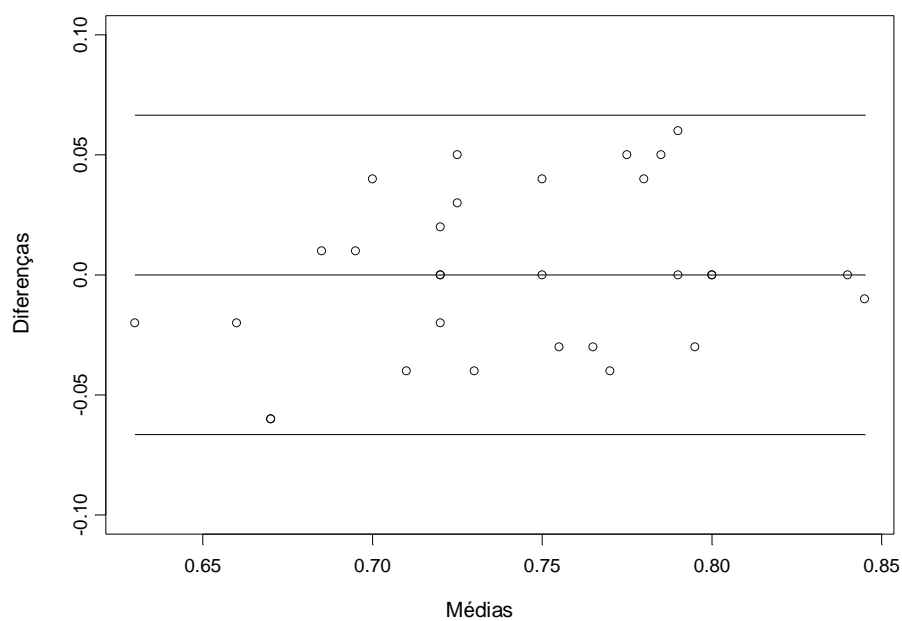


FIGURA 8: Gráfico de *Bland-Altman* – intervalo de referência (95%) para as médias dos valores de índice de resistência (IR).

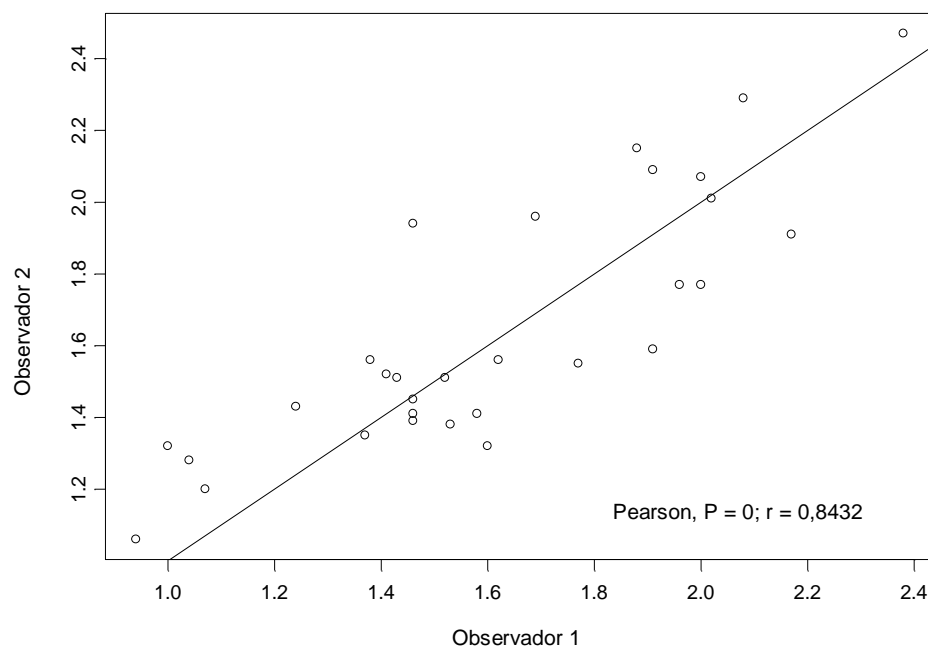


FIGURA 9: Correlação dos valores de índice de pulsatilidade (IP) obtidos pelos observadores 1 e 2 (correlação de *Pearson*, valor de $P = 0$; $r = 0,8432$).

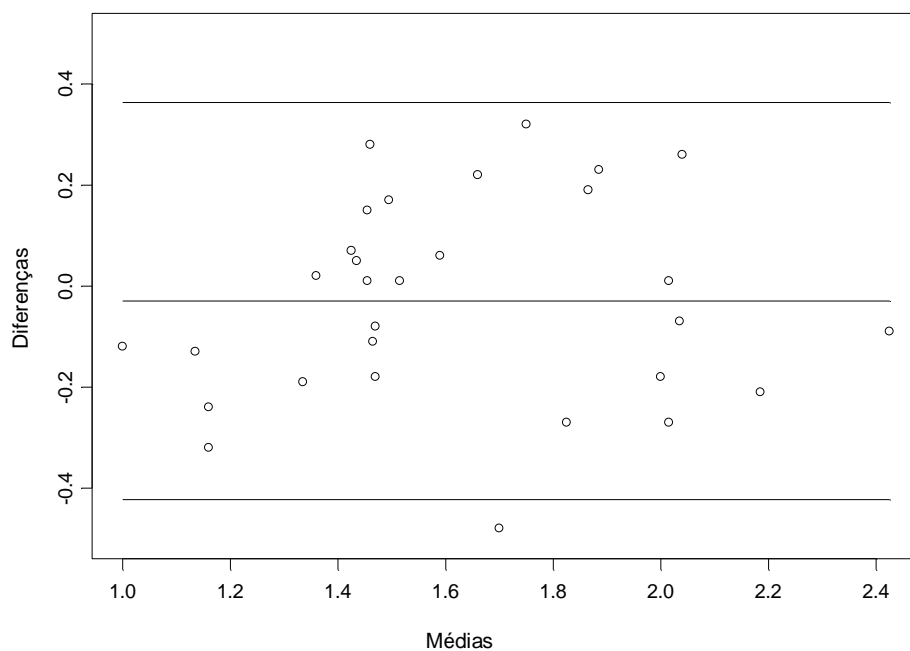


FIGURA 10: Gráfico de *Bland-Altman* – intervalo de referência (95%) para as médias dos valores de índice de pulsatilidade (IP).

Quando as medidas obtidas para o PR foram comparadas pelo teste t pareado, o valor de P encontrado foi de 0,0102, mostrando haver uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de PR obtidos por cada observador (TABELA 1). A diferença entre as médias obtidas pelos dois observadores foi 0,024. No entanto, a Correlação de *Pearson* revelou haver associação entre as medidas (valor de P = 0). O coeficiente de *Pearson* (r) foi 0,9123. O método gráfico de *Bland-Altman* mostrou dispersão dos pontos similar àquela observada na análise de IR e IP. No entanto, uma tendência a valores mais elevados foi observada na análise do observador 1. As Figuras 11 e 12 mostram os gráficos (correlação de *Pearson* e *Bland-Altman*) referentes à comparação dos valores obtidos pelo observador 1 e observador 2 para PR.

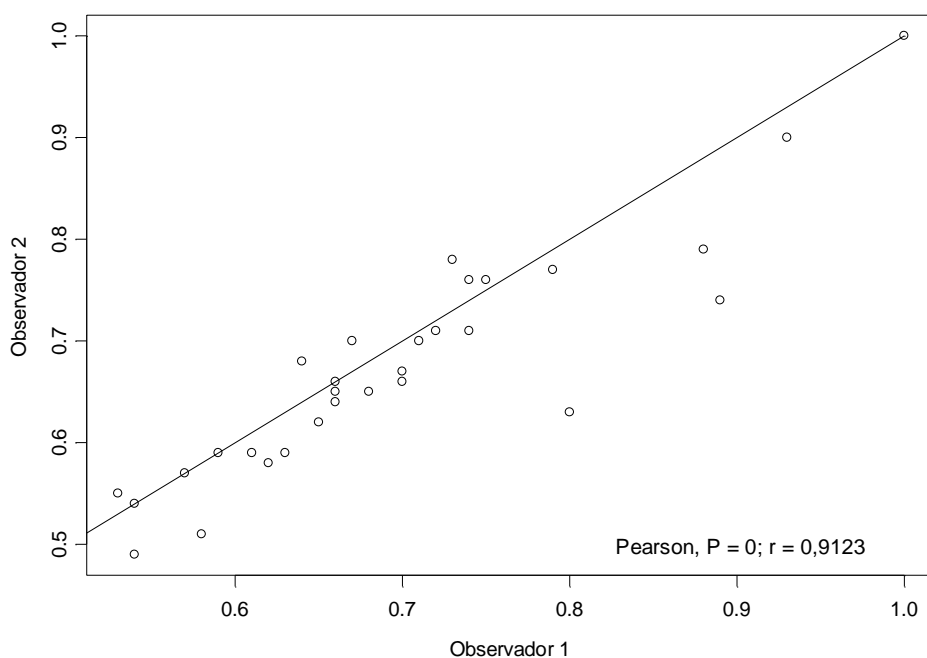


FIGURA 11: Correlação dos valores de *peak ratio* (PR) obtidos pelos observadores 1 e 2 (correlação de *Pearson*, valor de P = 0; r = 0,9123).

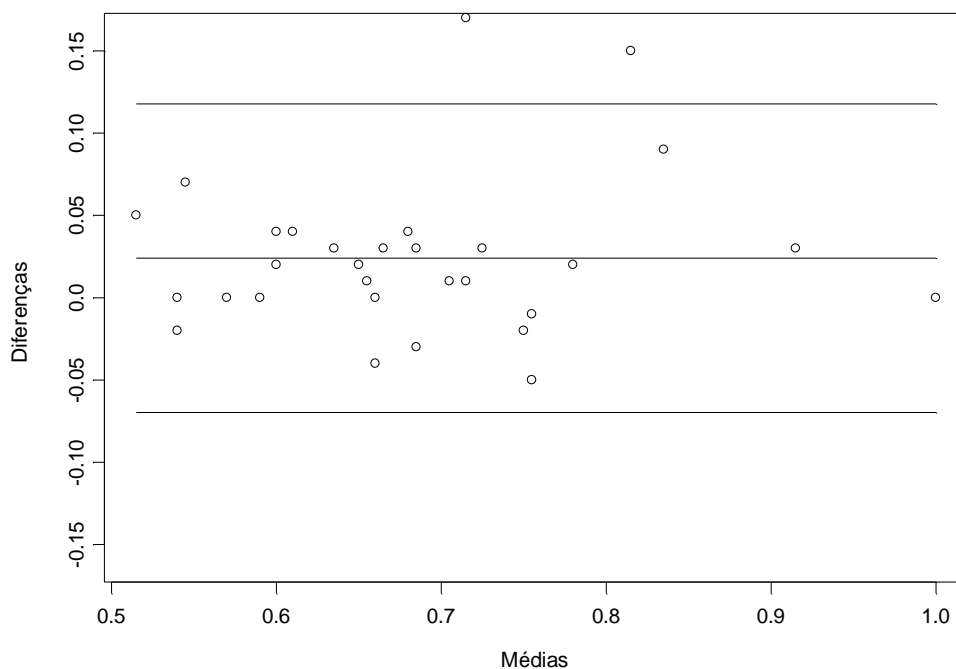


FIGURA 12: Gráfico de *Bland-Altman* – intervalo de referência (95%) para as médias dos valores de *peak ratio* (PR).

4.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DAS GESTANTES HIPERTENSAS

A TABELA 2 descreve as características das gestantes avaliadas em cada um dos grupos estudados (PE leve, PE grave e HAC), e nas gestantes normais (gestantes avaliadas previamente pela pesquisadora ¹⁰).

TABELA 2 – Média e desvio padrão da idade materna, idade gestacional, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, número de gestações e número de partos anteriores das gestantes de cada grupo estudado (PE leve, PE grave e HAC) e do grupo de gestantes normais.

Grupo	Idade (anos)	IG (semanas)	PAs	PAd	Nº de gestações	Nº de partos
PE leve (n= 30)	26,3 ± 5,3	35,2 ± 3,3	139,9 ± 11,4	91,2 ± 11,0	1,8 ± 1,1	0,5 ± 0,7
PE grave (n= 30)	28,9 ± 4,8	32,5 ± 3,9	157,8 ± 18,2	102,3 ± 14,7	2,1 ± 1,5	0,7 ± 0,9
HAC (n= 30)	30,6 ± 6,9	33,4 ± 4,4	142,1 ± 18,5	90,1 ± 12,3	2,1 ± 1,8	0,7 ± 1,1
Gestantes normais (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	0,0083	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,8476	0,8222

PE, pré-eclampsia; HAC, hipertensão arterial crônica; n, número de gestantes em cada grupo; DP, desvio padrão; IG, idade gestacional; PAs, pressão arterial sistólica; PAd, pressão arterial diastólica; Nº, número.

Nenhuma paciente do grupo de PE leve utilizava medicação anti-hipertensiva. No grupo de gestantes com PE grave, a análise da artéria oftálmica foi realizada antes do início de sulfato de magnésio para neuroproteção materna. No grupo de gestantes hipertensas crônicas, 18 mulheres (60%) não usavam medicação anti-hipertensiva, enquanto 12 gestantes (40%) usavam alfa-metildopa (anti-hipertensivo de ação vasodilatadora central). No grupo com PE grave, 17 mulheres (56,6%) não usavam medicação anti-hipertensiva no momento do exame, enquanto 13 gestantes (43,3%) usavam alfa-metildopa (anti-hipertensivo de ação vasodilatadora central) e hidralazina (vasodilatador periférico, através de ação relaxante direta sobre a musculatura lisa).

No grupo com HAC a média e o desvio padrão da proteinúria em 24 horas foi de 144,2 ± 74,8, enquanto nos grupos com PE leve e PE grave foram, respectivamente, 749,2 ± 644,3 e 1591,1 ± 1595,0.

A TABELA 3 descreve média e desvio padrão do índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR) nos três grupos de pacientes estudadas (pré-eclampsia leve, pré-eclampsia grave e hipertensão arterial crônica) e no grupo de gestantes normais.

TABELA 3 – Média e desvio padrão dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes com PE leve, PE grave e HAC e gestantes normais.

Grupo	IR	IP	PR
Pré-eclampsia leve (n= 30)	0,73 ± 0,06	1,63 ± 0,35	0,65 ± 0,10
Pré-eclampsia grave (n= 30)	0,63 ± 0,09	1,13 ± 0,31	0,89 ± 0,12
Hipertensão arterial crônica (n= 30)	0,73 ± 0,07	1,66 ± 0,49	0,66 ± 0,14
Gestantes normais (n= 289)	0,75 ± 0,05	1,88 ± 0,43	0,52 ± 0,10

PE, pré-eclampsia; HAC, hipertensão arterial crônica; n, número de gestantes em cada grupo estudado; DP, desvio padrão; IR, índice de resistência; IP, índice de pulsatilidade; PR, *peak ratio*.

Análise de variância (ANOVA) das médias de IR, IP e PR nos 4 grupos: para os três índices - P igual a 0.

Pelo teste de aderência *Kolmogorov-Smirnov* verificou-se que os dados obtidos no grupo de gestantes hipertensas tinham distribuição normal.

Pelo teste de análise de variância (ANOVA), o valor de $P < 0,05$ encontrado leva à rejeição da hipótese de igualdade entre as médias. Foi realizado o método de *Tukey*, com a construção de intervalos de confiança de 95%, para determinar quais médias eram diferentes na comparação de cada grupo, sendo construído gráfico de intervalos para as diferenças.

Pela análise do gráfico de comparação múltipla (método de *Tukey*) foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de IR quando comparadas as pacientes com PE grave com aquelas das gestantes normais, com HAC e com PE leve (Fig. 13).

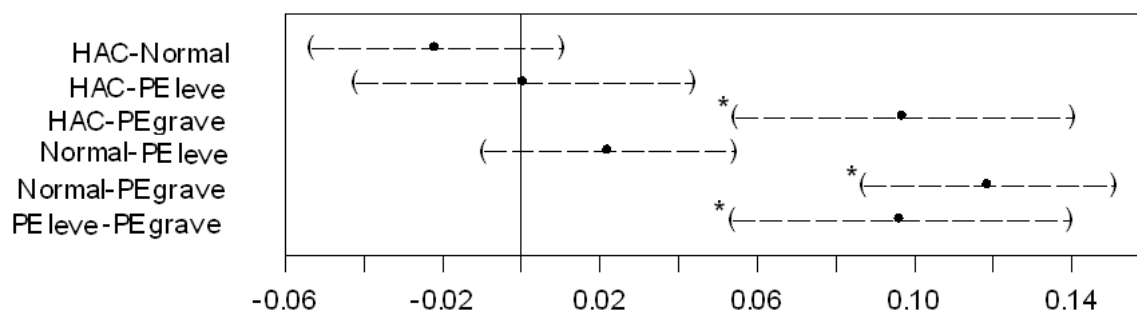


FIGURA 13: Representação gráfica da análise do índice de resistência (IR) nos grupos: pré-eclampsia (PE) leve, PE grave e hipertensão arterial crônica (HAC) (n = 30 em cada grupo) e das gestantes normais (Normal) (n = 289) – Comparação múltipla (método *Tukey*). Intervalo de confiança: 95%.

* comparações significativas (intervalos excluindo 0).

Pela análise do gráfico de comparação múltipla (método de *Tukey*) foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparadas as médias de IP das pacientes com PE grave com aquelas das gestantes normais, com HAC e com PE leve. Houve também diferença estatisticamente significativa quando comparadas as médias de IP das gestantes normais com aquelas das gestantes com PE leve e HAC (Fig. 14).

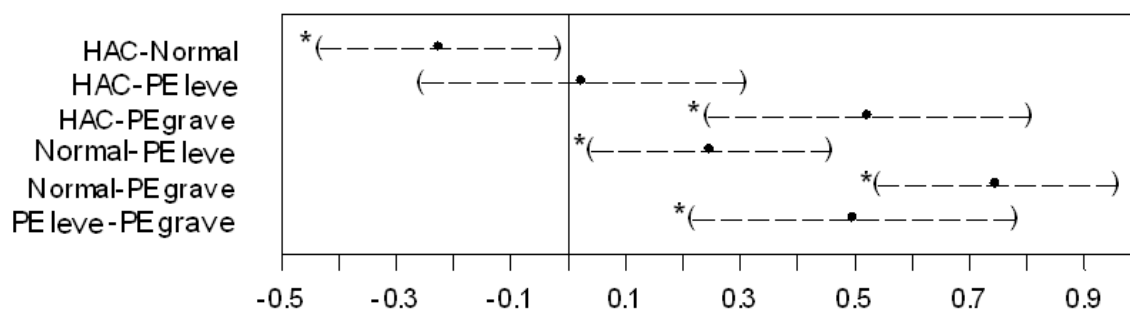


FIGURA 14: Representação gráfica da análise do índice de pulsatilidade (IP) nos grupos: pré-eclampsia (PE) leve, PE grave e hipertensão arterial crônica (HAC) (n = 30 em cada grupo) e das gestantes normais (Normal) (n = 289) – Comparação múltipla (método *Tukey*). Intervalo de confiança: 95%.

* comparações significativas (intervalos excluindo 0).

Pela análise do gráfico de comparação múltipla (método de *Tukey*) foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparadas as médias de PR das pacientes com PE grave com aquelas observadas nas gestantes normais, com HAC e com PE leve. Houve também diferença estatisticamente significativa entre as médias de PR quando comparadas as gestantes normais com aquelas com PE leve e com HAC (Fig. 15).

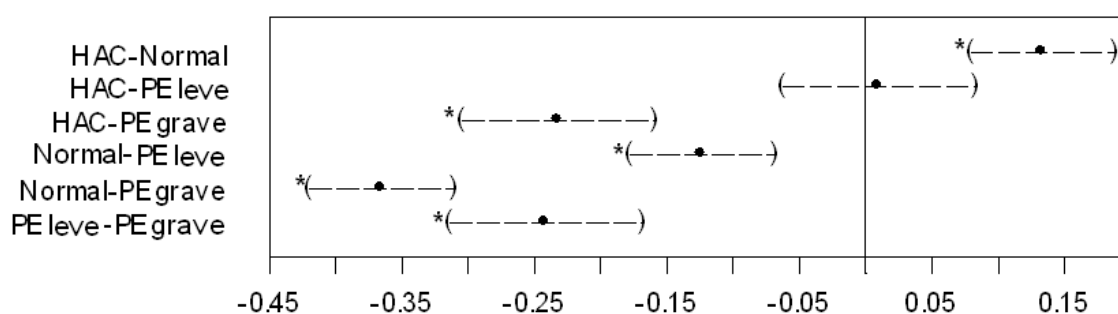


FIGURA 15: Representação gráfica da análise do índice *Peak Ratio* (PR) nos grupos: pré-eclampsia (PE) leve, PE grave e hipertensão arterial crônica (HAC) (n = 30 em cada grupo) e das gestantes normais (Normal) (n = 289) – Comparação múltipla (método *Tukey*). Intervalo de confiança: 95%.

* comparações significativas (intervalos excluindo 0).

Uma vez que houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos índices dopplervelocimétricos IR, IP e PR das gestantes com diagnóstico de PE grave quando comparados àquelas observadas nos grupos com PE leve e HAC, foi realizada análise ROC (*receiver operating characteristic*) para identificação de gestantes com gravidade de PE, sendo construído gráfico comparando as gestantes com PE grave (n = 30) com as demais gestantes hipertensas (n = 60).

Na análise ROC (*receiver operating characteristic*) foram obtidas as seguintes curvas (Fig. 16, 17 18):

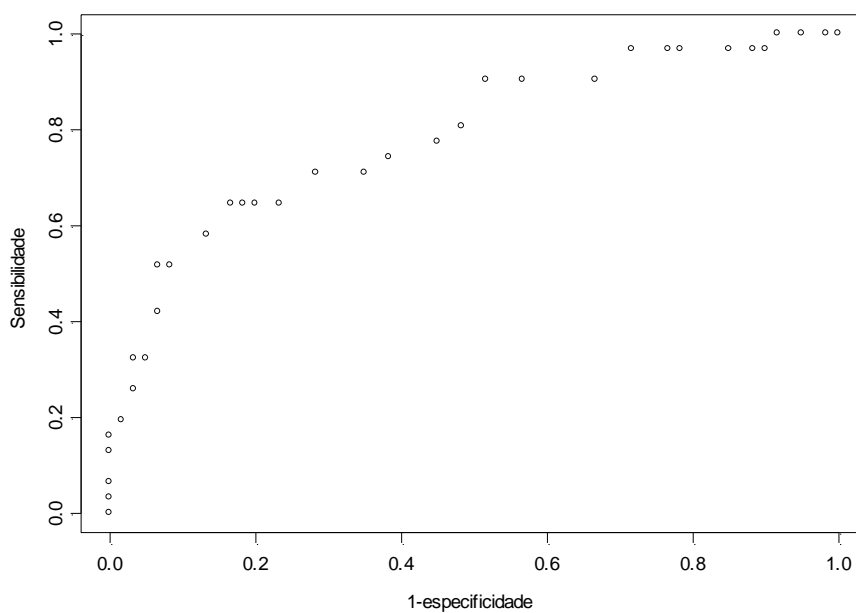


FIGURA 16: Curva ROC para o índice de resistência (IR) para identificação de gestantes com gravidade de PE – comparação entre gestantes com PE grave (n = 30) e demais gestantes hipertensas (PE leve + HAC, n = 60). Área abaixo da curva = 0,78 [IC 95% 0,68-0,89]. Ponto de corte = 0,6576.

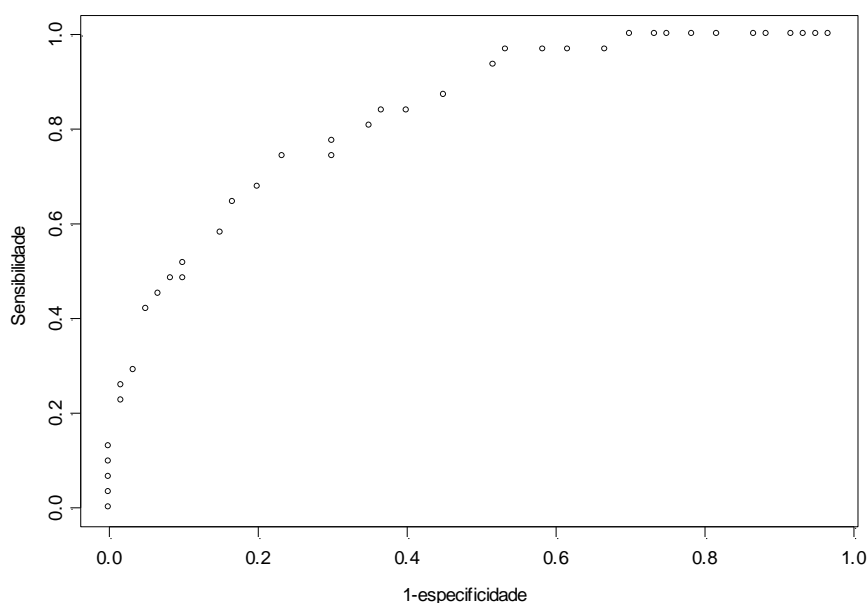


FIGURA 17: Curva ROC para o índice de pulsatilidade (IP) para identificação de gestantes com gravidade de PE – comparação entre gestantes com PE grave (n = 30) e demais gestantes hipertensas (PE leve + HAC, n = 60). Área abaixo da curva = 0,79 [IC 95% 0,69-0,90]. Ponto de corte = 1,318.

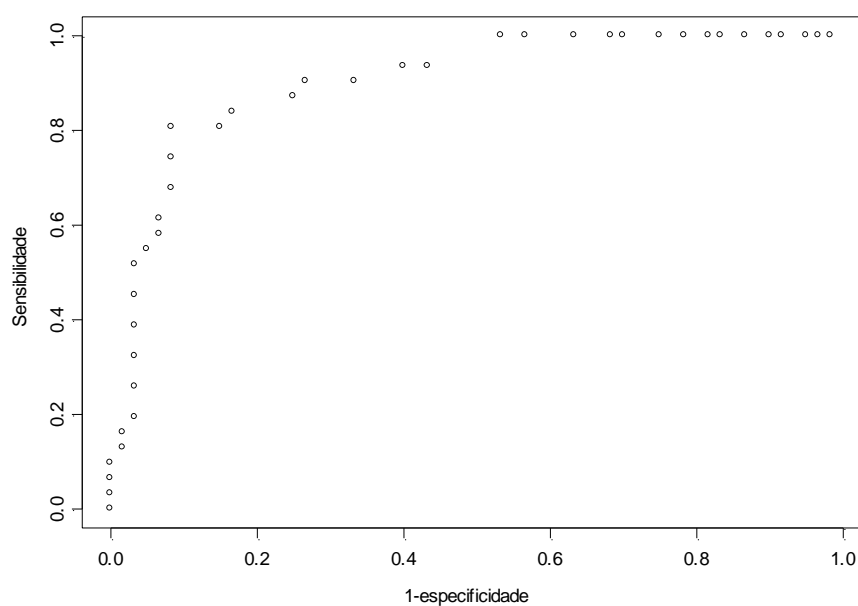


FIGURA 18: Curva ROC para o peak ratio (PR) para identificação de gestantes com gravidade de PE – comparação entre gestantes com PE grave (n = 30) e demais gestantes hipertensas (PE leve + HAC, n = 60). Área abaixo da curva = 0,88 [IC 95% 0,80-0,96]. Ponto de corte = 0,784.

Os diagramas de caixas abaixo para os valores observados de IR, IP e PR nos quatro grupos, demonstram o ponto de corte de cada índice obtido pela análise ROC para identificação de gestantes com PE grave (Fig. 19, 20, 21).

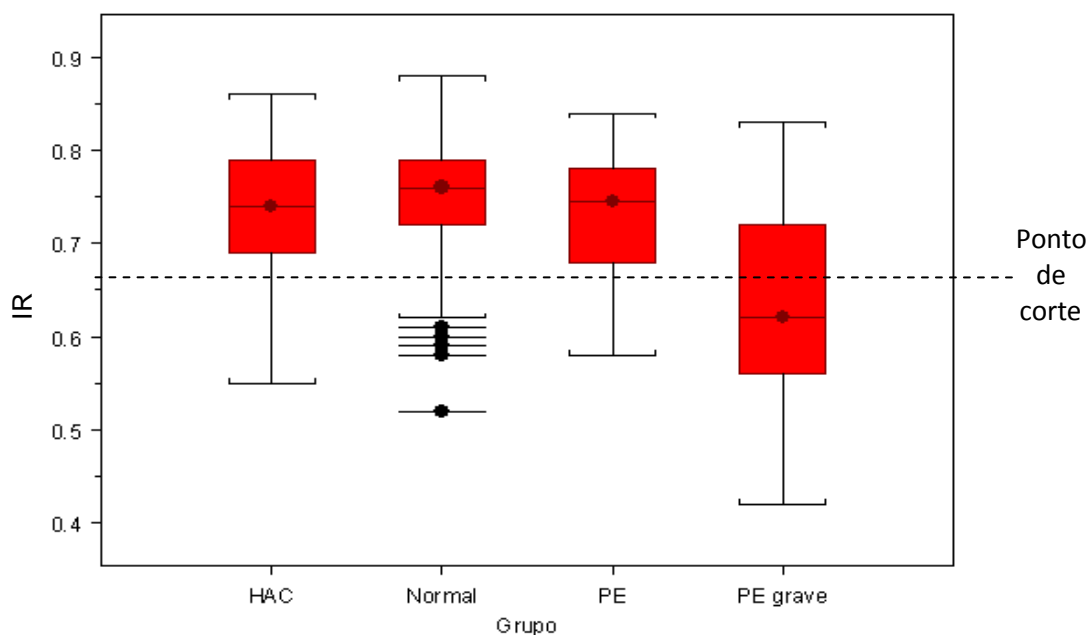


FIGURA 19: *Box-plot* (diagrama de caixas) dos valores observados do índice de resistência (IR) para os grupos de gestantes hipertensas e gestantes normais com ponto de corte para identificação de gestantes com gravidade de PE = 0,657.

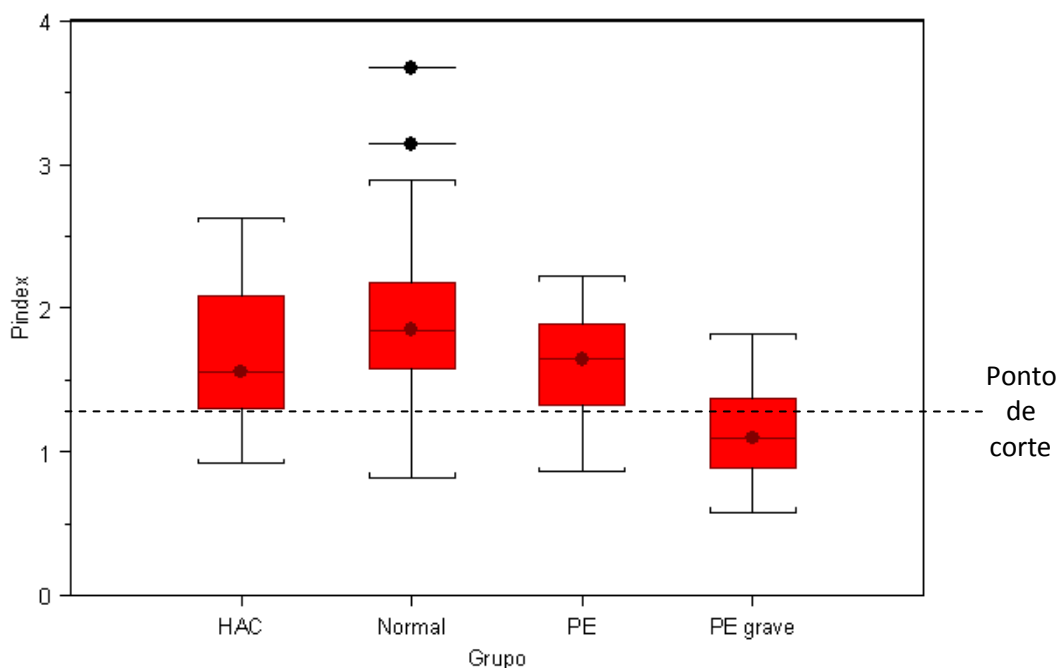


FIGURA 20: *Box-plot* (diagrama de caixas) dos valores observados do índice de pulsatilidade (IP) para os grupos de gestantes hipertensas e gestantes normais com ponto de corte para identificação de gestantes com gravidade de PE = 1,318.

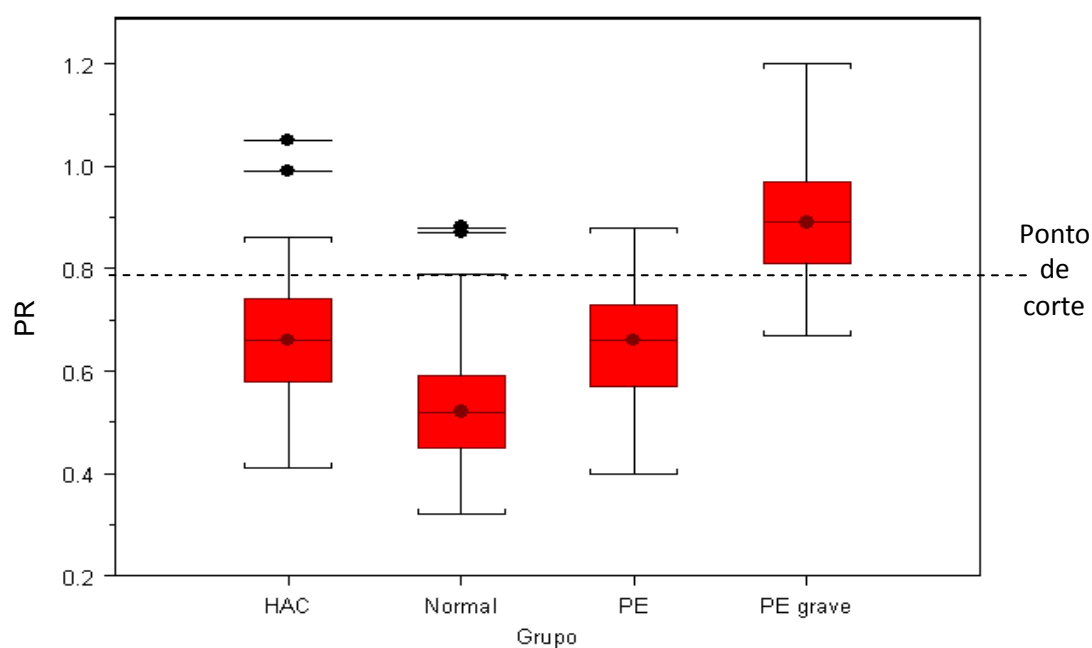


FIGURA 21: *Box-plot* (diagrama de caixas) dos valores observados do peak ratio (PR) para os grupos de gestantes hipertensas e gestantes normais com ponto de corte para identificação de gestantes com gravidade de PE = 0,784.

A TABELA 4 descreve os valores encontrados como pontos de corte dos índices de IR, IP e PR para identificação de PE grave através da análise ROC (*receiver operating characteristic*) e a TABELA 5 descreve sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos mesmos.

TABELA 4 - Valores encontrados como ponto de corte do índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR) para identificação de pré-eclampsia grave através da análise ROC (*receiver operating characteristic*).

<i>Índice</i>	Valor <i>cut-off</i> (ponto de corte)	Área abaixo da curva (IC 95%)
IR	0,657	0,787 (0,68-0,89)
IP	1,318	0,797 (0,69-0,90)
PR	0,784	0,886 (0,80-0,96)

IC, intervalo de confiança.

TABELA 5 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do ponto de corte do índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e *peak ratio* (PR) para identificação de pré-eclampsia grave através da análise ROC (*receiver operating characteristic*).

<i>Índice</i>	S	E	VPP	VPN
IR	0,633	0,919	0,404	0,967
IP	0,733	0,888	0,361	0,975
PR	0,833	0,974	0,758	0,984

S, sensibilidade; E, especificidade; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

5. DISCUSSÃO

A hipertensão arterial é uma das principais causas de mortalidade materna em todo o mundo ^{5-7,9,10}. Dentre as síndromes hipertensivas que acometem a gestação, a pré-eclampsia (PE) é a principal causa dos óbitos maternos, com pelo menos 75% destes relacionados às complicações agudas cerebrais ^{13,14}.

O fluxo cerebral na gestação tem sido objeto de estudo por diversos autores ^{9,10,13,16,21,25,28-34,46-48,54-56,62}. Dadas as similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais entre os vasos intracranianos de pequeno calibre e as artérias orbitais, a análise dopplervelocimétrica dos vasos orbitais começou a ser utilizada para inferir sobre a circulação intracraniana ^{9,10,24,28,34,47}.

Para que um método de análise clínica tenha validade é necessário que o mesmo não apresente variabilidade significativa intra e interobservador ⁴⁴. Antes da análise do Doppler da artéria oftálmica nas gestantes hipertensas foi realizado estudo preliminar da reprodutibilidade do método.

O Doppler de artéria oftálmica foi avaliado por alguns autores quanto à reprodutibilidade intra-observador do método, no entanto poucos trabalhos avaliaram a reprodutibilidade interobservador do mesmo.

Nós avaliamos em 2009 a reprodutibilidade intra-observador do Doppler da artéria oftálmica em 289 gestantes normais¹⁰. Houve concordância entre a primeira e a segunda medidas obtidas para IR, IP e PR no olho direito (teste de *Wilcoxon*, $P > 0,05$). Carneiro e cols. ³⁴, 2008, observaram boa reprodutibilidade intra-observador do Doppler da artéria oftálmica em 276 gestantes normais avaliadas (coeficiente de correlação intraclassa = 0,996). Matthiessen e cols.⁵⁸, 2004, avaliaram as velocidades de fluxo sanguíneo, IR e IP na artéria oftálmica em 18 voluntários saudáveis e 15 pacientes com vários tipos de glaucoma. Eles confirmaram boa reprodutibilidade intra-observador do Doppler da artéria oftálmica (o coeficiente de correlação intraclassa para os índices avaliados variou entre 0,89 e 0,98). Németh e cols.⁵⁷, 2002, avaliaram 50 olhos normais e 50 olhos de 25 pacientes com glaucoma, de forma a investigar a reprodutibilidade das medidas de fluxo observadas ao Doppler ocular em diferentes estágios de experiência de um mesmo observador. Primeiro, o grupo de voluntários saudáveis foi avaliado e em seguida os pacientes com glaucoma. Foram avaliados IR e as

velocidades de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica, artérias ciliares posteriores, artéria central da retina e veia central da retina. Eles confirmaram a boa reprodutibilidade das medidas ao Doppler nos vasos orbitais avaliados. O coeficiente de variação (COV) da maioria dos parâmetros avaliados foi 20-40% mais baixa no grupo com glaucoma (segundo grupo avaliado) do que no grupo saudável, demonstrando menor variabilidade das medidas dopplervelocimétricas com o aumento da experiência do observador na realização do Doppler ocular. O IR apresentou a melhor reprodutibilidade intra-observador para todas as artérias oculares avaliadas. Costa e cols.⁵⁹, 1996, avaliaram a reprodutibilidade intra-observador do Doppler de artéria oftálmica em 15 voluntários saudáveis e também observaram boa reprodutibilidade intra-observador do método (o coeficiente de correlação intraclassa para os índices avaliados variou entre 0,96 e 1,00).

Na avaliação da reprodutibilidade interobservador, Quaranta e cols.⁵⁹, 1997, demonstraram baixa variabilidade das medidas de velocidade de fluxo sanguíneo na artéria oftálmica em 35 olhos avaliados por diferentes observadores para os índices de velocidade de fluxo (erro estimado entre as medidas variando entre 5,6% e 11,4%). Senn e cols.⁶⁰, 1996, estudaram a reprodutibilidade intra e interobservador da oftálmica Doppler em 10 voluntários saudáveis. Eles mediram a velocidade sistólica máxima, velocidade diastólica final e o IR na artéria oftálmica, artéria central da retina e artérias ciliares posteriores. A melhor reprodutibilidade intra-observador foi encontrada para a velocidade sistólica máxima e IR na artéria oftálmica. Houve boa reprodutibilidade interobservador para as medidas de velocidade sistólica máxima em todos os vasos avaliados, no entanto foi observada baixa reprodutibilidade interobservador na avaliação do IR. Baxter e Williamson⁶², 1995, estudaram a reprodutibilidade intra e interobservador no Doppler dos vasos oculares, incluindo a artéria oftálmica, em 15 voluntários normais e observaram boa reprodutibilidade do método. O coeficiente de variação (COV) na análise intraobservador das medidas de IR e da velocidade sistólica máxima foi de 4,8% e 6,5%, respectivamente, enquanto que na análise interobservador for de 8,2% e 6,2%.

Na análise da reprodutibilidade interobservador do presente estudo, dois examinadores experientes na análise do Doppler de artéria oftálmica avaliaram as participantes, cegos um do outro, em uma única seção para cada mulher

examinada de forma que não houvesse influência da habilidade do examinador sobre os resultados e não houvesse interferência dos achados de um examinador sobre o outro. Foi observada concordância entre as médias de IR e IP obtidas pelos dois observadores. Houve, portanto, boa reprodutibilidade interobservador para estes índices do Doppler de artéria oftálmica. Na comparação pelo Teste t pareado das médias de PR houve diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos pelos dois examinadores independentes. No entanto, a diferença entre as médias foi de apenas 0,024 (3,44%) e foram observadas correlação e associação significativas entre as mesmas através da análise pelo coeficiente de correlação de *Pearson* e pelo método gráfico de *Bland-Altman*, respectivamente.

Ao contrário de IR e IP, que são obtidos automaticamente pelo equipamento de ultrassom, o PR só pode ser obtido manualmente. Isso poderia explicar a diferença observada entre as médias deste índice entre os dois observadores na análise de reprodutibilidade interobservador. A diferença de apenas 0,024 encontrada não apresenta relevância clínica na análise de índices dopplervelocimétricos. Portanto, o Doppler de artéria oftálmica é um método com boa reprodutibilidade interobservador para avaliação de IR, IP e PR na prática clínica. Para a análise da PR, um intervalo de $\pm 0,02$ para cada medição deve ser considerado.

Na análise do Doppler da artéria oftálmica de gestantes hipertensas foram comparadas gestantes com PE e HAC, sendo avaliadas em grupos separados as gestantes com PE leve e PE grave. Em torno de 3/5 das gestantes dos grupos de PE grave e de HAC utilizavam medicação anti-hipertensiva para controle pressórico, enquanto nenhuma paciente do grupo de PE leve utilizava medicação anti-hipertensiva. Embora essas medicações possam interferir e modificar o fluxo sanguíneo orbital nas gestantes estudadas, seu uso é fundamental para redução de complicações decorrentes do aumento da pressão arterial, não podendo ser negligenciado. A possível influência do uso de anti-hipertensivos no fluxo orbital é uma limitação do presente estudo, e são necessários estudos posteriores para avaliação da influência do uso dos mesmos sobre o fluxo sanguíneo cerebral da gestante com hipertensão arterial.

Embora a média da idade gestacional no grupo de gestantes normais tenha sido estatisticamente menor que nos grupos de gestantes hipertensas, não foi

observada influência significativa do aumento da idade gestacional sobre os índices avaliados (IR, IP e PR) no estudo “Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes – curva de normalidade”¹⁰ (n = 289). Por esse motivo, não foi feito pareamento dos grupos pela idade gestacional.

O envolvimento neurológico na PE-E preenche os critérios da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR) e os estudos atuais sugerem que a fisiopatologia da LEPR 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^{16,17,42-44}. No entanto, 20% das convulsões (eclampsia) na gestante com PE ocorre com PA sistólica menor que 140 mmHg e em torno de 65% dos casos a PAM encontra-se abaixo de 120 mmHg^{17,62}. Provavelmente, a presença de lesão endotelial grave neste grupo seja suficiente para levar ao desarranjo do mecanismo de autorregulação do fluxo, com consequente hiperfluxo cerebral embora os níveis pressóricos sistêmicos não se encontrem muito elevados^{43,44}. Dessa forma, a identificação do hiperfluxo cerebral nas pacientes com PE pode ser um marcador real de risco de hemorragia cerebral e identificação de gravidade nas pacientes com PE.

As gestantes no presente estudo foram avaliadas em um único momento e foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de IR, IP e PR quando comparadas as pacientes com PE grave com as demais gestantes estudadas (PE leve, HAC e gestantes normais). As diferenças dos índices dopplervelocimétricos observados na artéria oftálmica das gestantes com PE grave (menores IR e IP com maior PR) em relação àqueles observados nas gestantes com PE leve e HAC demonstram menor impedância ao fluxo sanguíneo (hiperfluxo cerebral) no grupo de PE grave.

A presença de sinais de vasodilatação nas artérias oftálmica e central da retina associada à hiperperfusão orbital nas pacientes com PE foi descrita também por Ohno e cols.³³ (1999), Ayaz e cols.⁴⁷ (2003), e Diniz e cols.^{13,48} (2006 e 2008). No único estudo com avaliação comparativa de PR entre gestantes com PE leve e grave, e gestantes normais, Diniz e cols.¹³, 2008, observaram IR, IP e PR em 20 gestantes com PE grave iguais a $0,64 \pm 0,13$, $1,00 \pm 0,29$ e $0,84 \pm 0,08$, respectivamente. As medidas de IP e IR foram significativamente menores no

grupo com PE em relação às medidas do grupo de gestantes normais ($P = 0,0001$ e $P = 0,0001$, respectivamente). Houve diferença significativa entre as medidas de PR quando comparadas as gestantes normais e aquelas com PE ($P = 0,0009$) e as gestantes com PE leve e PE grave ($P = 0,0001$). No entanto, não houve diferença significativa entre as medidas de IR e IP quando comparados os grupos com PE leve e grave ($P = 0,1434$ e $P = 0,8558$, respectivamente).

No presente estudo, foi também observada diferença estatisticamente significativa quando comparadas as médias de IP e PR das gestantes normais com aquelas observadas nas gestantes com PE leve e HAC (menor PR e maior IP nas gestantes normais, demonstrando maior impedância ao fluxo orbital neste grupo). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as médias dos três índices (IR, IP e PR) das gestantes com HAC com aqueles observados nas gestantes com PE leve, demonstrando não haver diferença de impedância ao fluxo ocular entre esses dois grupos.

Diniz e cols.⁴⁸, 2006, descreveram menor impedância ao fluxo na artéria oftálmica em gestantes com PE (não classificada) quando comparadas às gestantes com HAC (IR $0,63 \pm 0,17$ e $0,74 \pm 0,06$; IP $1,12 \pm 0,28$ e $1,68 \pm 0,41$; PR $0,82 \pm 0,09$ e $0,64 \pm 0,13$ nas pacientes com PE e com HAC, respectivamente; $P = 0,0001$ para IR, IP e PR).

Em estudo que incluiu gestantes normotensas e com PE leve, Hata e cols.⁶³, 1995, verificaram diferença estatisticamente significativa entre os valores de IP e as velocidades de fluxo na artéria oftálmica nesses dois grupos, sendo observado maior IP nas gestantes normais, compatível com maior impedância ao fluxo orbital no grupo de gestantes normotensas (IP $2,75 \pm 0,66$ e $1,58 \pm 0,47$, nas gestantes normais e com PE leve, respectivamente; $P < 0,0001$). Em 1997²⁸, os mesmos pesquisadores avaliaram gestantes com HAC, com PE e normotensas e não observaram diferenças significativas entre os valores de IP quando comparadas as gestantes com PE leve e com HAC ($1,47 \pm 0,30$ e $1,69 \pm 0,49$, respectivamente; $P > 0,05$). As gestantes normotensas apresentaram os maiores índices de IP do estudo ($2,92 \pm 0,59$; $P < 0,05$), enquanto que as gestantes com PE grave apresentaram os menores IP do estudo ($1,17 \pm 0,08$; $P < 0,05$).

Na análise de PR do presente estudo, o aumento dos valores deste índice nas pacientes com PE grave sugere redução da impedância ao fluxo na circulação orbital das mesmas. 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^{9,10,13,23,31,32,34}.

A análise ROC (*receiver operating characteristic*) é uma importante ferramenta para análise da acurácia de biomarcadores, permitindo estudar a variação da sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte de um determinado marcador¹¹. A partir da análise ROC para identificação de gestantes com gravidade de PE, foi observada maior probabilidade de PE grave para valores de IR e IP abaixo de 0,657 e 1,318, respectivamente. Em relação ao PR, foi observada maior probabilidade de PE grave para valores acima de 0,784. Os resultados da análise ROC sugerem que o PR é o melhor índice para identificação da PE grave (maiores: área abaixo da curva ROC, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN). O VPP e o VPN de um teste dependem da prevalência da doença na população estudada. Quanto menor for a prevalência da doença, menor será o valor preditivo do resultado positivo e maior o resultado preditivo do resultado negativo. A prevalência de PE na população encontra-se em torno de 5-10%, e dessas pacientes aproximadamente 25% têm PE grave. Como a PE grave é uma doença de baixa prevalência, se ao Doppler oftálmico encontrarmos PR menor do que 0,78 há grande chance de estarmos diante de uma gestante que não tem sinais de hiperfluxo cerebral e, portanto, risco de complicações graves decorrentes da PE. O alto VPN encontrado para PR (valor próximo a 1) na avaliação de gestantes hipertensas destaca o Doppler de artéria oftálmica como importante método na prática clínica. O tratamento da PE para a mãe é a interrupção da gestação³⁹. A discriminação de gestantes com menor risco de complicações cerebrais pode permitir que condutas conservadoras (tratamento clínico da PE com manutenção da gestação) possam ser assumidas de forma que fetos muito prematuros possam ter maiores chances de sobrevivida e/ou sobrevivida sem morbidade grave.

Barbosa e cols.¹⁶, 2010, avaliaram o IR da artéria oftálmica em 112 gestantes com PE grave e observaram menor IR nas pacientes com evidência

clínica de síndrome LEPR ($P < 0,0001$), compatível com hiperfluxo na circulação orbital nas gestantes com sinais de gravidade de PE. Valores de IR $< 0,56$, identificados através de análise ROC, foram associados à evidência clínica de LEPR (OR 12,67 IC: 4,08 – 39,39; $P < 0,0001$).

No presente estudo, o Doppler de artéria oftálmica se mostrou um bom método para discriminar as pacientes com PE grave das demais gestantes hipertensas avaliadas (PE leve e HAC), sendo evidenciado hiperfluxo orbital nas gestantes com PE grave. As modificações hemodinâmicas do sistema nervoso central (SNC) na PE constituem questão controversa, no entanto, acredita-se hoje que o principal fator associado à mortalidade materna seja o comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo no SNC, com consequente vasodilatação, hiperperfusão e edema cerebral. O dano endotelial na PE talvez seja o principal substrato fisiopatológico que leva ao desarranjo do mecanismo de autorregulação do fluxo cerebral, podendo explicar porque nas gestantes com PE o comprometimento do SNC ocorre em níveis pressóricos bem abaixo daqueles necessários à ocorrência da encefalopatia hipertensiva nas pacientes com hipertensão crônica^{16,17,37,42-44}.

Muito se tem estudado em relação à prevenção da PE. No entanto, a prevalência da PE nos últimos anos tem se mantido constante. A identificação de casos com maior risco de complicações graves nas gestantes com PE talvez seja a principal estratégia para redução da mortalidade materna por PE no Brasil e no mundo. Uma vez que o risco de óbito materno tem sido relacionado principalmente à ocorrência de complicações cerebrais associadas ao aumento de fluxo cerebral na PE, a identificação do hiperfluxo cerebral através do Doppler da artéria oftálmica nas pacientes com PE pode ser um marcador real de risco de hemorragia cerebral e, portanto, de gravidade de PE, discriminando as gestantes com PE com maior risco de vida e permitindo que condutas para assegurar o bem-estar materno sejam instituídas. Por outro lado, a identificação de casos sob menor risco de complicações cerebrais pode permitir que o parto seja postergado de forma a se alcançar faixas de idade gestacional em que a sobrevivência neonatal seja maior e as complicações futuras para o concepto sejam menores.

6. CONCLUSÕES

- Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de IR, IP e PR entre 20 e 40 semanas de gestação, quando comparadas as pacientes com PE grave e as demais gestantes hipertensas estudadas (PE leve e HAC).
- Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de IR, IP e PR entre 20 e 40 semanas de gestação quando comparadas as gestantes normais com as pacientes com PE grave.
- Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de IR entre 20 e 40 semanas de gestação quando comparadas as gestantes normais com as gestantes com PE leve e HAC.
- Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de IP e PR entre 20 e 40 semanas de gestação quando comparadas as gestantes normais com as gestantes com PE leve e HAC.
- Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de IR, IP e PR entre 20 e 40 semanas de gestação quando comparadas as gestantes com PE leve com as gestantes com HAC.
- O Doppler de artéria oftálmica se mostrou um bom método para discriminação das gestantes com PE grave.
- O PR foi o melhor índice para discriminar as pacientes com PE grave das demais gestantes hipertensas avaliadas (PE leve e HAC).
- Na avaliação metodológica do presente estudo foi observado que o Doppler de artéria oftálmica é um método com boa reprodutibilidade interobservador para avaliação de IR, IP e PR na prática clínica. Para a análise da PR, um intervalo de $\pm 0,02$ para cada medição deve ser considerado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 104p.
2. Morse ML, Fonseca SC, Barbosa MD, Calil MB, Eyer FPC. Mortalidade materna no Brasil: o que mostra a produção científica nos últimos 30 anos? *Cad. Saúde Pública*. 2011; 27:623-38.
3. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2010. New York:United Nations, 2010.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos - Brasil – 2010. C.3 Razão de mortalidade materna. [Atualizado em 2008; acesso em: 13 de março de 2012] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2010/C03b.htm>
5. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2008; 22:559-567.
6. Ronsmans C, Campbell O. Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health*. 2011; 13:3-8.
7. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal Survival 1. Maternal mortality: who, when, where and why. *Lancet*. 2006; 368:1189-1200.
8. Rocha DNC. Gestação de alto risco. In: Chaves Netto H, Sá RAM. *Obstetrícia básica*. 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu; c2007. p.95-9.
9. Oliveira CA, Sa RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Netto Hc, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic arteries in pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med*. 2009; 28:563-9.
10. 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.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Política de atenção integral à saúde da mulher - Rede Cegonha. Balanço da mortalidade materna 2011. [Brasília, 2012; acesso em 16 de março de 2012] Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Fev/23/mortalidadematerna_230212.pdf.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365: 785-99.
13. 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; 100:216-20.
14. Zeeman GG. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33:166-72.
15. SOGC Clinical Practice Guideline. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 206:S1-S48.
16. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2010; 55:189-93.
17. 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.
18. Bartynsky WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome. 2. Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1042-9.
19. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology*. 1989; 173:511-6.
20. 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.
21. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet*. 1992; 340:182-3.

22. 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.
23. Diniz ALD. Dopplervelocimetria 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.
24. 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; 36:249-54.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 40:32-5.
30. 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.
31. 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.

32. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:931-9.
33. 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.
34. 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.
35. Silva CB da. Modificações do organismo materno. In: Chaves Netto H, Sá RAM. *Obstetrícia básica.* 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu; c2007. p.59-72.
36. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Modificações do organismo materno. In: Montenegro CAB, Rezende Filho J. *Rezende, obstetrícia.* 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; c2010. p.101-19.
37. Barton JR, Sibai BM. Management of hypertensive crisis including stroke. In: Sibai BM. *Management of acute obstetric emergencies.* 1ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; c2011. p.101-13.
38. ACOG Committee on Practice Bulletins. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:177-85.
39. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:159-67.
40. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic Hypertension Related to Risk for Preterm and Term Small-for-Gestational-Age Births. *Obstet Gynecol.* 2008; 112:290-6.
41. Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy: the United States perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; 20:102-6.
42. 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.

43. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29:1036-42.
44. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29:1043-9.
45. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med.* 1995; 14:91-6.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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; 183:S1-S22.
50. Pereira AK. Dopplervelocimetria. In: Chaves Netto H, Sá RAM. *Obstetrícia básica.* 2ed. Rio de Janeiro: Atheneu; c2007. p.485-91.
51. 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.
52. Mood AM, Graybill FA, Boes DC. *Introduction to the theory of statistics.* 3ed. New York: McGraw-Hill; c1974. p.195.

53. Casella G, Berger RL. Inferência estatística. 2ed. São Paulo: Cengage Learning, c2010. p211.
54. Williams KP, Moutquin JM. Do maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial Doppler antedate pre-eclampsia? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23:254-6.
55. Bergersen TK, Hartgill TW, Pirhonen J. Cerebrovascular response to normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290:1856-61.
56. Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:1167-72.
57. 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.
58. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye.* 2004; 18:400-5.
59. Costa VP, Suzuki R, Molnar LB, Cerri GG. A reprodutividade do exame de Doppler colorido. *Rev Bras Oftalmol.* 1996; 55:43-7.
60. Senn BC, Kaiser HJ, Schotzau A, Flammer J. Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. *Ger J Ophthalmol.* 1996; 5:386-91.
61. Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F, Nascimbeni G, Gandolfo E, Quaranta CA. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology.* 1997; 104:653-8.
62. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: Normal ranges, Reproducibility, and Observer Variation. *J Ultrasound Med.* 1995; 14:91-96.
63. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40:32-5.

8. ANEXO 1 (Consentimento Informado)

MATERNIDADE ESCOLA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
– ME UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE - UFF

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA
EM GESTANTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL

CONSENTIMENTO APÓS INFORMAÇÃO

Investigador: Cristiane Alves de Oliveira.

Eu reconheço que os procedimentos da pesquisa em questão me foram explicados, tendo sido devidamente respondida qualquer pergunta que eu tenha feito. Eu sei que posso esclarecer agora, ou no futuro, qualquer dúvida que eu venha a ter sobre o mesmo. Eu estou segura de que os registros relativos a mim e ao meu bebê serão mantidos em sigilo e que nenhuma informação que possibilite a minha identificação ou do meu bebê será liberada ou impressa sem minha permissão.

Eu entendo que se escolher não participar do estudo, a qualidade de assistência médica para meu bebê e para mim, na Maternidade-Escola da UFRJ, não será afetada.

Por este meio, eu consinto participar do Estudo: “DopplerveLOCimetria da artéria oftálmica em gestantes com hipertensão arterial”.

_____	_____
(Assinatura)	(Nome)
_____	_____
(Testemunha)	(Data)

A pessoa a ser contatada sobre este estudo: Dra. Cristiane Alves de Oliveira, através do número de telefone 22857935, às quartas-feiras, na Maternidade-Escola da UFRJ.

9. ANEXO 2 (Consentimento Informado)

CLÍNICA PERINATAL LARANJEIRAS – RIO DE JANEIRO

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL
DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA: REPRODUTIBILIDADE
INTEROBSERVADOR.

CONSENTIMENTO APÓS INFORMAÇÃO

Investigador: Cristiane Alves de Oliveira e Dra. Viviane Nascimento Pereira Monteiro.

Eu reconheço que os procedimentos da pesquisa em questão me foram explicados, tendo sido devidamente respondida qualquer pergunta que eu tenha feito. Eu sei que posso esclarecer agora, ou no futuro, qualquer dúvida que eu venha a ter sobre o mesmo. Eu estou segura de que os registros relativos a mim e ao meu bebê serão mantidos em sigilo e que nenhuma informação que possibilite a minha identificação ou do meu bebê será liberada ou impressa sem minha permissão.

Eu entendo que se escolher não participar do estudo, a qualidade de assistência médica para meu bebê e para mim, na Maternidade-Escola da UFRJ, não será afetada.

Por este meio, eu consinto participar do Estudo: “DopplerveLOCimetria da artéria oftálmica: reprodutibilidade interobservador”.

_____	_____
(Assinatura)	(Nome)
_____	_____
(Testemunha)	(Data)

A pessoa a ser contatada sobre este estudo: Dra. Cristiane Alves de Oliveira, através do número de telefone 22857935, às quartas-feiras, na Maternidade-Escola da UFRJ.