ADOLFO WENJAW LIAO

**Predição da pré-eclâmpsia pelo
estudo dopplervelocimétrico endovaginal das artérias uterinas
entre 11-13 e 20-24 semanas de gestação**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Zugaib

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Liao, Adolfo Wenjaw

Predição da pré-eclâmpsia pelo estudo dopplervelocimétrico endovaginal das
artérias uterinas entre 11-13 e 20-24 semanas de gestação / Adolfo Wenjaw Liao. -
- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Marcelo Zugaib.

Descritores: 1.Pré-eclâmpsia 2.Previsões 3.Ultra-sonografia Doppler em cores
4.Gravidez

USP/FM/SBD-263/07

V i d a

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Ruth e Wilson**, modelos de dedicação e perseverança, a quem devo simplesmente tudo.

À **Tatiana**, companheira que me conhece melhor do que eu a mim mesmo, e contrapeso que mantém o meu equilíbrio.

Daniel e Miguel, dádivas que me permitem redescobrir a alegria de viver todos os dias.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo exemplo de liderança e por proporcionar as condições e o apoio necessários à realização deste trabalho.

À **Dra. Maria de Lourdes Brizot**, pelo eterno apoio e por ter me mostrado o caminho a trilhar.

Ao **Prof. Kypros Nicolaides**, pelo exemplo de dedicação e todos os ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

À **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, pela sua incansável dedicação à nossa pós-graduação.

Ao **Prof. Dr. Soubhi Kahhale**, pela tranquilidade que emana e contagia.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pela sabedoria que compartilha.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, profundo conhecedor de tantos assuntos, pelo companheirismo de longa data.

À **Prof. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, por mostrar que tudo é possível.

Ao **Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar** e **Dr. Sílvio Martinelli**, pelas valiosas contribuições à conclusão deste trabalho.

À **Sra. Inês Muras Fuentes Jazra**, pelo sentimento sincero que nutre por cada um dos trabalhos que ajuda a fazer nascer.

Aos **Doutores Carla Bicudo Ramos, Carlos Alberto Maganha, Dirce Naomi Okatani Thinen, Estela Naomi Nishie, Juliana Limeira de Araujo Moura Ramos, Julio Mitsutomo Toyama, Kathia Sakamoto Reynolds, Milena Almeida Prado Ninno, Renata Almeida de Assunção, Renata Lopes Ribeiro e Verbênia Nunes Costa**, pela amizade, ajuda e, especialmente, por proporcionarem momentos sempre tão agradáveis e produtivos no nosso convívio diário.

Aos demais docentes, médicos-assistentes, preceptores, residentes, enfermeiras, funcionários e colegas da Clínica Obstétrica, por comporem esta equipe única e singular que tanto me orgulho de fazer parte.

A todas as gestantes, corajosas mulheres, que muitas vezes desafiam os riscos da gestação para proporcionar a alegria maior na vida. Vocês são o motivo maior de todo e qualquer trabalho nosso.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

	Página
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de figuras e gráficos	xi
Resumo	xii
Summary	xiii
Introdução	1
Proposição	7
Revisão da literatura	9
Casuística e método.....	28
Resultados	40
Discussão.....	68
Conclusões.....	82
Anexos	84
Referências	93
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AB	sístole/diástole
cm	centímetro
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DP	desvio padrão
ESP	especificidade
g/l	gramas/litro
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC95%	intervalo de confiança de 95%
IMC	índice de massa corpórea
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistência
Kg	quilogramas
m	metro
MHz	megahertz
mmHg	milímetros de mercúrio
mW	miliWatt
n	número de casos
RR	risco relativo
RV	razão de verossimilhança
s	segundo
sem.	semanas
SEN	sensibilidade
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1	Testes preditivos da pré-eclâmpsia relatados na literatura. 26
Tabela 2	Estudos de predição da doença hipertensiva específica da gestação pela avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, em populações não selecionadas de gestantes. 27
Tabela 3	Tabela de contingência utilizada para calcular os índices estatísticos de predição e suas respectivas fórmulas. 39
Tabela 4	Valores dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas correspondentes a diversos percentis observados na avaliação endovaginal, entre 11 e 13 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas. 43
Tabela 5	Valores dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas correspondentes a diversos percentis observados na avaliação endovaginal, entre 20 e 24 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas. 44
Tabela 6	Freqüência de incisuras uterinas nos exames dopplervelocimétricos, entre 11 e 13 sem. + 6 dias e 20 e 24 sem. + 6 dias, em 344 gestações com desfecho normal. 45
Tabela 7	Predição da pré-eclâmpsia pelos percentis 90 e 95 dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 50
Tabela 8	Predição da pré-eclâmpsia pelo achado de incisura no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 51
Tabela 9	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de pulsatilidade médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 52
Tabela 10	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de resistência médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 53
Tabela 11	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação da relação sístole/diástole média e incisura bilateral observadas no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 54

Tabela 12	Predição da pré-eclâmpsia pelos percentis 85, 90 e 95 dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias.	58
Tabela 13	Predição da pré-eclâmpsia pelo achado de incisura no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias.	60
Tabela 14	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de pulsatilidade médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias.	61
Tabela 15	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de resistência médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias.	62
Tabela 16	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação da relação sístole/diástole média e incisura bilateral observadas no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias.	63
Tabela 17	Predição da pré-eclâmpsia pela combinação dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas obtidos entre 11 a 13 sem. + 6 dias e 20 a 24 sem. + 6 dias.	67
Tabela 18	Estudos com metodologia de exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas semelhante à da presente investigação.	75

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

	página
Figura 1	Identificação das artérias uterinas pelo mapeamento de fluxo colorido na 20ª semana de gestação. Técnicas abdominal e endovaginal. 19
Figura 2	Exame dopplervelocimétrico da artéria uterina pela via abdominal com 12 semanas. 24
Figura 3	Sonogramas uterinos. 34
Gráfico 1	Histogramas da distribuição dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas. 43
Gráfico 2	Histogramas da distribuição dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas. 44
Gráfico 3	Curvas de características operacionais dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas para predição da pré-eclâmpsia, entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 46
Gráfico 4	Gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas observados entre 11 e 13 sem. + 6 dias. 47
Gráfico 5	Curvas de características operacionais dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas para predição da pré-eclâmpsia, entre 20 e 24 sem. + 6 dias. 55
Gráfico 6	Gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas observados entre 20 e 24 sem. + 6 dias. 56
Gráfico 7	Gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas observados nas duas avaliações. 65

RESUMO

Liao AW. *Predição da pré-eclâmpsia pelo estudo dopplervelocimétrico endovaginal das artérias uterinas entre 11-13 e 20-24 semanas de gestação* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 100 p.

Estudo realizado na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com seiscentos e quarenta e cinco gestantes recrutadas, prospectivamente, para avaliações dopplervelocimétricas das artérias uterinas, por via endovaginal, entre 11 e 13⁺⁶ semanas e entre 20 e 24⁺⁶ semanas. A partir de um grupo de 344 casos com desfecho normal da gestação, valores de referências para os índices dopplervelocimétricos médios foram estabelecidos, e estes foram significativamente maiores na primeira avaliação do que na segunda. Além disso, os valores se correlacionaram de forma positiva e significativa (IP $r = 0,42$, IR $r = 0,42$, AB $r = 0,29$, $p < 0,0001$). Incisura uterina bilateral foi encontrada em 43,9% dos casos no primeiro exame e 4,4% na segunda etapa. Também foram descritos os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razão de verossimilhança e risco relativo de diferentes parâmetros dopplervelocimétricos para predição da pré-eclâmpsia, diagnosticada em 25 casos. Entre 11 e 13 sem. + 6 dias, as áreas sob as curvas de características operacionais dos três índices dopplervelocimétricos foram de 0,51. A maioria dos achados dopplervelocimétricos, nesta fase da gestação, não identificou gestações com risco significativamente aumentado para pré-eclâmpsia. Já, entre 20 e 24 sem. + 6 dias, as áreas sob as curvas de características operacionais foram maiores (IP = 0,66, IR = 0,65, AB = 0,65) e o grupo com índices dopplervelocimétricos acima do percentil 85 e/ou incisura bilateral apresentou risco significativamente aumentado, para o posterior surgimento de pré-eclâmpsia na gestação. Entretanto, a sensibilidade e o valor preditivo positivo foram baixos, e não encorajam o uso desse método para predição da doença hipertensiva específica da gestação em nossa população.

Descritores: 1. pré-eclâmpsia; 2. previsões; 3. ultra-sonografia Doppler em cores; 4. gravidez.

SUMMARY

Liao AW. *Screening for pre-eclampsia by transvaginal uterine artery Doppler at 11-13 and 20-24 weeks gestation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 100 p.

At São Paulo University Medical School, six hundred and forty five pregnant women were prospectively recruited for a longitudinal study involving transvaginal uterine artery Doppler assessment at 11–13⁺⁶ weeks and 20–24⁺⁶ weeks. Reference values for mean uterine artery Doppler indices were established from 344 cases with normal pregnancy outcome. Values found in the first examination were significantly higher and positively correlated to values obtained in the second examination (PI $r=0.42$, RI $r=0.42$, SD $r=0.29$, $p<0.0001$). Bilateral notches were found in 43.9% of the cases examined between 11 and 13 weeks, and 4.4% of the cases in the second assessment. Twenty-five cases subsequently developed pre-eclampsia. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, likelihood ratios and relative risks were calculated for various uterine artery Doppler findings. Between 11 and 13⁺⁶ weeks, the ROC curve area was 0.51 for all three indices. At this stage, most uterine artery Doppler findings were not associated with increased risk of pre-eclampsia. At 20 to 20⁺⁶ weeks, ROC curve areas were higher (PI= 0.66, RI= 0.65, SD= 0.65) and increased impedance to flow (above the 85th centile) and/or bilateral notches were associated with a significant increase of the risk for the subsequent development of pre-eclampsia. However low sensitivity and positive predictive values do not support this as a screening method for pre-eclampsia in our population.

Descriptors: 1. pre-eclampsia; 2. forecasting; 3. ultrasonography Doppler color; 4. pregnancy.

INTRODUÇÃO

Na Grécia pré-hipocrática, a ocorrência de cefaléia, acompanhada de sonolência durante a gestação, que cursava, por vezes, com convulsões associadas, já era reconhecida como situação preocupante. O papiro egípcio de Kahun, datado de aproximadamente 3.000 anos atrás, também fazia alusão à ocorrência de convulsões durante a gestação. Segundo Chesley, possivelmente, trata-se do registro histórico mais antigo da doença hipertensiva específica da gestação e de uma de suas manifestações mais temerárias e graves, a eclâmpsia ⁽¹⁾.

A pré-eclâmpsia é caracterizada pelo desenvolvimento de hipertensão arterial, associada à proteinúria significativa e/ou edema de mãos e face, após a 20ª semana de gravidez, em pacientes previamente normotensas, ou, anteriormente a esse período, na moléstia trofoblástica gestacional ⁽²⁾.

Na década compreendida entre 1981 e 1990, na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a pré-eclâmpsia respondeu por cerca de 14% de todas as internações ^(3,4). Todavia, é difícil reconhecer a incidência precisa dessa doença devido às diferenças entre populações estudadas, conceituações e classificações empregadas pelos diversos autores na literatura. Em levantamento mais recente (período de 2.000 a 2.005), Waissman identifica incidência de 8,5% em 553 gestantes adolescentes acompanhadas no serviço de pré-natal daquela instituição ⁽⁵⁾.

Além de sua elevada frequência, a pré-eclâmpsia continua tema de grande interesse e importância na Obstetrícia contemporânea devido aos riscos maternos e fetais envolvidos, principalmente nas suas formas mais graves, quando os efeitos podem ser devastadores para o binômio mãe-conceito.

O Comitê de Mortalidade Materna do Município de São Paulo, em levantamento dos casos de morte materna ocorridos entre 1995 e 1999, identifica a

pré-eclâmpsia/eclâmpsia como a segunda causa obstétrica mais importante. Ela foi relacionada a 97 (16%) dos 609 casos de morte materna identificados no período, e apresentou diferença de apenas 1,5% em relação à principal causa encontrada, as complicações hemorrágicas da gestação ⁽⁶⁾.

Do ponto de vista fetal, a relevância dessa problemática também pode ser apreciada a partir do estudo dos casos de óbito fetal ocorridos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1993 e 1998. Nessa casuística, a pré-eclâmpsia foi a segunda causa mais importante, constituindo o motivo provável do óbito fetal em 11% (44/411) dos casos ⁽⁷⁾.

A despeito de todo o conhecimento acumulado e as investigações já conduzidas sobre essa doença, a sua etiologia permanece desconhecida e existem várias teorias formuladas para tentar explicar o seu mecanismo etiopatogênico. Decerto, é provável que os casos da doença hipertensiva específica da gestação não possam ser explicados exclusivamente por uma dessas teorias. O mais plausível é que exista um esquema fisiopatológico mais amplo e complexo no qual estão integrados os diversos mecanismos e teorias propostos com participações e contribuições distintas, de acordo com cada caso.

Assim, podemos considerar essa doença decorrente do efeito de fatores ambientais múltiplos, em gestantes com susceptibilidade individual variável relacionada a fatores genéticos. Tais fatores estão também envolvidos na modulação da resposta imunológica inadequada da decídua ao trofoblasto recém-implantado. E essa interação inapropriada induz resposta inflamatória exacerbada que acaba por levar à disfunção e lesão endoteliais, com predomínio de fatores vasoconstritores, como endotelina e tromboxano, sobre as prostaciclina vasodilatadoras. No plano sistêmico, a resposta oxidativa e os peptídeos resultantes induzem a hiper reatividade e o aumento da permeabilidade vascular, o que resulta nas manifestações clínicas da doença ⁽⁸⁾.

Estudos microscópicos de placentas e fragmentos de biópsia uterina, provenientes do leito placentário de gestações com doença hipertensiva específica, revelam invasão trofoblástica incompleta nesses casos ⁽⁹⁾. Essa falha no processo de invasão trofoblástica seria outra consequência da interação inadequada entre a decídua materna e o trofoblasto, e constitui uma das teorias mais tradicionais para explicar o mecanismo da pré-eclâmpsia.

Em gestações normais, o trofoblasto invade precocemente as artérias espiraladas do leito placentário, removendo suas camadas muscular e elástica. Esse processo costuma ocorrer em toda a extensão das artérias espiraladas e, habitualmente, completa-se ao redor da 20ª semana ^(10,11). Com essas mudanças, as artérias espiraladas aumentam de calibre, tornam-se vasos menos sinuosos e a circulação uterina passa a constituir território de baixa resistência, o que permite grande incremento no volume de fluxo sanguíneo durante a gestação. Esse fenômeno foi comprovado por Assali et al., em experimentos, nos quais eram implantados fluxômetros eletromagnéticos nos vasos uterinos, durante a histerotomia ⁽¹²⁾ e, recentemente, Sakamoto demonstrou, prospectivamente, que, com o decorrer da gestação, os valores dos índices dopplervelocimétricos decrescem, sendo a queda dos valores mais pronunciada até a 25ª semana ⁽¹³⁾.

Na doença hipertensiva específica, a invasão trofoblástica se limita à porção decidual das artérias espiraladas e não atinge o trecho miometrial mais profundo ^(9,14). Isso impede a conversão do território útero-placentário em circulação de baixa resistência vascular e reduz a perfusão do espaço intervilosos.

A baixa perfusão da placenta e a disfunção endotelial resultam na liberação de diversas substâncias na circulação materna, tais como citocinas, enzimas proteolíticas e radicais livres, que atuam em sítios e órgão diversos e justificam o caráter multi-sistêmico da doença.

Em 1983, Campbell et al. descrevem, pela primeira vez, a aplicação do Doppler para o estudo não invasivo da circulação uterina. Nesse estudo, avaliações do fluxo sanguíneo nas artérias arqueadas do útero são realizadas por meio do Doppler pulsátil, e demonstram perfil dopplervelocimétrico indicativo de baixa resistência vascular, em gestações não complicadas, durante o segundo e terceiro trimestres da gestação. Analisando os dados de um subgrupo de gestações complicadas por hipertensão arterial, proteinúria e/ou restrição de crescimento fetal, os autores constatarem baixa velocidade de fluxo no final da diástole, e correlacionam esse achado com o aumento da resistência vascular, decorrente de invasão trofoblástica deficitária e incompleta ⁽¹⁵⁾.

Estudos histológicos de fragmentos de biópsias do leito placentário provenientes de gestações complicadas pela pré-eclâmpsia, e que apresentam incisura bilateral nas artérias uterinas, demonstram associação significativa entre

essas alterações dopplervelocimétricas e achados característicos de arteriopatia decidual, como a aterosose aguda e necrose fibrinóide ⁽¹⁶⁾.

Com a técnica dopplervelocimétrica descrita anteriormente, porém em fase mais precoce da gestação, Campbell et al. demonstram associação entre o aumento da resistência nas artérias arqueadas, entre 16 e 18 semanas, e risco subsequente de ocorrência de hipertensão na gestação e restrição de crescimento fetal ⁽¹⁷⁾. Vislumbra-se, assim, a perspectiva de empregar o estudo dopplervelocimétrico dos vasos uterinos como método de predição de complicações posteriores relacionadas à falha de invasão trofoblástica.

As diversas publicações que se seguem, descrevendo o desempenho da avaliação dopplervelocimétrica da circulação útero-placentária como teste preditor da doença hipertensiva específica da gestação, exibem grande variabilidade de resultados. A explicação mais provável para essa heterogeneidade reside nas diferenças metodológicas entre os diversos estudos em relação ao tamanho amostral estudado, a técnica dopplervelocimétrica utilizada, a via de exame, o vaso insonado, além dos critérios utilizados para definir teste alterado e o desfecho de interesse. Outro aspecto metodológico importante que varia entre os estudos é a idade gestacional, na ocasião do exame dopplervelocimétrico.

Em nosso meio, são poucos os estudos que examinam a utilidade do exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas para predição dessa doença. Rezende Filho et al. demonstram valor preditivo positivo de 19% (24/126) para o subsequente desenvolvimento de pré-eclâmpsia, frente ao achado de incisura uterina bilateral no exame dopplervelocimétrico. Quando esse achado é associado à relação $AB > 2,6$, o valor preditivo sobe para 68% e a sensibilidade diminui de 100 para 88% ⁽¹⁸⁾. Outro estudo, envolvendo 45 gestantes primigestas, também encontra valor preditivo para pré-eclâmpsia de 19% (4/21), diante da presença de incisura bilateral, entre 24 e 26 semanas ⁽¹⁹⁾.

Em ambos os estudos, as avaliações dopplervelocimétricas são realizadas após a metade da gestação, ocasião em que a seleção de um subgrupo de risco para investigar a eficácia de eventuais medidas preventivas é por demais tardia, visto que o processo de invasão trofoblástica fisiológico já estaria em sua fase final e assim não haveria como reverter seus desvios.

Para que um teste de predição da pré-eclâmpsia venha a ser útil, do ponto de vista clínico, deve ser realizado precocemente. Isso permitiria o acompanhamento clínico amigável das gestações identificadas como de alto risco, com vistas ao diagnóstico precoce da doença, o tratamento adequado de eventuais complicações e a redução da ocorrência de formas graves da doença, além de permitir a investigação da eficácia de medidas profiláticas propostas com o intuito de prevenir a doença.

Durante a última década, observamos um crescente aumento da quantidade de informações que podem ser depreendidas a partir de exames ultra-sonográficos realizados durante o primeiro trimestre da gestação, exames esses importantes para a datação da gestação, para o diagnóstico e rastreamento precoce de anormalidades fetais, além de permitir a determinação da corionicidade das gestações múltiplas, dentre outros benefícios. De fato, atualmente, há plena incorporação do exame ultra-sonográfico, realizado no final do primeiro trimestre, na rotina de acompanhamento pré-natal da maioria das gestantes.

No Rio de Janeiro, Binda conduz estudo longitudinal prospectivo com exames ultra-sonográficos endovaginais, entre 11 e 14 semanas, em 143 gestantes. Assim, a autora determina os valores de referência para os índices de pulsatilidade e de resistência das artérias uterinas ⁽²⁰⁾. Contudo, não há, na literatura nacional, estudos conduzidos, durante o primeiro trimestre, que avaliem a utilidade do exame dopplervelocimétrico da circulação uterina como teste de predição da pré-eclâmpsia.

Assim, idealizamos este estudo com o intuito de avaliar o desempenho do Doppler como método de predição da pré-eclâmpsia em nossa população. Para tanto, incorporamos a avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, nos exames ultra-sonográficos, oferecidos, rotineiramente, no primeiro e segundo trimestres da gestação, em nosso serviço.

PROPOSIÇÃO

O presente estudo, baseado na avaliação dopplervelocimétrica endovaginal das artérias uterinas em gestações únicas, tem por objetivos:

1. Determinar os valores de referência para os índices dopplervelocimétricos médios e a frequência de incisuras uterinas, entre 11-13 e 20-24 semanas, em gestações normais atendidas no HCFMUSP.
2. Verificar o poder de predição dos achados dopplervelocimétricos das artérias uterinas, entre 11-13 e 20-24 semanas, para o subsequente surgimento de pré-eclâmpsia na gestação.

REVISÃO DA LITERATURA

A pré-eclâmpsia é tipicamente uma doença de manifestação no terceiro trimestre da gestação. Entretanto, os eventos fisiopatológicos associados a ela se desenrolam já a partir do final do primeiro trimestre com a invasão trofoblástica deficiente. Além disso, algumas características demográficas, muitas das quais antecedem a gestação propriamente dita, estão associadas a maior risco de pré-eclâmpsia e podem ser reconhecidas logo no início da gravidez.

O estudo clássico de MacGillivray demonstra a importância da nuliparidade como fator de risco. No referido estudo, há redução de 2/3 na prevalência da pré-eclâmpsia grave, e 1/3 na das formas leves, em pacientes com gestação prévia. O autor também relata que, quando a primeira gestação ocorre sem alteração da pressão arterial, o risco de pré-eclâmpsia, na segunda gravidez, diminui em seis vezes ⁽²¹⁾. Contudo, Campbell et al., examinando grupo de 754 gestantes com antecedente de abortamento, não encontram o referido efeito protetor, na segunda gestação. Dessa forma, atualmente a doença é considerada apanágio da primigesta ⁽²²⁾.

Diversos outros fatores demográficos são mencionados na literatura como sendo de risco para a pré-eclâmpsia: gestação múltipla, diabetes mellitus não controlado, doença hipertensiva vascular crônica, moléstia trofoblástica gestacional, hidropisia fetal, inseminação artificial e os extremos de idade materna. Em estudo do tipo caso-controle, Eskenazi et al. comparam variáveis como idade materna, cor, história obstétrica, antecedentes familiares, condições sócio-econômicas, trabalho durante a gestação, peso corpóreo, tabagismo e etilismo, entre 139 casos e 132 controles contemporâneos, e identificam associação significativa entre a doença e a nuliparidade, história de pré-eclâmpsia em gestação anterior, sobrepeso e trabalho durante a gestação ⁽²³⁾. Esse último fator sugere que mecanismos de resposta ao stress também são envolvidos na fisiopatologia da doença, conforme discutido por Takiuti et al ⁽²⁴⁾.

Quando há história de gestação anterior com pré-eclâmpsia, as chances de nova gravidez complicada pela doença variam de 47 a 65% ^(25,26). A relevância do histórico familiar é demonstrada por Chesley et al., em um levantamento em que os autores demonstram que irmãs e filhas de mulheres com pré-eclâmpsia apresentam ocorrência cinco vezes maior da doença, quando comparadas com grupo-controle constituído pelas cunhadas ⁽²⁷⁾. Arngrimsson et al. examinam três gerações de 94 famílias descendentes de caso índice inicial de pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia e observam que 23% das filhas dessas mulheres também desenvolvem a doença em suas gestações ⁽²⁸⁾.

TESTES PARA PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Além dos citados fatores demográficos de risco, há uma miríade de testes de rastreamento já descritos e propostos na literatura, cada qual abordando diferentes aspectos fisiopatológicos da doença (tabela 1). Entretanto, nenhum reúne, até hoje, todas as características desejáveis, quais sejam: ser não invasivo, de fácil realização e pouco dispendioso, além de apresentar alta sensibilidade e especificidade para a predição precoce da doença. Foge do escopo desta revisão, abordar os testes já descritos, um a um. Elencamos, a seguir, alguns desses testes, agrupando-os segundo o tipo:

Testes Pressóricos

Em 1973, Gant et al. descrevem o teste de infusão da angiotensina II. Nesse estudo prospectivo, envolvendo 192 primigestas, a dose necessária para promover um aumento de 20mmHg na medida da pressão arterial diastólica é significativamente maior no grupo de gestantes que vem a desenvolver a pré-eclâmpsia, quando comparada ao grupo que não apresentará tal complicação. Com uma dose de até 8ng/kg/min, o teste apresenta sensibilidade de 90% e

especificidade de 87%. Os autores sugerem que o teste seja realizado entre 28 e 32 semanas, ocasião em que o poder discriminatório é maior ⁽²⁹⁾.

Atualmente, o estudo com a maior casuística no teste de infusão da angiotensina é relatado por Öney e Kaulhausen e inclui 231 primigestas. Para uma dose de até 10ng/kg/min, os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo encontrados são de 77, 84, 45 e 96%, respectivamente ⁽³⁰⁾. Apesar dos bons resultados, esse teste tem alto custo, é demorado e apresenta tal grau de sofisticação técnica que inviabiliza sua aplicação na rotina prática.

Em 1974, o grupo de Gant descreve o teste pressórico supino ou “roll-over-test”, um teste simples realizado entre 28 e 32 semanas de gestação. Nele, a pressão arterial da gestante é aferida, a cada cinco minutos, durante 20 minutos, com a paciente em decúbito lateral esquerdo. Os valores obtidos são comparados com aqueles registrados logo após mudança para o decúbito dorsal e cinco minutos depois. Considera-se o teste positivo, quando a pressão diastólica sofre aumento de pelo menos 20mmHg, após a mudança postural. Aplicando o teste em 38 primigestas, os autores observam que 20 (91%) das 22 pacientes com testes negativos permanecem normotensas, durante a gestação (valor preditivo negativo), enquanto 15 (93%) das 16 mulheres com testes positivos desenvolvem a DHEG subsequentemente (valor preditivo positivo) ⁽³¹⁾. Em estudo realizado no nosso meio, Kahhale examina 109 primigestas e encontra valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 67, 94, 63 e 95%, respectivamente ⁽³²⁾.

Apesar dos bons resultados referidos com o “roll-over-test”, podem influenciar as medidas da pressão arterial diversas variáveis como: o efeito hidrostático e a posição da paciente, o braço em que se realizam as medidas da pressão arterial, a interferência do ambiente externo, flutuações espontâneas da pressão arterial, a síndrome da hipotensão supina, inacuracidade e erros de leitura das medidas, além do erro-padrão inerente ao método. Tudo isso explica a grande variabilidade dos resultados encontrados na literatura com esse teste, sendo que os valores de sensibilidade relatados variam de 28 a 88%, e os de especificidade, de 35 a 98%.

Em 1976, Page e Christianson propõem o valor da pressão arterial média, observado no segundo trimestre da gestação, como marcador prognóstico. Em estudo com quase 15.000 gestantes, os autores verificam que quando o valor da pressão arterial média é maior ou igual a 90mmHg, há aumento significativo da taxa de natimortos, restrição de crescimento intra-uterino e ocorrência de pré-eclâmpsia, no terceiro trimestre da gestação ⁽³³⁾.

O estudo de Moutquin et al. envolve 808 nulíparas com aferições periódicas da pressão arterial, durante o segundo trimestre da gestação. A incidência de pré-eclâmpsia é de 6,3%, os valores de sensibilidade encontrados variam de 56 a 71% (de acordo com a idade gestacional), e os de especificidade vão de 32 a 78% ⁽³⁴⁾. Em outro estudo com 700 primigestas, Villar e Sibai também encontram baixos valores de sensibilidade e valor preditivo positivo ⁽³⁵⁾.

Higgins et al. analisam, prospectivamente, a utilidade da monitorização ambulatorial de pressão arterial, entre 18 e 24 semanas, em grupo de 1.048 primigestas saudáveis para predição da pré-eclâmpsia. Nesse estudo, os autores observam 23 casos da doença e, apesar de os valores de pressão arterial nesse grupo serem significativamente maiores do que no grupo que não desenvolve a doença, para um valor de corte de pressão arterial diastólica média acima de 71mmHg, a sensibilidade observada é de 22%, a especificidade, de 97%, e os valores preditivos positivo e negativo, de 15 e 98%, respectivamente. Para pressão arterial média acima de 86mmHg, os valores são: 22, 96, 11 e 98%, respectivamente ⁽³⁶⁾.

Testes Bioquímicos

O estado da unidade feto-placentária pode ser investigado por meio da dosagem de alguns dos seus produtos metabólicos presentes no sangue materno. Programas amplamente instituídos de rastreamento bioquímico de aneuploidias fetais, no segundo trimestre da gestação, tornaram possível estudar a capacidade dos peptídeos, habitualmente dosados, em predizer o posterior desenvolvimento de pré-eclâmpsia na gestação.

Luckas et al. examinam, prospectivamente, os níveis séricos da porção beta da gonadotrofina coriônica humana, medida entre 15 e 18 semanas, em 430 primigestas. O nível médio desse hormônio nas 19 (4,4%) mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, posteriormente, é significativamente maior do que no grupo controle (1,52 vs 1,10 múltiplos da mediana; $p=0,03$). Entretanto, uma taxa de detecção de 79% é atingida às custas de uma especificidade de somente 54% ⁽³⁷⁾.

Em outro estudo prospectivo de 685 gestantes, 35 (5,1%) das quais desenvolvem pré-eclâmpsia, Aquilina et al. dosam os níveis séricos de inibina A e gonadotrofina coriônica humana entre 15 e 19 semanas. Para uma especificidade de 90%, a sensibilidade da inibina A é de 49% e o valor preditivo positivo, 23%. Os respectivos valores para a gonadotrofina coriônica são de 31 e 16% ⁽³⁸⁾.

Os outros marcadores estudados nas dosagens bioquímicas do segundo trimestre são a alfa-feto proteína e o estriol. Para níveis de alfa-feto proteína acima de dois múltiplos da mediana, a sensibilidade relatada na literatura varia de 3,3 a 9,5% para especificidades de 93 a 99% ⁽³⁹⁻⁴³⁾. Já o papel do estriol é relatado por Stamilio et al., em estudo prospectivo de 1.998 casos, dos quais 128 (6,4%) desenvolvem a pré-eclâmpsia. Para níveis hormonais menores do que 0,9 múltiplos da mediana, a sensibilidade é de 45% e a especificidade, de 70% ⁽⁴⁴⁾.

Mais recentemente, com a implementação de programas combinados de rastreamento de anomalias fetais no primeiro trimestre da gestação, criou-se a oportunidade de investigar a utilidade dos marcadores bioquímicos nesse período da gestação. Em estudo envolvendo 5.584 gestações únicas, demonstramos que níveis da fração beta da gonadotrofina coriônica e da proteína A plasmática associada à gestação abaixo do 10º percentil, entre 10 e 14 semanas de gestação, identificam 19 e 16% dos casos de pré-eclâmpsia ($n=135$), respectivamente ⁽⁴⁵⁾.

Em outro estudo prospectivo, o papel dos marcadores bioquímicos, dosados entre 11 e 14 semanas de gestação, é estudado, prospectivamente, em 878 gestações únicas. Valores da proteína A plasmática associada à gestação abaixo do 10º percentil identificam 23% dos casos de pré-eclâmpsia nesse estudo ⁽⁴⁶⁾.

A fibronectina é uma glicoproteína cujos níveis plasmáticos aumentam, de maneira fisiológica, durante o terceiro trimestre da gestação. Em 1986, Lazarchick

et al. demonstram que, para um valor limiar de 400mg/ml, a elevação da fibronectina ocorre em 16 das 17 pacientes que desenvolvem subseqüentemente a doença e, em treze desses casos, o aumento ocorre até um mês antes do surgimento da hipertensão ⁽⁴⁷⁾. Posteriormente, Dreyfus et al. conduzem estudo prospectivo com 156 primigestas saudáveis determinando os níveis plasmáticos de fibronectina, a partir de 18 semanas e a cada 6 semanas. Nesse grupo, ocorrem oito (5%) casos de pré-eclâmpsia, três (38%) dos quais apresentam níveis elevados de fibronectina, pelo menos quatro semanas antes do início das manifestações clínicas. A especificidade registrada é de 97% e o valor preditivo positivo, de 38% ⁽⁴⁸⁾.

Testes de Função Renal

A partir da observação de que ocorre redução significativa da excreção urinária de cálcio em gestantes com pré-eclâmpsia ⁽⁴⁹⁾, Sanchez-Ramos et al. conduzem estudo prospectivo com 103 nulíparas, coletando amostras de urina de 24 horas, em três ocasiões, durante o pré-natal (10-24 semanas, 25-32 semanas e de 32 semanas até o termo). Os autores comprovam, desde a primeira amostra, que ocorre menor excreção urinária de cálcio no grupo que, mais tarde, desenvolve pré-eclâmpsia, quando comparado ao que persiste normotenso. Empregando um valor limiar de 195mg/24h, a sensibilidade do teste é de 88%, a especificidade, de 84% e o risco relativo, de 5,5 ⁽⁵⁰⁾.

Num estudo posterior com 387 gestantes, Conde-Agudelo et al. verificam que uma razão cálcio/creatinina urinária $< 0,75$, entre 20 e 27 semanas, identifica 31% dos treze casos de pré-eclâmpsia, com especificidade de 78% ⁽⁵¹⁾.

Millar et al. examinam a relação entre calicreína e creatinina urinárias, colhidas entre 16 e 20 semanas, em 307 gestantes. Valores menores do que 200 identificam dez dos doze (sensibilidade= 83%) casos de pré-eclâmpsia, e os autores observam resultado falso-positivo em somente um dos 295 (0,3%) casos normais ⁽⁵²⁾. No mesmo ano, Kyle et al. ⁽⁵³⁾ publicam estudo em que recrutam, prospectivamente, 459 gestantes nulíparas na 28ª semana e confirmam a redução da relação entre calicreína e creatinina urinárias no grupo que posteriormente

desenvolve pré-eclâmpsia. Todavia, nesse estudo a sensibilidade é de 65% e a especificidade, de 75%.

Exame Dopplervelocimétrico das Artérias Uterinas

Em 1983, Campbell et al. relatam pioneiramente a investigação não invasiva do fluxo sanguíneo dos vasos arqueados do útero, com o Doppler pulsátil, no 2º e 3º trimestres da gestação. A partir de um subgrupo de 30 gestações normais, os autores definem nomograma para o perfil dopplervelocimétrico normal desse vaso. O outro subgrupo estudado é composto por 31 gestações complicadas por hipertensão, proteinúria ou restrição de crescimento fetal, e nele, o perfil dopplervelocimétrico alterado está associado à menor idade gestacional no parto, maior frequência de proteinúria e baixo peso ao nascer ⁽¹⁵⁾.

Examinando as artérias arqueadas uterinas com Doppler contínuo, Schulman et al. identificam nove casos, num total de 255, que apresentam relação AB média maior do que 2,7 na 26ª semana de gestação. Dentre esses, três casos desenvolvem complicação hipertensiva na gestação ⁽⁵⁴⁾.

Esse e outros estudos subseqüentes comprovam a associação entre hipertensão no ciclo gravídico-puerperal e aumento dos índices de impedância na circulação útero-placentária, além de evidenciarem a importância dessas alterações dopplervelocimétricas como marcadores de complicações na gestação.

Pereira Jr et al. examinam, por meio do Doppler contínuo abdominal, 180 gestações únicas entre 26 e 42 semanas, incluindo 53 gestantes com diagnóstico de hipertensão crônica ou toxemia. Nesse estudo, o exame dopplervelocimétrico revela-se alterado em 89 (49%) casos, dentre os quais 69 gestantes apresentam, ou desenvolvem, subseqüentemente, complicações hipertensivas ⁽⁵⁵⁾. Outro estudo português com 137 grávidas hipertensas também demonstra que alterações dopplervelocimétricas, presentes em pelo menos uma das artérias uterinas, estão associadas à maior incidência de complicações maternas e neonatais ⁽⁵⁶⁾.

As alterações dopplervelocimétricas observadas nesses casos parecem estar relacionadas a distúrbio da invasão trofoblástica. Esse distúrbio pode ser demonstrado pela transformação incompleta da parede músculo-elástica das

artérias espiraladas, observada em estudos histológicos de fragmentos de biópsia do leito placentário de gestações complicadas por hipertensão ⁽⁹⁾. Estudos posteriores comprovam a associação entre as alterações dopplervelocimétricas e histológicas do leito placentário. Aguiar apresenta, em tese de doutorado, resultados de estudo transversal de 88 amostras de biópsias uterinas do leito placentário realizadas no momento do parto. A análise histológica revela, dentre 43 (49%) casos com incisura uterina bilateral, frequência de arteriopatia decidual significativamente maior quando comparada ao grupo sem incisura (55,8% vs 2,2%, $p = 0,05$) ⁽¹⁶⁾.

A partir da constatação das associações recíprocas entre as complicações hipertensivas na gestação, disfunção no processo fisiológico da invasão trofoblástica, e alterações dopplervelocimétricas denotando aumento da resistência do território útero-placentário, diversos trabalhos testam a hipótese de que o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas, em fase precoce da gestação, permite identificar gestações com aumento da resistência útero-placentária e substancial risco de desenvolver, subseqüentemente, complicações relacionadas à falha da invasão trofoblástica, como a doença hipertensiva específica da gestação.

A revisão, a seguir, busca elencar os estudos que investigam o desempenho da avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas para predição da doença hipertensiva específica da gestação, em populações não selecionadas.

Estudos com Doppler Contínuo

Os primeiros estudos com casuísticas mais amplas examinam a circulação útero-placentária com o uso de sistemas de Doppler contínuo.

Bewley et al. examinam 963 gestações únicas, entre 16 e 24 semanas, pela via abdominal. Os vasos estudados em cada gestante incluem as artérias arqueadas e uterinas, nos lados direito e esquerdo. Foi considerado resultado anormal, o encontro de valor médio dos índices de resistência dos quatro vasos examinados acima do 95º percentil para a idade gestacional. Os autores apresentam os resultados referentes a 96% dos casos examinados e, nesse grupo, a incidência de doença hipertensiva específica da gestação é de 4,8%. Os valores

de sensibilidade, especificidade e preditivos positivo e negativo do teste aplicado são: 23, 96, 20 e 96%, respectivamente ⁽⁵⁷⁾.

Bower et al. recrutam, prospectivamente, 2.430 gestantes para avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, entre 18 e 22 semanas. Os autores obtêm o sonograma de ambas as artérias examinadas em 2.393 (98,5%) casos, e em 33 (1,4%) casos, de somente um dos lados. Trezentas e vinte e nove (13,5%) gestantes têm achado dopplervelocimétrico alterado, definido como índice de resistência médio acima do 95º percentil para a idade gestacional e/ou presença de incisura, em pelo menos uma das artérias examinadas. Na análise dos dados são considerados os resultados de 2.058 (85%) casos, nos quais a doença hipertensiva específica da gestação incide em 52 (2,5%). Os valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo são 75, 86, 12 e 99%, respectivamente. O risco relativo encontrado é de 16 ⁽⁵⁸⁾.

Os estudos de predição, baseados em sistemas de Doppler contínuo “cego”, demonstram resultados, por vezes, contraditórios. As incongruências podem ser atribuídas, em parte, a diferenças metodológicas, tais como a idade gestacional em que os estudos foram conduzidos, diferenças quanto aos critérios adotados para definir Doppler alterado e desfechos de interesse. Porém, outra variável metodológica de extrema relevância é o caráter “cego” da investigação. Isso torna mais dificultosa a correta identificação do vaso uterino e, conseqüentemente, aumenta o risco de se insonar equivocadamente vasos próximos, tais como as artérias arqueadas e ilíacas internas. Também não é possível garantir que o vaso uterino seja sempre insonado numa mesma porção, prejudicando a uniformidade e a reprodutibilidade do método. Em virtude dessas limitações técnicas, do caráter subjetivo e altamente dependente da experiência do operador, o Doppler contínuo não é método recomendado, nos dias atuais, para avaliação das artérias uterinas.

Estudos com Doppler Pulsátil

Com os sistemas de Doppler de onda pulsátil, por meio dos quais é possível identificar o vaso a ser examinado na imagem ultra-sonográfica bidimensional, algumas limitações técnicas impostas pelo método “cego” podem ser contornadas. Todavia, dificuldades técnicas ainda podem ocorrer, principalmente naqueles casos

com baixo fluxo ou fluxo anômalo. Posteriormente, o mapeamento de fluxo a cores e as sondas endovaginais tornam possível identificar, com maior acurácia e reprodutibilidade, as artérias uterinas em, virtualmente, todos os casos examinados (figura 1).

Figura 1 - Identificação das artérias uterinas (setas) pelo mapeamento de fluxo colorido na 20ª semana de gestação. Imagem à esquerda: cruzamento com a artéria ilíaca obtida pela técnica abdominal. Imagem à direita: trecho da artéria uterina ao nível do orifício interno do colo uterino, técnica endovaginal

Avaliando os resultados de 1.757 gestações únicas examinadas, prospectivamente, pela via abdominal, entre 22 e 25 semanas, com Doppler colorido e pulsátil, Albaiges et al. observam alterações dopplervelocimétricas em 128 (7,3%) casos, assim distribuídos: índice de pulsatilidade médio acima de 1,45 em 89 (5,1%) casos, incisura bilateral em 77 (4,4%), e concomitância dos dois achados em 38 (2,2%) gestantes. Sessenta e cinco (3,7%) casos desenvolvem a doença hipertensiva específica da gestação. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo encontrados para índice de pulsatilidade médio aumentado ou presença de incisura bilateral são 45, 94, 23 e 98%, respectivamente. Para os casos de doença hipertensiva específica da gestação, com parto antes da 34ª semana (n= 10), os respectivos valores são de 90, 93, 7 e 99% ⁽⁵⁹⁾.

No estudo prospectivo multicêntrico de Papageorgiou et al., é utilizado o Doppler colorido e pulsátil para examinar 8.335 gestações únicas, entre 22 e 24 semanas, pela via endovaginal. O sonograma das artérias uterinas é obtido, com Doppler colorido e pulsátil, de forma satisfatória, em 98,4% dos casos. São analisados os resultados de 7.851 gestações. Alterações dopplervelocimétricas são encontradas em 932 (11,9%) casos, assim distribuídos: índice de pulsatilidade médio acima de 1,63, em 401 (5,1%) casos; incisura bilateral, em 728 (9,3%), e concomitância dos dois achados, em 197 (2,5%) gestantes. Cento e treze (1,4%) casos apresentam a doença hipertensiva específica da gestação. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo encontrados para índice de pulsatilidade médio aumentado ou presença de incisura bilateral são 57, 89, 7 e 99%, respectivamente. Nesse estudo, os autores também identificam os casos com parto antes de 34 semanas (n= 36) e, para esse desfecho, os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo são: 89, 89, 3 e 99%, respectivamente ⁽⁶⁰⁾.

Phupong et al. examinam 322 gestações únicas, sem doenças clínicas associadas, entre 22 e 28 semanas (média= 24,9) de gestação. Os exames são realizados com Doppler colorido e pulsátil, pela via abdominal, e 58 gestantes apresentam incisuras uterinas protodiastólicas; estas são unilaterais em 35 (10,9%) casos, e bilaterais em 23 (7,1%). Dezenove (5,9%) gestantes desenvolvem, subseqüentemente, pré-eclâmpsia, e os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para o achado de incisura uterina, em qualquer dos vasos examinados, são 37, 83, 12 e 96%, respectivamente. O risco relativo encontrado nesse estudo é de 2,7 (IC95%= 1,1 a 6,5) ⁽⁶¹⁾.

Em trabalho desenvolvido no Rio de Janeiro, Rezende Filho et al. avaliam 454 gestantes e identificam incisura bilateral em 126 (28%). Nessas, vinte e quatro (19%) desenvolvem a DHEG. Quando esse achado é associado com o encontro de relação AB > 2,6, existe aumento significativo no valor preditivo positivo (68%), com queda na sensibilidade de 100 para 88% ⁽¹⁸⁾.

Na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Costa et al. conduzem estudo longitudinal prospectivo que inclui 45 gestantes primigestas, sem história de doenças crônicas. Os exames dopplervelocimétricos das artérias uterinas são realizados segundo a técnica padronizada por Bewley et

al., em quatro períodos distintos: 18-20, 24-26, 28-30 e 34-36 semanas. Comparando os índices de impedância encontrados no grupo de gestações, com desfecho normal (n= 33), com o grupo de 12 casos que apresentam complicações da gestação ou perinatais, os autores concluem que o melhor período para a realização do exame dopplervelocimétrico para predição de complicações da gestação é entre 24 e 26 semanas ⁽⁶²⁾. Nesse período, incisuras uterinas bilaterais são observadas em 21 (46,7%) casos, e esse achado inclui todos os quatro casos de pré-eclâmpsia, com valor preditivo positivo de 19% ⁽¹⁹⁾.

Estudos em Duas Etapas

Os estudos até aqui descritos têm, em sua maioria, avaliações dopplervelocimétricas realizadas durante a ultra-sonografia obstétrica morfológica, o que habitualmente ocorre ao redor da 20ª semana de gestação. Alguns estudos passam a reexaminar os casos com achados dopplervelocimétricos alterados numa etapa mais tardia, com o intuito de aumentar a especificidade do método; são os chamados estudos em duas etapas.

Apesar de amplamente difundidos nos dias atuais, os sistemas “duplex” eram escassos e de acesso limitado. Para racionalizar o seu uso, os estudos em duas etapas são executados de forma que, na primeira etapa, as avaliações sejam realizadas com Doppler contínuo, e na segunda, os casos alterados sejam reavaliados com Doppler pulsátil.

O estudo prospectivo de Bower et al., já descrito anteriormente ⁽⁵⁸⁾, agenda uma segunda avaliação dopplervelocimétrica para o subgrupo de 329 casos que apresenta resultado alterado no primeiro exame realizado entre 18 e 22 semanas. Duzentas e setenta e três (83%) gestantes retornam para a segunda avaliação, que também é realizada pela via abdominal, na 24ª semana de gestação, porém com Doppler colorido e pulsátil. Os autores identificam 104 casos com persistência dos achados dopplervelocimétricos alterados (índice de resistência acima do 95º percentil para idade gestacional ou presença de incisura em pelo menos uma das artérias uterinas). A análise final é baseada num total de 2.026 gestações, e os autores relatam que a presença de incisura uterina é melhor preditor da doença hipertensiva específica da gestação do que a elevação dos índices de resistência.

Os valores de sensibilidade, especificidade e risco relativo, para presença de incisura uterina, são 78%, 96% e 68, respectivamente ⁽⁶³⁾. Quando esses resultados são comparados com aqueles observados na primeira etapa, o exame realizado na 24^a semana apresenta sensibilidade semelhante, porém a especificidade e o valor preditivo positivo são superiores.

Harrington et al. analisam resultado de 1.204 gestações não selecionadas, em estudo de duas fases. A primeira avaliação é realizada com Doppler contínuo, entre 19 e 21 semanas, que identifica 214 (17,8%) casos com incisura uterina ou medida do índice de resistência acima do 95º percentil. Desse subgrupo, 185 gestantes retornam para a segunda avaliação, realizada pela via abdominal, com Doppler pulsátil e colorido, entre 24 e 25,6 semanas. Nessa etapa, 48 gestantes apresentam persistência das incisuras, bilateralmente, cujos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para doença hipertensiva específica da gestação (n= 44; 3,7%) são 55, 98, 50 e 98%, respectivamente. Os casos de doença hipertensiva específica da gestação, cujo parto ocorre antes de 34 semanas (n= 16; 1,3%), também são analisados, e os respectivos valores de predição encontrados são: 81, 97, 27 e 99% ⁽⁶⁴⁾.

Mais recentemente, Carbillon et al. ⁽⁶⁵⁾ conduzem estudo prospectivo longitudinal de 243 gestantes, em que utilizam Doppler colorido e pulsátil, pela via abdominal, nas duas avaliações realizadas em períodos distintos: entre 12–14 e 22–24 semanas. Na primeira avaliação, 55 (22,6%) gestantes apresentam incisura unilateral, e 84 (34,6%), bilateral. Já no segundo exame, 14 (5,8%) casos exibem incisura unilateral e 21 (8,6%), bilateral. De acordo com os achados dos exames dopplervelocimétricos, os casos são agrupados da seguinte forma: ausência de incisura uterina protodiastólica em ambos os exames (n= 104; 42,8%), presença de incisura unilateral/bilateral que desaparece (n= 104; 42,8%), incisuras que persistem unilateralmente (n= 14; 5,8%) ou bilateralmente (n= 21; 8,6%). Dentre os doze (4,9%) casos que desenvolvem a doença hipertensiva específica da gestação, 10 (83,3%) exibem achado de incisura uni ou bilateral, no primeiro trimestre, e oito (66,7%), no segundo trimestre. A presença de incisura bilateral em ambos os exames apresenta valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 42, 93 e 24%, respectivamente.

Estudos no Primeiro Trimestre da Gestação

Durante a década passada, os avanços tecnológicos observados nos sistemas de ultra-sonografia permitiram o desenvolvimento de novas sondas e aumento na resolução das imagens produzidas. Com isso, inicia-se uma nova era na propedêutica fetal, com ênfase em diagnósticos e marcadores fetais do primeiro trimestre da gestação. O aprimoramento tecnológico aumentou também a sensibilidade dos sistemas dopplervelocimétricos, permitindo a concomitante convergência dos estudos de predição para o final do primeiro trimestre da gestação.

Harrington et al. examinam 626 gestantes, entre 12 e 16 semanas, pela via endovaginal: 278 (44,4%) não apresentam incisura protodiastólica, 143 (22,9%) apresentam incisura unilateral e 205 (32,7%), achado bilateral. Os valores dos índices de resistência e pulsatilidade nos casos que vêm a desenvolver a doença hipertensiva específica da gestação são significativamente maiores do que os encontrados no grupo com desfecho normal. Nesse estudo, a presença de incisura bilateral identifica 27 dos 30 casos de doença hipertensiva específica, com especificidade de 69%; sendo a razão de chances de 22,0 (IC95%= 6,6 a 73,8) ⁽⁶⁶⁾. Numa reanálise desses dados, os autores testam modelos multiparamétricos que incluem variáveis como: idade gestacional no exame, presença de incisura bilateral, índice de resistência, índice de pulsatilidade, velocidades máxima sistólica e média da artéria uterina, além do índice de pulsatilidade da artéria umbilical, e constatam melhora da especificidade (85%) do método ⁽⁶⁷⁾.

Martin et al. examinam, prospectivamente, 3.324 gestantes entre 11 e 14 semanas, pela via abdominal. Nesse estudo, empregam o Doppler colorido para identificar o ramo ascendente da artéria uterina na altura do orifício interno do colo em imagem sagital (figura 2) e, a seguir, aplicam o Doppler pulsátil para obter os sonogramas. Ambas as artérias uterinas são examinadas, de forma satisfatória, em 96% dos casos. A análise dos resultados é baseada em 3.045 casos; incisura protodiastólica unilateral é encontrada em 18,6% dos casos examinados e 55,5% apresentam incisura bilateral. Sessenta e três (2,1%) gestantes desenvolvem DHEG, e a sensibilidade para valores de índice de pulsatilidade médio acima de 2,35 (95º percentil) é de 27%, especificidade de 95%, VPP de 11%, e VPN de 98%.

Os autores estratificam os casos de DHEG, segundo a idade gestacional em que ocorre o parto, e relatam relação inversa com os valores de sensibilidade ⁽⁶⁸⁾.

Schuchter et al. recrutam 425 gestantes, entre 11 e 14 semanas, para exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas. Apesar de aplicar metodologia semelhante a do estudo de Martin et al., obtêm o sonograma, de forma satisfatória, em somente 380 (89,4%) casos. Os valores do índice de pulsatilidade médio correspondentes à média e ao percentil 90 são de 1,70 e 2,51, respectivamente. São observadas incisuras uterinas, em pelo menos uma das artérias examinadas, em 38% dos casos examinados. Não são observados casos de doença hipertensiva específica da gestação no grupo estudado ⁽⁶⁹⁾.

Figura 2 - Exame dopplervelocimétrico da artéria uterina pela via abdominal com 12 semanas. Parte superior: imagem ultra-sonográfica sagital do útero com mapeamento colorido da artéria uterina na altura do orifício cervical. Parte inferior: sonograma da artéria uterina exibindo incisura (seta)

O estudo prospectivo de Gómez et al. ⁽⁷⁰⁾ é baseado na avaliação dopplervelocimétrica endovaginal das artérias uterinas, entre 11 e 14 semanas, de 999 gestações únicas. Nessa fase da gestação, incisura uterina bilateral é encontrada em 41% dos casos examinados. Os autores definem os valores correspondentes ao 95º percentil do índice de pulsatilidade médio, em cada semana gestacional, e observam redução significativa de 1,96, na 11ª semana, até

1,58, na 14^a. Esse critério identifica 53 (5,3%) gestações, no grupo estudado, e os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para predição da doença hipertensiva específica da gestação (n= 22) são de 24, 95, 11 e 98%, respectivamente.

Apesar de ampla variação (tabela 2) nos valores de sensibilidade encontrados na literatura, gestações com aumento dos índices de impedância dopplervelocimétricos das artérias uterinas apresentam risco aumentado para desenvolver complicações relacionadas à falha da invasão trofoblástica, como a doença hipertensiva específica da gestação. A persistência de incisura uterina, principalmente quando bilateral, é outro marcador de risco, e sua especificidade aumenta com a idade gestacional. Os valores de sensibilidade parecem ser maiores para formas mais graves das doenças. Em contrapartida, o valor preditivo reduz nesses casos.

Reprodutibilidade

Em um estudo retrospectivo, dois examinadores experientes avaliam, subjetivamente, os sonogramas das artérias uterinas de 50 gestações examinadas, entre 18 e 22 semanas, de forma independente e “cega” aos resultados das respectivas gestações. Nessa análise, os sonogramas são classificados em: normal ou levemente alterado, moderadamente alterado e alteração grave. Em 86% dos casos, houve concordância na classificação atribuída por ambos os operadores, e o índice kappa é igual a 0,78 (IC95%= 0,63 a 0,93) ⁽⁷¹⁾.

Hollis et al., em estudo prospectivo, examinam a reprodutibilidade do método de avaliação dopplervelocimétrica, pela via abdominal, entre 10 e 14 semanas. Neste estudo, a concordância subjetiva entre os dois operadores ocorre em 82% (74/90) das avaliações, e o índice kappa varia de 0,58 a 0,66 ⁽⁷²⁾.

Em estudo com 100 gestantes avaliadas, prospectivamente, pela via endovaginal, na 23^a semana de gestação, Papageorgiou et al. demonstram que aferições do índice de pulsatilidade, realizadas por diferentes operadores, diferem menos de 0,27, em 95% das ocasiões, e a diferença observada não depende do valor do índice de pulsatilidade ⁽⁷³⁾.

Tabela 1 - Testes preditivos da pré-eclâmpsia relatados na literatura

Testes de Perfusão Placentária e Resistência Vascular	
	Pressão arterial média no segundo trimestre
	Teste pressórico da hipertensão supina de Gant ("roll-over test")
	Teste do exercício isométrico de Lind
	Teste de infusão da angiotensina
	Ligação plaquetária à angiotensina II
	Metabolismo do cálcio plaquetário
	Renina
	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
	Dopplerfluxometria
Testes da Função Endócrina da Unidade Feto-Placentária	
	Gonadotrofina coriônica humana
	Alfa-feto proteína
	Estriol
	Inibina A
	Proteína A plasmática associada à gestação
	Activina A
	Hormônio liberador da corticotropina
Testes da Função Renal	
	Ácido úrico
	Microalbuminúria
	Excreção urinária de cálcio
	Calicreína urinária
	Microtransferrinúria
	N-acetil-beta-glicosaminidase
Testes da Função Endotelial e Estresse Oxidativo	
	Contagem plaquetária
	Fibronectina
	Moléculas de ativação plaquetária e adesão endotelial
	Endotelina
	Prostaciclina
	Tromboxana
	Citocinas
	Homocisteína
	Resistência à insulina
	Anticorpos antifosfolípidos
	Inibidor da ativação do plasminogênio
	Fator de crescimento placentário
	Leptina
	Hematócrito
	Proteínas totais
	Antitrombina III
	Magnésio
	Cálcio
	Ferritina
	Transferrina
	Haptoglobina
	Peptídeo atrial natriurético
	Beta-2-microglobulina
	Marcadores genéticos

Tabela 2 - Estudos de predição da doença hipertensiva específica da gestação pela avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, em populações não selecionadas de gestantes

	autor, ano	via	Doppler	período	critério	n	DHEG	SEN	ESP	VPP	VPN	RR
Primeiro Trimestre	Harrington, 1997	E	PULS + COL	12-16	incisura bilateral	626	4,8	90,0	70,1	13,2	99,3	18,5
	Martin, 2001	A	PULS + COL	11-14	IP > P95	3.045	2,1	27,0	95,4	11,0	98,4	6,9
	Gomez, 2005	E	PULS + COL	11-14	IP > P95	999	2,2	24,0	95,1	11,3	97,9	6,7
	Bewley, 1991	A	CONT	16-24	IR > P95	963	4,8	22,7	95,5	19,6	96,3	5,3
	Bower, 1993 *	A	CONT	18-22	IR > P95 ou incisura	2.430	2,5	75,0	85,5	11,9	99,2	15,8
Segundo Trimestre	Albaiges, 2000	A	PULS + COL	22-25	IP > P95 ou incisura bilateral	1.757	3,7	44,6	94,1	22,7	97,8	10,3
	Papageorgiou, 2001	E	PULS + COL	22-24	IP > P95 ou incisura bilateral	7.851	1,4	56,6	88,8	6,9	99,3	9,7
	Phupong, 2003	A	PULS + COL	22-28	incisura	322	5,9	36,8	83,2	12,1	95,5	2,7
	Costa, 2005	A	PULS + COL	24-26	incisura bilateral	45	8,9	100	58,5	19,0	100	NA
Duas Etapas	Steel, 1990	A	CONT	16-22 24	IR > 0,58	1.198	3,4	79,4	90,7	22,9	99,2	29,3
	Bower, 1993 *	A	PULS + COL	24	incisura bilateral	2.058	1,8	78,4	96,3	28,4	99,6	68,4
	Harrington, 1996	A	CONT PULS + COL	19-21 24-25,6	incisura bilateral	1.204	3,7	54,5	97,9	50,0	98,3	28,9
	Carbillon, 2004	A	PULS + COL	12-14 22-24	incisura bilateral	243	4,9	41,7	93,1	23,8	96,8	7,6

* estudos que examinam a mesma população.

A: abdominal; E: endovaginal; CONT: Doppler de onda contínua; PULS + COL: Doppler de onda pulsátil e colorido; IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; DHEG: incidência de doença hipertensiva específica da gestação (%); SEN: sensibilidade (%); ESP: especificidade (%); VPP: valor preditivo positivo (%); VPN: valor preditivo negativo (%); RR: risco relativo; NA: não aplicável.

CASUÍSTICA e MÉTODO

Este foi um estudo prospectivo, observacional, conduzido na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, durante o período de Julho/2001 a Setembro/2003.

Avaliações dopplervelocimétricas das artérias uterinas foram realizadas em gestantes acompanhadas no Serviço de Pré-Natal da referida instituição. Tais exames foram realizados em dois momentos da gestação: entre a 11^a e 13^a semana de gestação e entre a 20^a e 24^a semana. Os resultados destes exames dopplervelocimétricos não foram informados aos profissionais que atendiam e seguiam clinicamente estas gestantes.

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (anexo I).

CASUÍSTICA

Gestantes matriculadas para seguimento pré-natal, no Ambulatório da referida instituição, são rotineiramente encaminhadas para exame ultra-sonográfico, entre 11 e 13^{+6/7} semanas ⁽⁷⁵⁾. Enquanto aguardavam a sua realização, as gestantes foram convidadas para participar do estudo, após serem informadas sobre os exames dopplervelocimétricos propostos e os seus objetivos. Aquelas que concordaram em participar fizeram-no por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo II).

Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo gestantes com mais de 18 anos, que apresentaram confirmação ultra-sonográfica da presença de feto único vivo intra-

uterino, sem evidências de moléstia trofoblástica associada, com idade gestacional entre 11 e 13^{+6/7} semanas, no momento da primeira avaliação dopplervelocimétrica. Elas deveriam estar matriculadas para seguimento pré-natal, na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Critérios de Exclusão

Não participaram do estudo gestantes que referiram diagnóstico prévio à gestação de malformação uterina congênita ou antecedente de cirurgia do colo uterino, além daquelas com leiomioma uterino, déficit cognitivo ou doença psiquiátrica grave.

Também foram excluídos os casos que não atenderam as duas avaliações dopplervelocimétricas propostas, as gestantes que não realizaram acompanhamento pré-natal adequado, até o final da gestação, na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, além daquelas em que o resultado da gestação não foi obtido ou os dados eram incompletos.

Tamanho Amostral

Índices Dopplervelocimétricos Normais

A partir dos valores de desvio padrão encontrados na literatura:

- índice de resistência: 0,07 a 0,10 (entre 10 e 13 semanas) e 0,08 a 0,09 (entre 19 e 22 semanas) ⁽⁷⁶⁾; e 0,09 a 0,11 (entre 12 e 16 semanas) ⁽⁶⁶⁾;
- índice de pulsatilidade: 0,45 a 0,67 (entre 10 e 13 semanas) e 0,27 a 0,29 (entre 19 e 22 semanas) ⁽⁷⁶⁾; e 0,55 a 0,75 (entre 12 e 16 semanas) ⁽⁶⁶⁾.

São necessários 269 casos com desfecho normal para determinar os valores de referência dos índices dopplervelocimétricos, em nossa população, com erro máximo da estimativa de até 5% e nível de significância de 5%.

Predição de Pré-Eclâmpsia

Partindo das premissas enumeradas:

- incidência da doença hipertensiva específica da gestação de 5%;
- proporção de 25% de casos com alteração dopplervelocimétrica, no grupo que vem a desenvolver a doença hipertensiva específica na gestação, e de 5% no grupo que não desenvolve a complicação;
- porcentual de 15% dos casos sem seguimento, após o recrutamento inicial;
- poder do cálculo do tamanho amostral de 80%;
- probabilidade de risco alfa de 5%.

O tamanho amostral necessário para demonstrar risco de pré-eclâmpsia significativamente maior, no grupo com alterações dopplervelocimétricas, e diferença da proporção de casos com essas alterações, entre os grupos com e sem a doença hipertensiva específica da gestação, é de 540 casos.

Caracterização da População do Estudo

Durante o período do estudo, seiscentos e quarenta e cinco mulheres com gestações únicas preencheram os critérios do presente estudo. Na ocasião da primeira avaliação ultra-sonográfica, a idade média materna era de 28,0 anos (intervalo= 18 a 44; DP= 6,1) e 102 (15,8%) mulheres tinham 35 anos ou mais. Duzentas e sete gestantes eram primigestas (32,1%) e 271 (42,0%), nulíparas. O peso materno médio foi de 64,0Kg (intervalo= 36 a 164; DP= 14,8) e o índice de massa corpórea médio, 24,9Kg/m² (intervalo= 13,2 a 56,1; DP= 5,1). Sessenta e quatro (9,9%) gestantes apresentavam IMC maior ou igual a 30.

A idade gestacional média do parto foi de 38,7 sem. (DP= 2,3) dos quais 87 (13,5%) ocorreram antes da 37ª semana. O peso médio de nascimento foi de 3.078g (DP= 585), sendo que quinze (2,3%) crianças nasceram com peso <1.500g, e 76 (11,8%), abaixo de 2.500g. O peso de nascimento foi maior do que 4.000g em

20 (3,1%) recém-nascidos. Segundo a curva de Alexander ⁽⁷⁷⁾, cento e doze (17,4%) crianças nasceram com peso abaixo do percentil 10 e 21 (3,3%), acima do percentil 90. Quatrocentos e cinquenta e seis (70,7%) partos ocorreram no serviço de Obstetrícia da Universidade de São Paulo (Hospital das Clínicas= 437, Hospital Universitário= 19).

MÉTODO

A idade gestacional em cada caso foi calculada a partir da data da última menstruação, desde que confirmada pela datação baseada na medida do comprimento cabeça-nádegas embrionário/fetal obtida em exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre. Quando a data da última menstruação era desconhecida ou havia diferença maior do que cinco dias, entre as estimativas clínica e ultra-sonográfica, foi considerada a última.

Foram realizadas duas avaliações dopplervelocimétricas em cada gestante recrutada: a primeira, entre 11–13 semanas de gestação, e a segunda, entre 20–24 semanas.

Técnica do Exame Dopplervelocimétrico

Todos os exames dopplervelocimétricos foram realizados pelo autor deste estudo ou por um de três pós-graduandos da Clínica Obstétrica (Dr. Julio Toyama, Dra. Carla Bicudo e Dra. Verbênia Costa) sob supervisão direta do referido autor, utilizando ecógrafo modelo Corevision SSA-350A (*Toshiba Corporation*, Japão), com transdutor endovaginal de 6 MHz acoplado.

As gestantes foram examinadas em decúbito dorsal, na posição semi-ginecológica e com a bexiga urinária vazia. Antes do início de cada exame, o transdutor era devidamente revestido, em sua extremidade distal, com preservativo contendo pequena quantidade de gel transmissor no seu reservatório. A seguir, é descrita a técnica de exame dopplervelocimétrico empregada:

- a) introduz-se o transdutor na vagina, identificando o colo uterino no plano sagital mediano;
- b) posiciona-se a extremidade do transdutor no fórnice lateral da vagina e, com o auxílio do Doppler colorido, identifica-se o plexo vascular paracervical e o trajeto da artéria uterina no paramétrio;

- c) aciona-se o Doppler pulsátil e posiciona-se sua janela sobre o segmento da artéria uterina, situado ao nível do orifício interno do colo, para obtenção do sonograma da artéria uterina;
- d) quando os sonogramas forem considerados satisfatórios, isto é, apresentarem aspecto uniforme e contorno nítido, durante pelo menos três ciclos cardíacos maternos, congela-se a imagem da tela para análise;
- e) no sonograma obtido, o contorno da onda correspondente a um ciclo cardíaco completo foi delineado manualmente pela técnica “ponto a ponto”, e os índices dopplervelocimétricos são computados automaticamente pelo programa do ecógrafo;
- f) repete-se o procedimento acima descrito (itens b–d) para a artéria uterina contralateral.

Em cada artéria uterina examinada, foram anotados: índice de resistência, índice de pulsatilidade, relação sístole/diástole, além da presença ou ausência de incisura protodiastólica, definida como a presença de inflexão entre o final da sístole e o início da fase diastólica do ciclo cardíaco (figura 3).

Figura 3 - Sonogramas uterinos. Esquerda: sonograma com incisura protodiastólica (seta) na 12^a semana de gestação; direita: sonograma sem incisura, 22^a semana

Seguimento dos Casos

As gestantes foram acompanhadas nas diversas unidades do serviço de pré-natal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, segundo protocolo específico próprio⁽⁷⁸⁾. Este propõe consultas de pré-natal a cada quatro semanas até a 32ª semana, passando à periodicidade quinzenal, entre 32 e 36 semanas, e, semanalmente, a partir de então, até o parto.

Definição do Grupo Normal

Para determinar os achados dopplervelocimétricos normais, em nossa população. Foram incluídos, nesse grupo, os casos em que a gestação estudada não foi complicada por:

- coexistência de intercorrências clínicas maternas, tais como: doenças tireoidianas, respiratórias, renais ou cardíacas maternas, além de diabetes melitus, collagenoses, vasculopatias, trombofilias e/ou hipertensão arterial;
- parto pré-termo (antes de 37 semanas) ou doença hipertensiva específica da gestação;
- peso de nascimento do produto conceptual menor do que o percentil 10 ou maior do que o percentil 90, na curva de Alexander⁽⁷⁷⁾;
- diagnóstico de óbito fetal ou neonatal, além de anomalia estrutural e/ou cromossômica do produto conceptual.

Definição dos casos de Pré-Eclâmpsia

O resultado primário de interesse foi quanto à ocorrência de pré-eclâmpsia. Esta foi definida como o desenvolvimento de hipertensão arterial, associada à proteinúria e/ou edema de mãos ou face, após a 20ª semana de gravidez, em gestante previamente normotensa ⁽⁷⁹⁾.

Hipertensão arterial foi caracterizada como sendo medida de pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg, medida esta confirmada após cinco minutos de repouso, com a gestante sentada ou em decúbito dorsal horizontal. Proteinúria foi definida pela presença de pelo menos 300mg de proteínas em amostra urinária de 24 horas, ou concentração $\geq 1\text{g/l}$ em amostra simples isolada, ou ainda, resultado ++ ou mais no teste de fita reagente em amostra simples de urina.

Em gestantes com hipertensão arterial crônica, o diagnóstico de pré-eclâmpsia superajuntada foi firmado mediante a demonstração de proteinúria, quando antes, esta era ausente.

No presente estudo, a comprovação da proteinúria foi considerada critério obrigatório para o diagnóstico dos casos de pré-eclâmpsia.

Coleta de Dados

No momento da primeira avaliação dopplervelocimétrica, foram coletados dados clínicos e demográficos de cada gestante (anexo III). Todos esses dados, juntamente com os achados dos exames ultra-sonográficos e dopplervelocimétricos, foram armazenados, prospectivamente, no banco de dados informatizado "*Fetal Database*" versão 3.32 (*The Fetal Medicine Foundation*, Reino Unido).

As informações sobre a evolução e o seguimento pré-natal da gestação, além do resultado das gestações, foram obtidos por meio de consulta e análise dos prontuários hospitalares, do banco de dados informatizado da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, e contatando diretamente as pacientes.

Os resultados dos exames laboratoriais realizados foram consultados no Sistema Informatizado de Informações Hospitalares do HCFMUSP (versão UNIX 1993).

Análise Estatística

Os dados armazenados foram exportados para planilha eletrônica do tipo Excel (*Microsoft Corporation*, EUA) e analisados pelo programa estatístico *StatsDirect* (versão 2.5.3, Reino Unido). Nos testes estatísticos realizados, o nível de significância considerado foi de 5%.

Cálculo do Índice Dopplervelocimétrico Médio

Nas avaliações em que ambas as artérias uterinas foram examinadas com sucesso, o valor médio de cada índice dopplervelocimétrico foi computado, a partir da média aritmética das aferições observadas à direita e à esquerda, conforme as fórmulas a seguir:

$$\text{índice de pulstatilidade médio} = (\text{IP direito} + \text{IP esquerdo}) / 2$$

$$\text{índice de resistência médio} = (\text{IR direito} + \text{IR esquerdo}) / 2$$

$$\text{relação sístole/diástole média} = (\text{AB direito} + \text{AB esquerdo}) / 2$$

Achados Dopplervelocimétricos Normais

Os valores de referência para os índices dopplervelocimétricos e a frequência de incisuras uterinas foram determinados no subgrupo composto por gestações com desfecho normal. Para cada um dos períodos gestacionais em que foram realizadas avaliações dopplervelocimétricas (11 a 13 semanas e 20 a 24 semanas):

- aplicou-se o teste de regressão linear simples para averiguar a relação entre os valores dos índices dopplervelocimétricos médios e a idade gestacional;
- foram determinados os valores correspondentes aos percentis 5, 25, 50, 70, 75, 80, 85, 90 e 95 de cada índice dopplervelocimétrico médio, e a frequência de incisuras uterinas.

Para cada índice dopplervelocimétrico, os valores médios obtidos no primeiro exame foram comparados com os respectivos valores da segunda avaliação, utilizando o teste *t* pareado de Student. O grau de associação entre essas medidas foi examinado pelo teste de correlação de Spearman.

As frequências de incisura uterina na primeira e segunda avaliações foram comparadas por meio do teste de chi-quadrado.

Predição da Pré-Eclâmpsia

Em cada uma das fases da gestação em que foram realizados os exames dopplervelocimétricos, o desempenho dos índices obtidos na predição da doença hipertensiva específica da gestação foi examinado por meio de curvas de características operacionais e as suas respectivas áreas.

De acordo com os percentis definidos no grupo de gestações normais, o achado de incisura uterina e a combinação de diferentes critérios, foram montadas tabelas de contingência (tabela 3) e calculados os valores de:

- sensibilidade: mede a capacidade do teste de predizer a condição anormal nos casos que realmente a apresentam.

$$\text{sensibilidade} = VP / (VP + FN)$$

- especificidade: é a medida da capacidade do teste de apontar ausência da condição nos casos que realmente não a têm.

$$\text{especificidade} = VN / (VN + FP)$$

- valor preditivo positivo: corresponde à proporção de positivos verdadeiros em relação a todas as predições positivas.

$$\text{valor preditivo positivo} = VP / (VP + FP)$$

- valor preditivo negativo: proporção de negativos verdadeiros em relação a todas as predições negativas.

$$\text{valor preditivo negativo} = VN / (VN + FN)$$

- razão de verossimilhança: é uma forma de quantificar o efeito que advém do resultado de um teste sobre a probabilidade de determinado desfecho.

$$\text{razão de verossimilhança} = (VP / DHEG) / (FP / \text{sem DHEG})$$

- risco relativo: consiste no risco de um evento relacionado à determinada exposição; é calculado pela razão da probabilidade de o evento ocorrer no grupo exposto, pela razão encontrada no grupo controle.

$$\text{risco relativo} = (VP / \text{teste alterado}) / (FN / \text{teste normal})$$

Tabela 3 - Tabela de contingência utilizada para calcular os índices estatísticos de predição e as suas respectivas fórmulas

	parâmetro dopplervelocimétrico	
	normal	alterado
sem pré-eclâmpsia	VN	FP
pré-eclâmpsia	FN	VP

VN: verdadeiros negativos; VP: verdadeiros positivos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos.

RESULTADOS

A população do estudo é composta por 645 gestações únicas, com resultado gestacional conhecido e completo. Em cada caso, foram realizadas duas avaliações dopplervelocimétricas endovaginais das artérias uterinas.

A primeira avaliação foi conduzida em idade gestacional média de 12,7 semanas (DP= 0,8), segundo a distribuição a seguir: 96 (14,9%) casos examinados entre 11-11^{+6/7}sem., 318 (49,3%), entre 12-12^{+6/7}sem., e 231 (35,8%), entre 13-13^{+6/7}sem. Nesse período, o sonograma de pelo menos uma das artérias uterinas não foi obtido em 6 (0,9%) casos.

A segunda avaliação dopplervelocimétrica foi realizada em idade média de 23,2 semanas (DP= 0,8), sendo nove (1,4%) casos na 20ªsem., 52 (8,1%), na 21ªsem., 220 (34,1%), na 22ªsem., 284 (44,0%), na 23ªsem., e 80 (12,4%), na 24ªsem. Nessa etapa, o exame dopplervelocimétrico foi incompleto em 11 (1,7%) casos.

Achados Dopplervelocimétricos Normais

Para a determinação dos valores de referência dos índices dopplervelocimétricos e da frequência de incisuras uterinas, em nossa população normal, foram excluídos os casos em que as gestantes apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial (47), doenças cardíacas (20), colagenoses (19), alterações tiroidianas (18), doenças respiratórias (15), diabetes melitus pré-gestacional (12), trombofilias (11) e doenças renais crônicas (8).

Também foram excluídos os casos em que houve diagnóstico de anomalia fetal (13), em que o peso de nascimento do produto conceptual foi menor do que o percentil 10 (112) ou maior que o percentil 90 (21) da curva de Alexander⁽⁷⁷⁾, além dos casos em que ocorreram óbito fetal ou neonatal inexplicados (4), ou que evoluíram com pré-eclâmpsia (25) ou parto pré-termo (87).

Dessa forma, esta análise foi baseada nos achados de 344 gestantes que foram examinadas, de forma satisfatória, em ambos os trimestres gestacionais, e não apresentaram as intercorrências supracitadas.

Primeira Avaliação

Entre 11 e 13⁺⁶ semanas, os valores dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas apresentaram tendência à redução com a idade gestacional, porém sem correlação significativa do ponto de vista estatístico (IP: $r = -0,11$, IC95% = -0,21 a 0,004, $p = 0,06$; IR: $r = -0,10$, IC95% = -0,21 a 0,01, $p = 0,08$; AB: $r = -0,08$, IC95% = -0,19 a 0,03, $p = 0,17$).

A distribuição dos índices dopplervelocimétricos médios e os valores observados para diferentes percentis estão representados no gráfico 1 e tabela 4. Incisura uterina unilateral foi observada em 66 (19,2%) casos, enquanto 151 (43,9%) apresentaram achado bilateral nessa idade gestacional.

Tabela 4 - Valores dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas correspondentes a diversos percentis observados na avaliação endovaginal, entre 11 e 13 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas

percentil	IP médio	IR médio	AB média
5	1,10	0,63	2,73
25	1,37	0,70	3,39
50	1,69	0,76	4,28
70	2,00	0,80	5,60
75	2,07	0,82	5,89
80	2,11	0,83	6,21
85	2,23	0,83	6,83
90	2,34	0,85	7,40
95	2,48	0,87	8,90

IP: índice de pulsatilidade, IR: índice de resistência, AB: relação sístole/diástole

Gráfico 1 - Histogramas da distribuição dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas

Segunda Avaliação

Os valores dos índices dopplervelocimétricos médios, observados entre 20 e 24 sem. + 6 dias, não apresentaram correlação com a idade gestacional na ocasião do exame (IP: $r = 0,01$, IC95% = -0,10 a 0,11, $p = 0,93$; IR: $r = -0,06$, IC95% = -0,17 a 0,05, $p = 0,27$; AB: $r = -0,03$, IC95% = -0,14 a 0,08, $p = 0,64$).

A sua distribuição está representada no gráfico 2, e a tabela 5 lista os valores calculados para diversos percentis. Nessa ocasião, incisura uterina unilateral foi observada em 31 (9,0%) casos e o achado era bilateral em 15 (4,4%) exames.

Tabela 5 - Valores dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas correspondentes a diversos percentis observados na avaliação endovaginal, entre 20 e 24 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas

percentil	IP médio	IR médio	AB média
5	0,72	0,48	1,94
25	0,88	0,56	2,27
50	1,03	0,60	2,55
75	1,24	0,67	3,09
80	1,31	0,68	3,22
85	1,35	0,69	3,35
90	1,44	0,71	3,55
95	1,57	0,74	4,21

IP: índice de pulsatilidade, IR: índice de resistência, AB: relação sístole/diástole

Gráfico 2 - Histogramas da distribuição dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias, em 344 gestações não complicadas

Comparação dos Achados Dopplervelocimétricos

Os índices dopplervelocimétricos médios observados no primeiro trimestre foram significativamente maiores do que no segundo trimestre (média das diferenças e desvio-padrão: IP= $0,66 \pm 0,42$; IR= $0,15 \pm 0,09$; AB= $2,24 \pm 2,47$; teste *t* pareado $p < 0,001$ para as três comparações). Ademais, esses valores apresentaram correlação positiva significativa (valores de *r*: IP= 0,42, IC95%= 0,33 a 0,50; IR= 0,42, IC95%= 0,32 a 0,51; AB= 0,29, IC95%= 0,18 a 0,39; $p < 0,001$ para os três índices).

Incisura protodiastólica foi encontrada mais freqüentemente no exame do primeiro trimestre do que no segundo (unilateral: 19,2% versus 9,0%, $\chi^2 = 13,9$; bilateral: 43,9% versus 4,4%, $\chi^2 = 144,7$; $p < 0,001$ em ambas as comparações).

Dentre as gestantes que apresentaram incisura bilateral, no exame de 1º trimestre, 8,6% mantiveram esse achado, 16,6% passaram a apresentar incisura unilateral e 74,8% não mais exibiram incisuras no segundo exame. Nos casos em que havia incisura unilateral no primeiro exame, 90,9% não apresentaram esse achado no segundo exame. No grupo em que a incisura uterina não estava presente no primeiro trimestre, o valor preditivo para o mesmo achado no segundo trimestre foi de 98,4% (Kappa= 0,09, IC95%= 0,05 a 0,14, $p < 0,001$, tabela 6).

Tabela 6 - Frequência de incisuras uterinas nos exames dopplervelocimétricos, entre 11 e 13 sem. + 6 dias e 20 e 24 sem. + 6 dias, em 344 gestações com desfecho normal

incisura no exame de 11–13sem	incisura no exame de 20–24sem		
	ausente (n= 298)	unilateral (n= 31)	bilateral (n= 15)
ausente (n= 127)	125	1	1
unilateral (n= 66)	60	5	1
bilateral (n= 151)	113	25	13

Predição da Pré-Eclâmpsia

Na população estudada, a doença hipertensiva específica da gestação foi diagnosticada em 25 (3,9%) casos (anexo IV).

Predição pela Primeira Avaliação

No exame dopplervelocimétrico realizado entre 11 e 13⁺⁶ semanas, as áreas sob a curva de características operacionais dos três índices dopplervelocimétricos foram de 0,51 (IC95%: IP= 0,37 a 0,65; IR= 0,36 a 0,66; AB= 0,36 a 0,65) (gráfico 3).

Gráfico 3 - Curvas de características operacionais dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas para predição da pré-eclâmpsia, entre 11 e 13 sem. + 6 dias

preto: índice de pulsatilidade, vermelho: índice de resistência; verde: relação sístole/diástole.

Os gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos médios observados nesse período gestacional estão representados no gráfico 4.

Gráfico 4 - Gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas observados entre 11 e 13 sem. + 6 dias

(continuação do gráfico 4)

Círculos azuis: 620 gestações sem pré-eclâmpsia; círculos vermelhos: 25 casos de pré-eclâmpsia. Linhas contínuas, em tracejado forte e fraco correspondem aos percentis 50, 90 e 95, respectivamente. IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; AB: relação sístole/diástole; IG: idade gestacional expressa em semanas.

A tabela 7 demonstra os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança, e risco relativo, utilizando como níveis de corte, os percentis 90 e 95 para os três índices dopplervelocimétricos médios, nesse período gestacional.

No grupo que desenvolveu a doença hipertensiva específica da gestação, 12 (48%) casos exibiam incisura uterina bilateral; 5 (20%) apresentavam incisura em somente uma das artérias uterinas e 8 (32%) não apresentavam incisura. As tabelas 8 a 11 demonstram os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança e risco relativo, de acordo com o achado de incisura uterina e sua combinação com os percentis 90 e 95 dos índices dopplervelocimétricos médios.

Nessa fase da gestação, o risco para pré-eclâmpsia foi significativamente maior para os casos com:

- IR acima do percentil 90:

RV= 2,3 (IC95%= 1,2 a 4,1) e RR= 2,7 (IC95%= 1,2 a 6,0)

- IP acima do percentil 90 associado à incisura bilateral:

RV= 2,3 (IC95%= 1,1 a 4,4) e RR= 2,6 (IC95%= 1,1 a 6,0)

- IR acima do percentil 90 associado à incisura bilateral:

RV= 2,6 (IC95%= 1,3 a 4,7) e RR= 3,1 (IC95%= 1,3 a 6,8)

- AB acima do percentil 95 associado à incisura bilateral:

RV= 3,2 IC95%= 1,2 a 7,5) e RR= 3,3 (IC95%= 1,2 a 8,4)

Tabela 7 - Predição da pré-eclâmpsia pelos percentis 90 e 95 dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias

Critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
valores acima do percentil 95							
IP > 2,48	3/25 (12,0) [2,6 a 31,2]	580/620 (93,6) [91,3 a 95,4]	3/43 (7,0) [1,5 a 19,1]	580/602 (96,4) [94,5 a 97,7]	1,9 [0,62 a 4,9]	0,94 [0,75 a 1,03]	1,9 [0,62 a 5,5]
IR > 0,87	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	577/620 (93,1) [90,8 a 94,9]	4/47 (8,5) [2,4 a 20,4]	577/598 (96,5) [94,7 a 97,8]	2,3 [0,89 a 5,3]	0,90 [0,70 a 1,01]	2,4 [0,89 a 6,3]
AB > 8,90	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	582/620 (93,9) [91,7 a 95,6]	4/42 (9,5) [2,7 a 22,6]	582/603 (96,5) [94,7 a 97,8]	2,6 [1,0 a 6,1]	0,89 [0,70 a 1,00]	2,7 [1,0 a 7,0]
valores acima do percentil 90							
IP > 2,34	6/25 (24,0) [9,4 a 45,1]	548/620 (88,4) [85,6 a 90,8]	6/78 (7,7) [2,9 a 16,0]	548/567 (96,7) [94,8 a 98,0]	2,1 [0,96 a 3,9]	0,86 [0,64 a 1,01]	2,3 [0,96 a 5,3]
IR > 0,85	7/25 (28,0) [12,1 a 49,4]	545/620 (87,9) [85,1 a 90,4]	7/82 (8,5) [3,5 a 16,8]	545/563 (96,8) [95,0 a 98,1]	2,3 [1,2 a 4,1]	0,82 [0,60 a 0,98]	2,7 [1,2 a 6,0]
AB > 7,40	6/25 (24,0) [9,4 a 45,1]	552/620 (89,0) [86,3 a 91,4]	6/74 (8,1) [3,0 a 16,8]	552/571 (96,7) [94,9 a 98,0]	2,2 [1,0 a 4,2]	0,85 [0,63 a 1,00]	2,4 [1,0 a 5,7]

IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; AB: relação sístole/diástole; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 8 - Predição da pré-eclâmpsia pelo achado de incisura no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias

incisura uterina	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
bilateral	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	348/620 (56,1) [52,1 a 60,1]	12/284 (4,2) [2,2 a 7,3]	348/361 (96,4) [93,9 a 98,1]	1,1 [0,68 a 1,5]	0,93 [0,59 a 1,3]	1,2 [0,55 a 2,5]
unilateral	5/25 (20,0) [6,8 a 40,7]	510/620 (82,3) [79,0 a 85,2]	5/115 (4,4) [1,4 a 9,9]	510/530 (96,2) [94,2 a 97,7]	1,1 [0,49 a 2,3]	0,97 [0,74 a 1,12]	1,2 [0,45 a 2,9]
ausente	8/25 (32,0) [15,0 a 53,5]	382/620 (61,6) [57,7 a 65,5]	8/246 (3,3) [1,4 a 6,3]	382/399 (95,7) [93,3 a 97,5]	0,83 [0,45 a 1,36]	1,1 [0,78 a 1,4]	0,76 [0,34 a 1,70]

SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 9 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de pulsatilidade médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
IP > P95 E INC	3/25 (12,0) [2,6 a 31,2]	582/620 (93,9) [91,7 a 95,6]	3/41 (7,3) [1,5 a 19,9]	582/604 (96,4) [94,5 a 97,7]	2,0 [0,66 a 5,2]	0,94 [0,75 a 1,02]	2,0 [0,65 a 5,8]
IP > P90 E INC	6/25 (24,0) [9,4 a 45,1]	556/620 (89,7) [87,0 a 92,0]	6/70 (8,6) [3,2 a 17,7]	556/575 (96,7) [94,9 a 98,0]	2,3 [1,1 a 4,4]	0,85 [0,63 a 0,99]	2,6 [1,1 a 6,0]
IP > P95 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	346/620 (55,8) [51,8 a 59,8]	12/286 (4,2) [2,2 a 7,2]	346/359 (96,4) [93,9 a 98,1]	1,1 [0,67 a 1,5]	0,93 [0,60 a 1,27]	1,2 [0,55 a 2,5]
IP > P90 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	340/620 (54,8) [50,8 a 58,8]	12/292 (4,1) [2,1 a 7,1]	340/353 (96,3) [93,8 a 98,0]	1,1 [0,66 a 1,5]	0,95 [0,61 a 1,29]	1,1 [0,53 a 2,4]

IP: índice de pulsatilidade; P: percentil; INC: incisura bilateral; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 10 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de resistência médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias.

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
IR > P95 E INC	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	579/ 620 (93,4) [91,1 a 95,2]	4/45 (8,9) [2,5 a 21,2]	579/600 (96,5) [94,7 a 97,8]	2,4 [0,93 a 5,6]	0,90 [0,70 a 1,01]	2,5 [0,93 a 6,6]
IR > P90 E INC	7/25 (28,0) [12,1 a 49,4]	554/620 (89,4) [86,7 a 91,7]	7/73 (9,6) [3,9 a 18,8]	554/572 (96,9) [95,1 a 98,1]	2,6 [1,3 a 4,7]	0,81 [0,59 a 0,96]	3,1 [1,3 a 6,8]
IR > P95 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	346/620 (55,8) [51,8 a 59,8]	12/286 (4,2) [2,2 a 7,2]	346/359 (96,4) [93,9 a 98,1]	1,1 [0,67 a 1,5]	0,93 [0,60 a 1,27]	1,2 [0,55 a 2,5]
IR > P90 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	339/620 (54,7) [50,7 a 58,7]	12/293 (4,1) [2,1 a 7,0]	339/352 (96,3) [93,8 a 98,0]	1,1 [0,66 a 1,5]	0,95 [0,61 a 1,29]	1,1 [0,52 a 2,4]

IR: índice de resistência; P: percentil; INC: incisura bilateral; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 11 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação da relação sístole/diástole média e incisura bilateral observadas no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 11 e 13 sem. + 6 dias

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
AB > P95 E INC	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	589/ 620 (95,0) [93,0 a 96,6]	4/35 (11,4) [3,2 a 26,7]	589/610 (96,6) [94,8 a 97,9]	3,2 [1,2 a 7,5]	0,88 [0,69 a 0,99]	3,3 [1,2 a 8,4]
AB > P90 E INC	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	563/620 (90,8) [88,3 a 93,0]	4/61 (6,6) [1,8 a 16,0]	563/584 (96,4) [94,6 a 97,8]	1,7 [0,68 a 4,0]	0,93 [0,72 a 1,04]	1,8 [0,66 a 4,8]
AB > P95 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	341/620 (55,0) [51,0 a 59,0]	12/291 (4,1) [2,2 a 7,1]	341/354 (96,3) [93,8 a 98,0]	1,1 [0,66 a 1,5]	0,95 [0,61 a 1,29]	1,1 [0,5 a 2,4]
AB > P90 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	337/620 (54,4) [50,3 a 58,3]	12/295 (4,1) [2,1 a 7,0]	337/350 (96,3) [93,7 a 98,0]	1,1 [0,65 a 1,5]	0,96 [0,61 a 1,30]	1,1 [0,5 a 2,3]

AB: relação sístole/diástole; P: percentil; INC: incisura bilateral; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Predição pela Segunda Avaliação

No exame dopplervelocimétrico, realizado entre 20 e 24⁺⁶ semanas, a área sob a curva de características operacionais do índice de pulsatilidade médio foi de 0,66 (IC95% = 0,52 a 0,79). As áreas sob as curvas para o índice de resistência médio e a relação sístole/diástole média tiveram o mesmo valor, 0,65 (IC95%= 0,52 a 0,78) (gráfico 5).

Gráfico 5 - Curvas de características operacionais dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas para predição da pré-eclâmpsia, entre 20 e 24 sem. + 6 dias

Os gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos médios, observados nesse período gestacional, estão representados no gráfico 6.

Gráfico 6 - Gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas observados entre 20 e 24 sem. + 6 dias

(continuação do gráfico 6)

Círculos azuis: 620 gestações sem pré-eclâmpsia; círculos vermelhos: 25 casos de pré-eclâmpsia. Linhas contínuas, em tracejado forte e fraco correspondem aos percentis 50, 90 e 95, respectivamente. IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; AB: relação sístole/diástole; IG: idade gestacional expressa em semanas.

Nesse período da gestação, o risco para pré-eclâmpsia foi significativamente maior para os casos com valores dos índices dopplervelocimétricos médios acima dos percentis 85, 90 e 95 (tabela 12).

Dos vinte e cinco casos que desenvolveram pré-eclâmpsia, seis (24%) exibiam incisura uterina bilateral; 5 (20%) apresentavam achado unilateral e 14 (56%) não apresentaram incisuras. A razão de verossimilhança e o risco relativo foram significativamente aumentados para a presença de incisura bilateral [RV= 3,7 (IC95%= 1,7 a 7,3) e RR= 4,1 (IC95%= 1,7 a 9,3)]. As tabelas 13 a 16 demonstram os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança e risco relativo, de acordo com o achado de incisura uterina e sua combinação com diferentes percentis dos índices dopplervelocimétricos médios.

Tabela 12 - Predição da pré-eclâmpsia pelos percentis 85, 90 e 95 dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias

Critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
valores acima do percentil 95							
IP > 1,57	9/25 (36,0) [18,0 a 57,5]	568/620 (91,6) [89,2 a 93,7]	9/61 (14,7) [7,0 a 26,2]	568/584 (97,3) [95,6 a 98,4]	4,3 [2,3 a 7,2]	0,70 [0,49 a 0,87]	5,4 [2,5 a 11,3]
IR > 0,74	8/25 (32,0) [15,0 a 53,5]	573/620 (92,4) [90,1 a 94,4]	8/55 (14,6) [6,5 a 26,7]	573/590 (97,1) [95,4 a 98,3]	4,2 [2,2 a 7,4]	0,74 [0,52 a 0,90]	5,1 [2,3 a 10,7]
AB > 4,21	10/25 (40,0) [21,1 a 61,3]	582/620 (93,9) [91,7 a 95,6]	10/48 (20,8) [10,5 a 35,0]	582/597 (97,5) [95,9 a 98,6]	6,5 [3,5 a 10,9]	0,64 [0,43 a 0,82]	8,3 [3,9 a 16,9]
valores acima do percentil 90							
IP > 1,44	11/25 (44,0) [24,4 a 65,1]	538/620 (86,8) [83,9 a 89,3]	11/93 (11,8) [6,1 a 20,2]	538/552 (97,5) [95,8 a 98,6]	3,3 [2,0 a 5,1]	0,65 [0,43 a 0,85]	4,7 [2,2 a 9,7]
IR > 0,71	10/25 (40,0) [21,1 a 61,3]	539/620 (86,9) [84,0 a 89,5]	10/91 (11,0) [5,4 a 19,3]	539/554 (97,3) [95,6 a 98,5]	3,1 [1,7 a 4,8]	0,69 [0,47 a 0,88]	4,1 [1,9 a 8,5]
AB > 3,55	10/25 (40,0) [21,1 a 61,3]	545/620 (87,9) [85,1 a 90,4]	10/85 (11,8) [5,8 a 20,6]	545/560 (97,3) [95,6 a 98,5]	3,3 [1,9 a 5,2]	0,68 [0,46 a 0,87]	4,4 [2,1 a 9,2]

(continuação da tabela 12)

Critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
valores acima do percentil 85							
IP > 1,35	13/25 (52,0) [31,3 a 72,2]	511/620 (82,4) [79,2 a 85,3]	13/122 (10,7) [5,8 a 17,5]	511/523 (97,7) [96,0 a 98,8]	3,0 [1,9 a 4,2]	0,58 [0,36 a 0,81]	4,6 [2,2 a 9,7]
IR > 0,69	13/25 (52,0) [31,3 a 72,2]	500/620 (80,7) [77,3 a 83,7]	13/133 (9,8) [5,3 a 16,1]	500/512 (97,7) [95,9 a 98,8]	2,7 [1,7 a 3,8]	0,60 [0,37 a 0,83]	4,2 [2,0 a 8,7]
AB > 3,35	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	517/620 (83,4) [80,2 a 86,2]	12/115 (10,4) [5,5 a 17,5]	517/530 (97,6) [95,8 a 98,7]	2,9 [1,8 a 4,2]	0,62 [0,40 a 0,84]	4,3 [2,0 a 8,9]

IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; AB: relação sístole/diástole; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 13 - Predição da pré-eclâmpsia pelo achado de incisura no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias

incisura uterina	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
bilateral	6/25 (24,0) [9,4 a 45,1]	580/620 (93,6) [91,3 a 95,4]	6/46 (13,0) [4,9 a 26,3]	580/599 (96,8) [95,1 a 98,1]	3,7 [1,7 a 7,3]	0,81 [0,60 a 0,95]	4,1 [1,7 a 9,3]
unilateral	5/25 (20,0) [6,8 a 40,7]	561/620 (90,5) [87,9 a 92,7]	5/64 (7,8) [2,6 a 17,3]	561/581 (96,6) [94,7 a 97,9]	2,1 [0,9 a 4,3]	0,88 [0,67 a 1,01]	2,3 [0,90 a 5,5]
ausente	14/25 (56,0) [34,9 a 75,6]	102/620 (16,5) [13,6 a 19,6]	14/532 (2,6) [1,5 a 4,4]	102/113 (90,3) [83,3 a 95,0]	0,67 [0,44 a 0,88]	2,7 [1,6 a 4,0]	0,27 [0,13 a 0,57]

SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo.
Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 14 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de pulsatilidade médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
IP > P95 E INC	2/25 (8,0) [0,98 a 26,0]	603/620 (97,3) [95,7 a 98,4]	2/19 (10,5) [1,3 a 33,1]	603/626 (96,3) [94,5 a 97,7]	2,9 [0,76 a 10,1]	0,95 [0,77 a 1,01]	2,9 [0,8 a 9,3]
IP > P90 E INC	3/25 (12,0) [2,6 a 31,2]	600/620 (96,8) [95,1 a 98,0]	3/23 (13,0) [2,8 a 33,6]	600/622 (96,5) [94,7 a 97,8]	3,7 [1,2 a 10,3]	0,91 [0,72 a 0,99]	3,7 [1,2 a 10,1]
IP > P85 E INC	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	596/620 (96,1) [94,3 a 97,5]	4/28 (14,3) [4,0 a 32,7]	596/617 (96,6) [94,8 a 97,9]	4,1 [1,5 a 10,0]	0,87 [0,68 a 0,98]	4,2 [1,6 a 10,4]
IP > P95 OU INC	13/25 (52,0) [31,3 a 72,2]	545/620 (87,9) [85,1 a 90,4]	13/88 (14,8) [8,1 a 23,9]	545/557 (97,9) [96,3 a 98,9]	4,3 [2,7 a 6,3]	0,55 [0,34 a 0,76]	6,9 [3,3 a 14,2]
IP > P90 OU INC	14/25 (56,0) [34,9 a 75,6]	518/620 (83,6) [80,4 a 86,4]	14/116 (12,1) [6,8 a 19,4]	518/529 (97,9) [96,3 a 99,0]	3,4 [2,2 a 4,8]	0,53 [0,32 a 0,75]	5,8 [2,7 a 12,2]
IP > P85 OU INC	15/25 (60,0) [38,7 a 78,9]	495/620 (79,8) [76,5 a 82,9]	15/140 (10,7) [6,1 a 17,1]	495/505 (98,0) [96,4 a 99,1]	3,0 [2,0 a 4,0]	0,50 [0,29 a 0,74]	5,4 [2,5 a 11,5]

IP: índice de pulsatilidade; P: percentil; INC: incisura bilateral; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 15 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação do índice de resistência médio e incisura bilateral observados no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
IR > P95 E INC	2/25 (8,0) [0,98 a 26,0]	603/620 (97,3) [95,7 a 98,4]	2/19 (10,5) [1,3 a 33,1]	603/626 (96,3) [94,5 a 97,7]	2,9 [0,76 a 10,1]	0,95 [0,77 a 1,01]	2,9 [0,8 a 9,3]
IR > P90 E INC	3/25 (12,0) [2,6 a 31,2]	602/620 (97,1) [95,5 a 98,3]	3/21 (14,3) [3,1 a 36,3]	602/624 (96,5) [94,7 a 97,8]	4,1 [1,3 a 11,6]	0,91 [0,72 a 0,99]	4,1 [1,3 a 10,9]
IR > P85 E INC	4/25 (16,0) [4,5 a 36,1]	595/620 (96,0) [94,1 a 97,4]	4/29 (13,8) [3,9 a 31,7]	595/616 (96,6) [94,8 a 97,9]	4,0 [1,5 a 9,5]	0,88 [0,68 a 0,98]	4,1 [1,5 a 10,0]
IR > P95 OU INC	12/25 (48,0) [27,8 a 68,7]	550/620 (88,7) [86,0 a 91,1]	12/82 (14,6) [7,8 a 24,2]	550/563 (97,7) [96,1 a 98,8]	4,3 [2,5 a 6,4]	0,59 [0,38 a 0,79]	6,3 [3,0 a 13,1]
IR > P90 OU INC	13/25 (52,0) [31,3 a 72,2]	517/620 (83,4) [80,2 a 86,2]	13/116 (11,2) [6,1 a 18,4]	517/529 (97,7) [96,1 a 98,8]	3,1 [2,0 a 4,5]	0,58 [0,36 a 0,80]	4,9 [2,3 a 10,3]
IR > P85 OU INC	15/25 (60,0) [38,7 a 78,9]	485/620 (78,2) [74,8 a 81,4]	15/150 (10,0) [5,7 a 16,0]	485/495 (98,0) [96,3 a 99,0]	2,8 [1,8 a 3,7]	0,51 [0,30 a 0,76]	5,0 [2,3 a 10,6]

IR: índice de resistência; P: percentil; INC: incisura bilateral; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Tabela 16 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação da relação sístole/diástole média e incisura bilateral observadas no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, entre 20 e 24 sem. + 6 dias

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
AB > P95 E INC	2/25 (8,0) [0,98 a 26,0]	609/620 (98,2) [96,9 a 99,1]	2/13 (15,4) [1,9 a 45,5]	609/632 (96,4) [94,6 a 97,7]	4,5 [1,1 a 16,3]	0,94 [0,76 a 1,00]	4,2 [1,1 a 12,8]
AB > P90 E INC	2/25 (8,0) [0,98 a 26,0]	602/620 (97,1) [95,5 a 98,3]	2/20 (10,0) [1,2 a 31,7]	602/625 (96,3) [94,5 a 97,7]	2,8 [0,72 a 9,5]	0,95 [0,77 a 1,01]	2,7 [0,7 a 8,9]
AB > P85 E INC	3/25 (12,0) [2,6 a 31,2]	599/620 (96,6) [94,9 a 97,9]	3/24 (12,5) [2,7 a 32,4]	599/621 (96,5) [94,7 a 97,8]	3,5 [1,2 a 9,8]	0,91 [0,72 a 0,99]	3,5 [1,2 a 9,7]
AB > P95 OU INC	14/25 (56,0) [34,9 a 75,6]	553/620 (89,2) [86,5 a 91,5]	14/81 (17,3) [9,8 a 27,3]	553/564 (98,1) [96,5 a 99,0]	5,2 [3,3 a 7,5]	0,49 [0,30 a 0,71]	8,9 [4,2 a 18,4]
AB > P90 OU INC	14/25 (56,0) [34,9 a 75,6]	523/620 (84,4) [81,3 a 87,1]	14/111 (12,6) [7,1 a 20,3]	523/534 (97,9) [96,3 a 99,0]	3,6 [2,3 a 5,0]	0,52 [0,32 a 0,75]	6,1 [2,9 a 12,9]
AB > P85 OU INC	15/25 (60,0) [38,7 a 78,9]	498/620 (80,3) [77,0 a 83,4]	15/137 (11,0) [6,3 a 17,4]	498/508 (98,0) [96,4 a 99,1]	3,1 [2,0 a 4,1]	0,50 [0,29 a 0,74]	5,6 [2,6 a 11,9]

AB: relação sístole/diástole; P: percentil; INC: incisura bilateral; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

Predição pelas Duas Avaliações

Os gráficos de dispersão apresentados no gráfico 7 ilustram a relação entre os índices dopplervelocimétricos obtidos no primeiro exame, realizado entre 11 e 13 sem. + 6 dias, e no segundo, entre 20 e 24 sem. + 6 dias.

Utilizando como critérios de seleção, valores dos índices dopplervelocimétricos médios acima do percentil 70, no primeiro exame, e acima dos percentis 90 e 95, na segunda avaliação, foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança e risco relativo (tabela 17).

Gráfico 7 - Gráficos de dispersão dos índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas observados nas duas avaliações

(continuação do gráfico 7)

Círculos azuis: 620 gestações sem pré-eclâmpsia; círculos vermelhos: 25 casos de pré-eclâmpsia. Linha contínua corresponde ao percentil 70 do 1º exame dopplervelocimétrico. Linhas em tracejado forte e fraco: percentis 90 e 95 do 2º exame, respectivamente. IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; AB: relação sistole/diástole.

Tabela 17 - Predição da pré-eclâmpsia pela combinação dos índices dopplervelocimétricos médios das artérias uterinas obtidos entre 11 a 13^{+6/7} sem. e 20 a 24^{+6/7} sem

critério	SEN	ESP	VPP	VPN	RV teste positivo	RV teste negativo	RR
IP 1T > P70 e IP 2T > P95	6/25 (24,0) [9,4 a 45,1]	581/620 (93,7) [91,5 a 95,5]	6/45 (13,3) [5,1 a 26,8]	581/600 (96,8) [95,1 a 98,1]	3,8 [1,7 a 7,5]	0,81 [0,60 a 0,95]	4,2 [1,8 a 9,5]
IP 1T > P70 e IP 2T > P90	7/25 (28,0) [12,1 a 49,4]	566/620 (91,3) [88,8 a 93,4]	7/61 (11,5) [4,7 a 22,2]	566/584 (97,0) [95,2 a 98,2]	3,2 [1,6 a 5,9]	0,79 [0,57 a 0,94]	3,7 [1,6 a 8,2]
IR 1T > P70 e IR 2T > P95	6/25 (24,0) [9,4 a 45,1]	585/620 (94,4) [92,2 a 96,0]	6/41 (14,6) [5,6 a 29,2]	585/604 (96,9) [95,1 a 98,1]	4,3 [1,9 a 8,5]	0,81 [0,60 a 0,94]	4,7 [2,0 a 10,4]
IR 1T > P70 e IR 2T > P90	7/25 (28,0) [12,1 a 49,4]	566/620 (91,3) [88,8 a 93,4]	7/61 (11,5) [4,7 a 22,2]	566/584 (96,9) [95,2 a 98,2]	3,2 [1,6 a 5,9]	0,79 [0,57 a 0,94]	3,7 [1,6 a 8,2]
AB 1T > P70 e AB 2T > P95	5/25 (20,0) [6,8 a 40,7]	594/620 (95,8) [93,9 a 97,2]	5/31 (16,1) [5,5 a 33,7]	594/614 (96,7) [95,0 a 98,0]	4,8 [2,0 a 10,4]	0,84 [0,64 a 0,95]	5,0 [2,0 a 11,4]
AB 1T > P70 e AB 2T > P90	5/25 (20,0) [6,8 a 40,7]	574/620 (92,6) [90,2 a 94,5]	5/51 (9,8) [3,3 a 21,4]	574/594 (96,6) [94,9 a 97,9]	2,7 [1,2 a 5,6]	0,86 [0,66 a 0,99]	2,9 [1,2 a 7,0]

IP: índice de pulsatilidade; IR: índice de resistência; AB: relação sístole/diástole; P: percentil; 1T: 11– 13^{+6/7} sem.; 2T: 20–24^{+6/7} sem.; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV: razão de verossimilhança; RR: risco relativo. Valores entre parênteses expressos em porcentagem; valores entre colchetes: intervalos de confiança 95%.

DISCUSSÃO

O estudo dos mecanismos de adaptação e resposta materno-fetais em diversas situações tem proporcionado uma melhor compreensão da gestação e, aliado a importantes avanços tecnológicos, possibilitou a redução dos índices de mortalidade materna e perinatal, durante as últimas décadas ⁽⁸⁰⁾.

A despeito desses avanços, a pré-eclâmpsia continua ocupando papel de destaque, na Obstetrícia contemporânea, e ainda constitui um dos principais fatores associados à morbidade e letalidade observadas no ciclo gravídico puerperal em nosso meio ⁽⁸¹⁾.

Em virtude desses fatos, a doença hipertensiva específica da gestação continua sendo tema central de diversas investigações científicas que buscam: esclarecer a etiopatogenia precisa da doença, desenvolver e/ou aperfeiçoar métodos que permitam identificar precocemente gestantes com risco aumentado e propor formas efetivas de prevenção.

A prevenção de qualquer doença pode ser feita, de forma esquemática, em três níveis: o primário, que visa evitar a ocorrência da doença; o secundário, que tem por objetivo reverter, interromper ou retardar o processo evolutivo da doença antes que esta se manifeste e possa ser reconhecida clinicamente; e o terciário, que consiste em tratar a doença já instalada para evitar a evolução para as formas graves e suas complicações.

No caso da pré-eclâmpsia, a prevenção primária ainda não é possível, visto que a sua etiologia precisa e seu mecanismo causal direto ainda não são conhecidos. Frente à doença instalada (prevenção terciária), o tratamento clínico somente estabiliza o quadro materno e parece ter pouco efeito sobre a mortalidade perinatal. Esta se deve principalmente ao parto prematuro terapêutico, muitas vezes necessário, devido à gravidade da insuficiência placentária e restrição de crescimento fetal, freqüentemente associados.

Assim sendo, métodos de detecção precoce da doença são necessários para viabilizar qualquer estratégia de prevenção secundária. Diversos testes já foram propostos, cada um tendo abordar um mecanismo fisiopatológico distinto proposto.

Uma das teorias centrais do nosso conhecimento atual sobre a fisiopatologia da pré-eclâmpsia reside na invasão trofoblástica incompleta, durante a primeira metade da gestação. Esse fenômeno impede a conversão do território uterino em circulação de baixa resistência e pode ser demonstrado, de forma não invasiva, por meio de estudos dopplervelocimétricos.

Contudo a vasta literatura acerca da capacidade do estudo dopplervelocimétrico da circulação uterina em predizer a pré-eclâmpsia apresenta resultados muito diversos, e por vezes contraditórios, o que pode ser explicado, ao menos parcialmente, pelas diferenças metodológicas entre os estudos. Estes variaram em relação ao tipo de população estudada, o tamanho amostral, o tipo de Doppler utilizado, a técnica aplicada, a idade gestacional examinada e critérios de definição do desfecho de interesse.

O presente estudo, baseado na avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, entre 11–13 e 20–24 semanas, examina prospectivamente o papel desse método na predição da pré-eclâmpsia, em amostra expressiva de nossa população, segundo metodologia bem definida.

Considerações acerca da Casuística e do Método

A Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo se mostrou ambiente muito propício e favorável para a realização deste estudo, em função da forma como o seu funcionamento está organizado e estruturado.

A despeito do caráter terciário desse serviço e da alta prevalência de gestações de risco, em sua população de pacientes, ao incluir somente gestantes matriculadas que fossem efetivamente acompanhadas, até o final da gestação, na referida instituição, garantiu o seguimento, segundo um protocolo assistencial, com cronogramas bem definidos e efetivos de retornos para consultas médicas, com atendimento médico capacitado e especializado, com adoção de critérios e definições uniformes para a pré-eclâmpsia, além de amplo acesso a exames subsidiários. Esse, indubitavelmente, é um dos aspectos fundamentais para a metodologia da presente investigação.

A associação entre alterações dopplervelocimétricas, nos vasos uterinos, no segundo trimestre gestacional (principalmente entre 16 e 24 semanas), e o aumento das chances de surgimento posterior de pré-eclâmpsia na gestação foram relatadas por diversos autores, durante as últimas décadas.

Esse achado tem substanciado a proposição de cuidados diferenciados para essas gestações, com o objetivo de reduzir a incidência de complicações. As propostas incluem, desde medidas como menor periodicidade entre as consultas, até a administração de substâncias profiláticas, como aspirina em baixas dosagens, suplementação com ácidos graxos, cálcio, zinco, magnésio ou vitaminas antioxidantes ^(18,82). Entretanto, estudos prospectivos randomizados, em populações selecionadas, com base em critérios dopplervelocimétricos, não mostraram efeitos benéficos até o presente momento ^(83,84). Possivelmente, a instituição de medidas profiláticas, no segundo trimestre da gestação, seja tarde demais para alterar a história natural da pré-eclâmpsia, pois um outro estudo de menor escala demonstrou efeito benéfico da aspirina, em baixas doses, quando administrada à população selecionada entre 12 e 14 semanas de gestação ⁽⁸⁵⁾. Talvez, nessa fase da gestação, a instituição de medidas profiláticas efetivas ainda possa corrigir ou

atenuar desvios no processo de invasão trofoblástica que, fisiologicamente, ainda se encontra em andamento.

Em virtude do aperfeiçoamento tecnológico dos aparelhos de ultrassonografia, temos observado um aumento vertiginoso da capacidade diagnóstica, no primeiro trimestre da gestação, permitindo avaliar precocemente a morfologia fetal, pesquisar marcadores de aneuploidias fetais, além de ser período ímpar para a datação da gestação e permitir a determinação da corionicidade nas gestações múltiplas. Pensando na necessidade de identificar a população de risco, mais precocemente, incluímos, então, a avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, no exame ultra-sonográfico, realizado entre a 11^a e o final da 13^a semanas de gestação, enquanto a outra avaliação dopplervelocimétrica foi incorporada na rotina do exame morfológico fetal de segundo trimestre. Ambos os exames (translucência nuchal e morfológico fetal) são parte da rotina de acompanhamento pré-natal das gestantes na Clínica Obstétrica do HCFMUSP ⁽⁷⁵⁾. Dessa forma, caso fosse evidenciado um bom resultado preditivo, em ambas as avaliações, a combinação dos achados, em uma estratégia integrada de rastreamento, provavelmente permitiria aumentar o valor preditivo do teste dopplervelocimétrico e a adoção de intervenções mais precoces, acrescentando-se apenas o tempo da avaliação dopplervelocimétrica a exames ultra-sonográficos já consagrados.

Contudo, para viabilizar todo e qualquer programa de avaliação de riscos, em duas etapas, é necessário que as gestantes ingressem no sistema, em fase precoce da gestação, ou seja, antes da realização da primeira avaliação no final do primeiro trimestre e apresentem boa aderência ao programa, ou seja, efetivamente retornem para o segundo exame. No presente estudo, observamos taxa de evasão de aproximadamente 15% entre as duas etapas. Os motivos incluíram: abandono do acompanhamento médico no serviço, condições sócio-econômicas impeditivas, retorno fora do prazo estipulado para a segunda avaliação e remarcação do exame em unidades de atendimento que não faziam parte do projeto.

Provavelmente, a incidência de pré-eclâmpsia está subestimada nos resultados apresentados em função da necessidade de comprovação clínica e laboratorial exigidos pela metodologia adotada. Decerto, alguns casos reais de pré-eclâmpsia estão contidos no grupo sem seguimento e outros podem, eventualmente, ter desenvolvido a doença sem uma nova avaliação pré-natal no

serviço antes do parto, tornando a investigação incompleta e insuficiente. Entretanto, a rigidez dos critérios adotados permite a análise do poder de predição em casos ditos “puros”, isto é, com comprovação certa e efetiva.

Para garantir o caráter observacional do estudo, os resultados dos exames dopplervelocimétricos não foram revelados aos médicos que realizavam o acompanhamento clínico dessas gestantes, evitando, assim, alterações no manejo da gestação em função desses achados. Para assegurar uma definição rigorosa do desfecho de interesse, foram incluídas somente as gestações que foram acompanhadas, até o seu final no Serviço de Pré-Natal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, e que tivessem o resultado completo da gestação conhecido (92% dos casos).

A despeito de a técnica mais difundida e utilizada de exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas ser a abdominal, optamos pela realização dos exames por técnica endovaginal, já bem definida e com reprodutibilidade demonstrada. Isso porque durante o primeiro trimestre, quando ainda não é aparente o cruzamento entre os vasos ilíacos e a artéria uterina, há dificuldade em se aplicar a técnica padronizada por Bower. A via endovaginal também apresenta outras vantagens: proporciona melhor avaliação da morfologia fetal, no primeiro trimestre, e é a via de escolha para o estudo do colo uterino e das anormalidades de inserção placentária.

A literatura relata boa reprodutibilidade inter-operador, nos estudos dopplervelocimétricos. Todavia, acreditamos que o número reduzido de examinadores e o fato de 70% das avaliações terem sido realizadas pelo próprio autor do estudo sejam características importantes deste estudo, atenuando as possíveis fontes de viés nos resultados.

Outro aspecto técnico dos exames dopplervelocimétricos que também vale ser ressaltado foi a utilização do mapeamento a cores do trajeto dos vasos. Trata-se de recurso muito útil para identificação e localização precisa da porção do vaso a ser insonada pelo Doppler espectral, e é fator que melhora a reprodutibilidade do método.

O vaso escolhido foi a artéria uterina pois, sendo o vaso mais proximal da circulação útero-placentária, reflete a soma das resistências de todo esse território.

Quando estudado bilateralmente, o fluxo nessas artérias, talvez, seja o mais representativo da perfusão uterina como um todo. Para padronizar o trecho do vaso uterino a ser insonado, foi escolhida a sua porção ao nível da transição entre o corpo e o colo uterinos. Assim, foram evitados os ramos cervicais, que apresentam alta resistência, persistentemente, e os vasos arqueados, que podem demonstrar fluxo de baixa resistência, mesmo quando a artéria uterina apresenta alta resistência e incisura protodiastólica.

Em cada avaliação, a média aritmética foi calculada para os índices dopplervelocimétricos obtidos à direita, e, à esquerda, expressando, dessa forma, a perfusão uterina de maneira global. Em particular, durante o primeiro trimestre da gestação, é muito difícil definir uma preponderância do leito placentário à direita, ou, à esquerda. E essa classificação é, habitualmente, pautada por critérios subjetivos.

Considerações acerca dos Resultados Normais

A discussão dos resultados observados far-se-á principalmente por meio de comparação com alguns estudos que empregaram metodologia muito semelhante, se não, a mesma (tabela 18).

Tabela 18 - Estudos com metodologia de exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas semelhante à da presente investigação

autor, ano	local	n	tipo de estudo	via	idade gestacional
Papageorgiou, 2001 ⁽⁶⁰⁾	Londres, Reino Unido	8.335	prospectivo multicêntrico	endovaginal	22 a 24 sem.
Martin, 2001 ⁽⁶⁸⁾	Londres, Reino Unido	3.324	prospectivo multicêntrico	abdominal	11 a 14 sem.
Binda, 2005 ⁽²⁰⁾	Rio de Janeiro, Brasil	143	prospectivo	endovaginal	11 a 14 sem.
Gómez, 2005 ⁽⁷⁰⁾	Barcelona, Espanha	999	prospectivo	endovaginal	11 a 14 sem.
Liao, 2007	São Paulo, Brasil	645	prospectivo longitudinal	endovaginal	11 a 13 sem. 20 a 24 sem.

Índice de falha do exame

No presente estudo, tanto na primeira avaliação dopplervelocimétrica, como na segunda, o sonograma de pelo menos uma das artérias uterinas não foi obtido em cerca de 1,5% dos exames realizados, índice comparável às taxas relatadas pelos demais autores. Utilizando a técnica endovaginal, Papageorgiou et al.⁽⁶⁰⁾ observaram índice de falha de 1,6% em 8.335 gestações únicas examinadas,

prospectivamente, entre 22 e 24 semanas. Já, o estudo de Martin et al.⁽⁶⁸⁾ revelou índice de falha de 4% para os exames realizados, pela via abdominal, entre 11 e 14 semanas. Um dos argumentos que pode explicar essa diferença observada é a maior facilidade para a identificação do trajeto das artérias uterinas nos exames endovaginais.

Incisura uterina

No presente estudo, incisura bilateral foi encontrada em quase metade dos casos examinados entre 11 e 13 semanas. A literatura é uníssona em afirmar que incisura bilateral é achado freqüente nessa fase da gestação, podendo ocorrer em 35 a 65% dos casos examinados ^(20,65,68-70).

A elevada freqüência desse evento, no primeiro trimestre, somente permite concluir que esse seja um achado normal, nesse período da gestação, desprovido de qualquer significado preditivo para complicações. De fato, menos de 10% dos casos que exibiram incisura bilateral, no primeiro exame dopplervelocimétrico, persistiram com o mesmo achado, no segundo exame, e talvez a única inferência permissível seja o alto valor preditivo da ausência de incisura uterina, no primeiro exame, para o mesmo achado na segunda avaliação.

A premissa de que incisuras uterinas devam ser consideradas marcador de risco para complicações na gestação é um conhecimento bastante arraigado na comunidade obstétrica. Entretanto, os estudos que demonstraram essa associação foram conduzidos durante a segunda metade da gestação. Portanto, é um equívoco extrapolar essas conclusões para o primeiro trimestre da gestação e valorizar esse achado nos exames realizados nessa fase.

Entre 20 e 24 semanas, incisura bilateral esteve presente em cerca de 7% de todos os casos examinados neste estudo, freqüência essa muito semelhante àquela relatada no amplo estudo multicêntrico conduzido em Londres, Reino Unido (9%). Vale notar que ambos os estudos se valeram da mesma técnica de exame e esses achados corroboram a reprodutibilidade do método quando a aderência é estrita. Todavia, a definição de incisura uterina é baseada em análise subjetiva do

sonograma pelo observador. Além disso, a análise qualitativa pode, eventualmente, prejudicar a sua reprodutibilidade, principalmente entre examinadores menos experientes.

Valores normais dos índices dopplervelocimétricos

Analisando o valor médio do índice de pulsatilidade e o percentil 95 observados na 13ª semana por Gómez et al.⁽⁷⁰⁾ (1,71 e 2,63, respectivamente), constatamos que eles são muito próximos dos valores observados neste estudo (percentis 50 e 95 de 1,69 e 2,48, respectivamente em idade gestacional média de 12,7sem). Os valores descritos pelo referido autor correspondem, em nossa casuística, aos percentis 51 e 97, respectivamente.

Entretanto, a comparação com os resultados referidos por Binda⁽²⁰⁾ é um pouco diversa. Os valores encontrados pela autora para os percentis 95 do índice de pulsatilidade e o índice de resistência (IP= 2,91; IR= 0,92) correspondem ao percentil 99 de ambos os índices da nossa população. Uma vez que ambos os estudos aplicam essencialmente a mesma metodologia de exame, em população brasileira, habitante de grandes capitais, é provável que a diferença observada se deva aos tamanhos amostrais distintos (143 vs 645 casos).

Quanto aos resultados obtidos no segundo exame, os valores dos percentis 50 e 95 do índice de pulsatilidade médio (1,03 e 1,57, respectivamente) são praticamente os mesmos referidos por Papageorghiou et al.⁽⁶⁰⁾ (1,04 e 1,63, respectivamente). Tais valores correspondem, em nossa casuística, aos percentis 52 e 96, respectivamente.

Comportamento dos índices na gestação

No presente estudo e no estudo de Martin et al. não foram demonstradas mudanças significativas dos valores dos índices dopplervelocimétricos médios com a idade gestacional, entre 11 e 14 semanas. Contudo, o estudo de Gómez⁽⁷⁰⁾, que

envolveu 1.091 gestações únicas, avaliadas entre 11 e 14 semanas, pela técnica endovaginal, demonstrou redução significativa ao longo das semanas ($r = -0,2$; $p < 0,001$). A diversidade dos resultados pode ser explicada pela necessidade de casuísticas mais amplas para demonstrar mudanças, muitas vezes sutis, ocorrendo ao longo de intervalos pequenos da gestação.

Em contrapartida, a redução nítida e significativa dos índices observados entre a primeira e a segunda avaliação corresponde à tradução dopplervelocimétrica das mudanças fisiológicas que ocorrem na resistência vascular do território uterino, durante a gestação, reflexo clínico do processo da invasão trofoblástica. Bower et al., empregando a técnica abdominal, em estudo transversal com 215 gestações únicas normais, evidenciaram redução linear significativa dos índices de resistência e pulsatilidade, ao longo de toda a segunda metade da gestação, até o termo ⁽⁸⁶⁾.

Vale citar que a não demonstração de mudanças significativas dos índices dopplervelocimétricos, nos intervalos específicos de 11 a 13 e de 20 a 24 semanas, permite estabelecer níveis únicos de corte para cada um desses períodos gestacionais, o que facilita, sobremaneira, a sua aplicabilidade clínica.

A correlação significativa observada entre os valores do primeiro e do segundo exame vislumbra a perspectiva de uma estratégia combinada, utilizando os resultados de ambos os exames dopplervelocimétricos para o rastreamento de complicações da gestação em duas etapas.

Considerações acerca da Predição da Pré-eclâmpsia

Primeiro trimestre

No presente estudo, os achados dopplervelocimétricos das artérias uterinas, entre 11 e 13 semanas, não demonstraram bom poder de predição do posterior desenvolvimento de pré-eclâmpsia na gestação.

Constatamos uma grande proximidade e superposição de todas as curvas de características operacionais dos diferentes índices dopplervelocimétricos com a bissetriz do gráfico, fato confirmado numericamente pelo valor das áreas sob as curvas de 0,51.

A despeito de alguns critérios examinados terem apresentado razões de verossimilhança e riscos relativos significativamente aumentados, os intervalos de confiança dessas estimativas estiveram muito próximos de 1,0 (hum), em todos os casos.

Para índices acima do 95º percentil, a sensibilidade do nosso estudo variou de 12 a 16% e o valor preditivo, de 7,0 a 9,5%, dependendo do índice considerado. Esse desempenho é pouco inferior ao relatado por Gómez et al.⁽⁶⁸⁾ e Martin et al.⁽⁷⁰⁾ Nesses estudos, os valores de sensibilidade encontrados são de 24 e 27%, respectivamente, e o valor preditivo, o mesmo (11%).

Segundo trimestre

As áreas observadas para as diferentes curvas de características operacionais obtidas no segundo exame dopplervelocimétrico (0,65) denotam um melhor desempenho preditivo, nessa fase da gestação quando comparado com o primeiro exame. Esse fato se traduz nas razões de verossimilhança e riscos relativos significativamente aumentados para todos os critérios examinados, inclusive quanto à presença de incisura bilateral.

A média das razões de verossimilhança observada foi de 3,7, e o risco relativo médio, de 4,9. Os valores médios dos limites inferiores dos intervalos de confiança foram de 2,1 e 2,3, respectivamente. Esses valores também são menores do que a média encontrada na literatura, de 7,5^(57-60,64,74). Esses números devem ser interpretados como aumento do risco de desenvolver pré-eclâmpsia, no grupo com os referidos achados, quando comparados com o grupo sem alterações dopplervelocimétricas. Entretanto, o valor preditivo médio observado foi de 16%, isto é, somente um em cada seis casos com alteração no exame, de fato, desenvolverão a doença.

Além disso, a identificação deste grupo de risco, no segundo trimestre da gestação, parece ser momento, por demais tardio, para reverter o processo evolutivo da doença, conforme demonstram os recentes estudos randomizados.

Quando o desempenho preditivo do estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas é examinado, sob o ponto de vista populacional, a média dos valores de sensibilidade encontrada para índices dopplervelocimétricos acima do percentil 95 ou incisura bilateral é de 33%. Esse valor baixo desencoraja sua utilização para rastreamento populacional.

A literatura sugere que a sensibilidade do método é maior para os casos graves da doença. A nossa casuística apesar de expressiva, não albergava ordem de grandeza suficiente para responder esta questão. Entretanto, é possível presumir que, devido à menor frequência destes casos, este método de rastreamento provavelmente mostrar-se-á inviável.

Considerações finais

A maior parte dos casos que desenvolvem pré-eclâmpsia na gestação exibem achados dopplervelocimétricos normais até a 24ª semana de gestação. Isto demonstra que a falha da invasão trofoblástica é o mecanismo central na gênese da doença em uma pequena proporção dos casos.

Diante dos resultados encontrados, cabe questionar se, apesar da crescente disponibilização tecnológica, nos dias atuais, eventuais programas de rastreamento da pré-eclâmpsia baseados na avaliação dopplervelocimétrica são justificáveis. Em virtude do arsenal tecnológico necessário e treinamento para capacitação dos profissionais, este método de rastreamento implica em altos custos e inviabiliza a sua disposição abrangente na rede de saúde. Outros métodos clínico-laboratoriais podem atingir as mesmas expectativas, a um custo menor.

Decerto, a unidade feto-placentária e sua circulação são entidades dinâmicas, capazes de adaptação ao longo da gestação. Até a compreensão precisa dos mecanismos envolvidos na doença, uma das alternativas é explorar a predição abordando simultaneamente as diversas vias conhecidas atualmente para tentar aumentar a sensibilidade do rastreamento.

CONCLUSÕES

O presente estudo, baseado no estudo dopplervelocimétrico endovaginal das artérias uterinas em gestações únicas, permitiu definir os valores normais para os diferentes índices dopplervelocimétricos, entre 11–13⁺⁶ e 20–24⁺⁶ semanas na nossa população. Também permitiu concluir que:

1. A) incisura bilateral é achado significativamente mais freqüente entre 11–13⁺⁶ semanas do que entre 20–24⁺⁶ semanas. Durante o primeiro período, está presente em quase metade dos casos examinados, enquanto que, na segunda fase, pode ser observada em aproximadamente 5% dos casos.

B) índices dopplervelocimétricos uterinos médios observados entre 11–13⁺⁶ semanas são significativamente maiores do que entre 20–24⁺⁶ semanas, e esses valores se correlacionam de forma positiva e significativa.
2. A) entre 11 e 13⁺⁶ semanas, o exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas não é recurso útil para identificação de gestações com risco aumentado para pré-eclâmpsia.

B) entre 20 e 24⁺⁶ semanas, índices dopplervelocimétricos médios acima do percentil 85 e a presença de incisura bilateral, de forma independente, indicam risco significativamente aumentado para o posterior surgimento de pré-eclâmpsia na gestação. Entretanto, a sensibilidade e o valor preditivo são baixos, e não encorajam o uso desse método para predição da doença hipertensiva específica da gestação em nossa população.

ANEXOS

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 8091

SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA**Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa****APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13.03.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **086/02**, intitulado: **"Predição da pré-eclâmpsia e da restrição ao crescimento intra-útero através de avaliações Dopplervelocimétricas das artérias uterinas"**, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Maria de Lourdes Brizot

Pesquisador(a) Executante: Dr. Adolfo Wenjaw Liao

CAPPesq, 18 de março de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Anexo II

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO
BAIRRO: CIDADE: ESTADO:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO
BAIRRO: CIDADE: ESTADO:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA E DA RESTRIÇÃO AO CRESCIMENTO INTRA-
ÚTERO ATRAVÉS DE AVALIAÇÕES DOPPLERVELOCIMÉTRICAS DAS ARTÉRIAS
UTERINAS

2. PESQUISADOR: Dra Maria de Lourdes Brizot
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CREMESP 62.218
CARGO/FUNÇÃO: Médica assistente
UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Obstetrícia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

sem risco ☐ risco mínimo ☐ risco baixo ☒
risco médio ☐ risco maior ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

1. Justificativa e objetivos da pesquisa. **2.** Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais. **3.** Desconfortos e riscos esperados. **4.** Benefícios que poderão ser obtidos. **5.** Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

A placenta é o órgão responsável pela nutrição do seu bebê. Quando há um problema na placenta, o crescimento de seu bebê pode ser prejudicado (crescimento intra-útero restrito) e você pode desenvolver pressão alta (pré-eclâmpsia). Em aproximadamente 10% das gestações, há um problema com a placenta. Na maior parte das vezes, isso não causa maiores consequências, mas ocasionalmente, as consequências podem ser sérias para a mãe e o bebê.

As artérias uterinas são os vasos que nutrem a placenta e seu bebê. Quando há uma diminuição do fluxo nesses vasos (isto é, quando passa menos sangue), existe um risco aumentado para você desenvolver pressão alta ou seu bebê não crescer tão bem. Esse fluxo pode ser avaliado durante o seu exame de ultra-som por meio de uma técnica chamada Doppler. O exame do Doppler é realizado por meio do exame de ultra-som transvaginal e não causa dano algum a você ou seu bebê.

Caso o seu resultado seja normal (como na maioria dos casos), isso servirá pra te dar tranquilidade e o risco de você desenvolver pressão alta ou o seu bebê não crescer bem tornam-se muito pequenos. Porém, em 5% das vezes (1 em 20), o fluxo pode ser anormal e torna-se importante que você seja acompanhada com maior frequência. Até o presente momento, não existem outros exames que possam prever se você desenvolverá pressão alta ou se o seu bebê não crescerá tão bem.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. **2.** Liberdade de retirar consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. **3.** Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. **4.** Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. **5.** Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Em qualquer momento, você pode ter acesso aos dados desta pesquisa e esclarecer quaisquer dúvidas que existirem. Você também pode retirar o seu consentimento de participação nesta pesquisa, sem que isto prejudique o seu atendimento neste hospital. Todos os seus dados serão guardados em segredo. Este estudo não envolve qualquer risco ou prejuízo à sua saúde ou de seu bebê.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Para obter mais informações sobre o estudo ou, em caso de dúvidas, entre em contacto com:

Pronto Socorro - Hospital das Clínicas FMUSP
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar s/n
São Paulo – SP CEP: 05403-000
Fone: 3069 6000

Dr Adolfo Liao

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
Adolfo Wenjaw Liao
CRM 84.880
Matr. HC 92.479

Anexo III

Este exame de ultra-som fornecerá informações importantes para a nossa pesquisa.

Por favor preencha os dados abaixo e entregue à pessoa que fará o seu exame.

As informações abaixo são estritamente confidenciais

Nome completo:
Data de nascimento:/...../19..... Idade
Endereço: N° Apto
Bairro: Cidade: Estado: CEP:
Telefone(s): (.....) Celular
Profissão Telefone do trabalho
Grau de escolaridade/ até que série você estudou?

Se você tiver parceiro: Nome Profissão
Data de nascimento:/...../ 19..... Telefone do parceiro

Data da última menstruação:/...../ 20..... Altura: Peso:

Seus ciclos menstruais são:

☐ regulares a cada dias ☐ irregulares

☐ última gravidez há menos de 3 ciclos ☐ parou a pílula há menos de 3 meses

Como você engravidou? ☐ naturalmente ☐ medicação para ovulação

☐ inseminação artificial

Cor: ☐ branca ☐ preta ☐ parda ☐ amarela ☐ outra

Você fuma? Não / Sim, cigarros por dia

Bebida alcoólica: Não / Sim, tipo e quantidade por semana

Você está tomando alguma medicação? Não / Sim, qual? e dose

Outras drogas:

Já teve alguma cirurgia do colo do útero? Não / Sim, qual?..... motivo:

Esta é a sua primeira gravidez? Sim / Não; quantas vezes você engravidou?

Quantos filhos nascidos vivos:

com 9 meses (de tempo)?

com menos de 9 meses (premature)? de quantos meses?

com 9 meses e morreram depois do parto?

com menos de 9 meses e morreram depois do parto?

Quantos filhos nasceram mortos? de quantos meses?

Quantos abortos espontâneos: com menos de 4 meses? com mais de 4 meses?

Quantos abortos provocados: com menos de 4 meses? com mais de 4 meses?

Algum de seus filhos nasceram com algum problema? Qual?

Você teve pressão alta (pré-eclâmpsia) em alguma gestação anterior? Não / Sim

Você teve descolamento prematuro da placenta (DPP) em alguma gestação anterior?

Não / Sim

Esta gravidez é com o mesmo parceiro da última gestação?

Não / Sim

Você tem:	algum problema de saúde?	Não / Sim, qual:
	diabetes?	Não / Sim, qual:
	pressão alta?	Não / Sim, qual:
	problemas nos rins?	Não / Sim, qual:

Anexo IV

Resultados das avaliações dopplervelocimétricas dos vinte e cinco casos que desenvolveram pré-eclâmpsia.

caso	IG 1	IP 1	IR 1	AB 1	incisura 1	IG 2	IP 2	IR 2	AB 2	incisura 2
1	12,57	1,99 (1,89/2,08)	0,81 (0,81/0,80)	5,13 (5,25/5,00)	bilateral	23,57	2,28 (2,82/1,73)	0,84 (0,91/0,76)	7,43 (4,25/10,60)	bilateral
2	12,86	2,70 (3,20/2,19)	0,90 (0,94/0,85)	11,88 (17,00/6,75)	bilateral	22,14	2,15 (1,60/2,69)	0,84 (0,80/0,88)	6,75 (8,50/5,00)	esquerda
3	12,71	2,46 (2,45/2,46)	0,85 (0,86/0,84)	6,75 (7,13/6,36)	bilateral	23,29	2,02 (2,03/2,00)	0,83 (0,82/0,83)	5,61 (5,71/5,50)	bilateral
4	12,57	1,84 (1,62/2,06)	0,78 (0,76/0,80)	4,60 (4,09/5,11)	bilateral	24,14	1,72 (0,78/2,65)	0,70 (0,51/0,88)	5,37 (8,67/2,06)	esquerda
5	13,71	3,14 (2,94/3,33)	0,92 (0,91/0,93)	12,55 (11,60/13,50)	bilateral	23,71	2,15 (1,75/2,54)	0,79 (0,73/0,85)	5,09 (6,46/3,72)	esquerda
6	12,14	2,06 (1,74/2,38)	0,85 (0,82/0,88)	6,93 (5,54/8,31)	bilateral	21,57	1,63 (1,93/1,33)	0,78 (0,84/0,72)	4,83 (3,56/6,09)	não
7	13,57	0,77 (0,82/0,72)	0,52 (0,53/0,50)	2,08 (2,15/2,00)	não	23,57	1,40 (1,00/1,79)	0,74 (0,63/0,85)	4,69 (6,67/2,71)	não
8	11,43	2,37 (2,44/2,29)	0,90 (0,92/0,88)	10,21 (12,14/8,27)	bilateral	22,29	1,69 (1,45/1,92)	0,79 (0,76/0,81)	4,65 (5,18/4,11)	não
9	13,40	1,54 (1,25/1,82)	0,74 (0,67/0,80)	3,97 (3,00/4,94)	esquerda	24,29	1,94 (2,77/1,11)	0,74 (0,85/0,63)	4,63 (2,71/6,55)	não
10	12,14	2,06 (1,78/2,33)	0,81 (0,77/0,85)	5,59 (4,35/6,83)	esquerda	23,14	1,74 (1,10/2,38)	0,72 (0,60/0,84)	4,35 (6,17/2,52)	esquerda
11	12,86	1,33 (1,56/1,09)	0,66 (0,70/0,61)	2,96 (3,33/2,58)	esquerda	23,71	1,37 (1,45/1,28)	0,71 (0,73/0,68)	3,40 (3,16/3,64)	bilateral
12	11,29	1,32 (1,25/1,39)	0,70 (0,68/0,71)	3,32 (3,17/3,46)	esquerda	21,29	1,44 (1,70/1,18)	0,70 (0,74/0,65)	3,36 (2,88/3,83)	não
13	11,00	3,09 (2,73/3,45)	0,91 (0,88/0,94)	12,89 (8,10/17,67)	bilateral	23,00	1,44 (1,25/1,62)	0,70 (0,65/0,74)	3,34 (3,82/2,85)	bilateral
14	13,80	1,78 (1,82/1,73)	0,78 (0,79/0,77)	4,56 (4,74/4,38)	bilateral	22,14	1,22 (1,33/1,10)	0,66 (0,69/0,63)	2,95 (2,69/3,21)	não
15	13,57	1,09 (1,55/0,62)	0,59 (0,73/0,44)	2,73 (3,65/1,80)	não	23,57	1,14 (1,06/1,21)	0,63 (0,61/0,65)	2,72 (2,86/2,58)	não
16	12,57	1,05 (1,35/0,74)	0,59 (0,69/0,49)	2,61 (3,25/1,97)	não	23,57	1,04 (1,00/1,08)	0,62 (0,59/0,65)	2,65 (2,83/2,47)	não
17	12,00	1,92 (1,63/2,20)	0,79 (0,76/0,82)	4,86 (4,13/5,58)	bilateral	23,00	1,17 (1,01/1,33)	0,62 (0,58/0,66)	2,65 (2,93/2,36)	bilateral
18	11,71	1,26 (1,38/1,13)	0,65 (0,68/0,62)	2,86 (3,11/2,61)	bilateral	21,71	1,01 (1,05/0,97)	0,61 (0,60/0,61)	2,53 (2,56/2,50)	não
19	13,00	1,85 (1,88/1,82)	0,79 (0,80/0,78)	4,77 (5,09/4,45)	não	23,00	0,96 (1,00/0,91)	0,60 (0,61/0,59)	2,49 (2,43/2,54)	não
20	13,14	0,99 (0,80/1,17)	0,59 (0,53/0,65)	2,50 (2,11/2,89)	não	22,57	0,86 (0,57/1,14)	0,54 (0,42/0,65)	2,29 (2,86/1,72)	não
21	12,29	1,30 (1,33/1,27)	0,67 (0,68/0,66)	2,99 (3,08/2,90)	não	23,29	0,90 (0,94/0,85)	0,55 (0,56/0,54)	2,22 (2,15/2,28)	não
22	11,57	2,45 (2,79/2,11)	0,85 (0,88/0,82)	7,01 (8,57/5,44)	bilateral	23,57	0,90 (1,07/0,72)	0,54 (0,60/0,47)	2,20 (1,90/2,49)	bilateral
23	11,71	1,57 (1,93/1,20)	0,75 (0,83/0,66)	4,46 (5,94/2,97)	não	23,71	0,84 (0,75/0,92)	0,54 (0,50/0,58)	2,19 (2,36/2,01)	não
24	13,29	1,06 (1,11/1,01)	0,62 (0,63/0,61)	2,62 (2,71/2,53)	não	22,29	0,73 (0,60/0,86)	0,49 (0,43/0,55)	1,98 (2,20/1,75)	não
25	12,29	1,39 (1,59/1,18)	0,70 (0,61/0,79)	3,35 (4,52/2,17)	esquerda	22,29	0,60 (0,60/0,59)	0,42 (0,42/0,42)	1,72 (1,72/1,72)	direita

IG: idade gestacional; IP: índice de pulsatilidade, IR: índice de resistência, AB: relação sístole/diástole; 1: primeira avaliação dopplervelocimétrica; 2: segunda avaliação; valores entre parênteses correspondem às medidas obtidas nas artérias uterinas direita e esquerda.

Dados clínicos dos vinte e cinco casos que desenvolveram pré-eclâmpsia.

caso	idade materna (anos)	gesta	para	ab	intercorrência clínica	resultado da gestação	IG parto (sem.)	peso de nascimento (g)	obs
1	21,3	1	0	0	artrite reumatoide	nascido vivo	30,00	1.090	HELLP; <P10
2	34,4	1	0	0	diabetes tipo II	nascido vivo	36,57	2.530	
3	36,7	3	2	0	hipertensão crônica	nascido vivo	32,00	1.430	<P10
4	23,3	1	0	0	lupus	nascido vivo	35,57	2.160	<P10
5	23,6	1	0	0	anemia falciforme	nascido vivo	34,71	1.950	HELLP; <P10
6	38,9	1	0	0		nascido vivo	33,00	1.300	<P10
7	34,1	2	1	0		nascido vivo	37,71	3.240	
8	27,6	1	0	0	arterite de Takayassu	nascido vivo	36,71	2.800	
9	38,4	2	1	0		nascido vivo	37,71	2.340	<P10
10	30,7	1	0	0		nascido vivo	36,14	2.600	
11	25,6	3	2	0	lupus	nascido vivo	38,29	2.950	
12	35,3	1	0	0	doença de von Willebrand	nascido vivo	39,43	3.180	
13	18,9	1	0	0	doença de Behcet	nascido vivo	36,14	2.170	<P10
14	19,2	2	0	1		nascido vivo	37,86	2.740	
15	32,6	1	0	0		nascido vivo	39,86	4.660	
16	34,8	5	2	2	hipotireoidismo	nascido vivo	39,43	2.860	
17	25,4	1	0	0		nascido vivo	36,43	2.220	<P10
18	33,3	1	0	0		nascido vivo	39,43	2.640	<P10
19	18,7	1	0	0		nascido vivo	37,43	2.800	
20	34,6	4	1	2		nascido vivo	31,71	1.580	HELLP
21	28,4	1	0	0		nascido vivo	36,29	3.080	eclâmpsia
22	23,9	1	0	0	diabetes tipo I	nascido vivo	34,29	3.180	
23	41,3	1	0	0	hipertensão crônica	nascido vivo	35,86	2.600	
24	25,9	1	0	0		nascido vivo	40,00	3.320	
25	26,2	1	0	0	hipertensão crônica	nascido vivo	39,86	3.330	

IG: idade gestacional; <P10: peso de nascimento abaixo do percentil 10.

REFERÊNCIAS

1. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1984;27(4):801-20.
2. Hughes EC. Obstetric-gynecologic terminology. Philadelphia: Davis 1972:422-3.
3. Zugaib M, Kahhale S. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. Gin Obst Bras 1985;8(4):239-44.
4. Carrara W, Kahhale S, Bittar R, Merolo Junior J, Mitre E, Zugaib M. Aspectos epidemiológicos das síndromes hipertensivas na gravidez. Rev Ginecol Obstet 1991;2:68-72.
5. Waissman AL. Análise dos fatores associados à recorrência de gravidez na adolescência [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2006.
6. Vega CEP. Mortalidade materna na cidade de São Paulo de 1995 a 1999, com ênfase em hipertensão arterial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.
7. Schupp TR. Óbito fetal em hospital universitário: um estudo exploratório [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.
8. Ruano R, Zugaib M. Doença hipertensiva específica da gestação: Etiopatogenia. In: Neme B, editor. In: Obstetrícia básica. São Paulo: Sarvier. p.259-62; 2005.
9. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu 1972;1:177-91.
10. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. Placenta 1980;1(1):3-19.
11. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. Placenta 1983;4(4):397-413.
12. Assali NS, Rauramo L, Peltonen T. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. VIII. Uterine and fetal blood flow and oxygen consumption in early human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1960;79:86-98.

13. Sakamoto K. Construção de curvas de normalidade dos índices dopplervelocimétricos das circulações uteroplacentária, fetoplacentária e fetal [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2007.
14. Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(7):695-705.
15. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1(8326 Pt 1):675-7.
16. Aguiar RALP. Correlação entre a incisura bilateral das artérias uterinas maternas ao exame pelo Doppler e a histologia do leito placentário [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2000.
17. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68(5):649-53.
18. Rezende Filho J, Falleiro EC, Silva LGP, Montenegro CAB. Valor preditivo da incisura na pré-eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstetr* 1997;10:88.
19. Costa FS, Cunha SP, Berezowsky AT. Dopplervelocimetria das artérias uterinas na predição de complicações em gestações de baixo risco. *Rev Bras Ginecol Obstetr* 2005;27(6):323-30.
20. Binda BF. Índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2005.
21. Macgillivray I. Some observations on the incidence of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65(4):536-9.
22. Campbell DM, Carr-Hill R, Orisaseyi AE. Pre-eclampsia in a second pregnancy. *Clin Exp Hypertens B* 1983;2(2):303-6.
23. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *Jama* 1991;266(2):237-41.
24. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress-related preeclampsia: an evolutionary maladaptation in exaggerated stress during pregnancy? *Med Hypotheses* 2003;60(3):328-31.
25. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(5 Pt 1):1408-12.
26. Hargood JL, Brown MA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust* 1991;154(6):376-7.

27. Chesley LC. Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis. *Kidney Int* 1980;18(2):234-40.
28. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(9):762-9.
29. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52(11):2682-9.
30. Oney T, Kaulhausen H. The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(1):17-20.
31. Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120(1):1-7.
32. Kahhale S. Contribuição ao estudo do teste pressórico de Gant [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1983.
33. Page EW, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125(6):740-6.
34. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(2):191-6.
35. Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(2):419-23.
36. Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MR. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(3):356-62.
37. Luckas M, Hawe J, Meekins J, Neilson J, Walkinshaw S. Second trimester serum free beta human chorionic gonadotrophin levels as a predictor of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(4):381-4.
38. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21(5-6):487-92.
39. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):291-7.

40. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, et al. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(6):1742-8.
41. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol* 1996;88(5):816-22.
42. Pouta AM, Hartikainen AL, Vuolteenaho OJ, Ruokonen AO, Laatikainen TJ. Midtrimester N-terminal proatrial natriuretic peptide, free beta hCG, and alpha-fetoprotein in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91(6):940-4.
43. Leung TN, Chung TK, Madsen G, Lam CW, Lam PK, Walters WA, et al. Analysis of mid-trimester corticotrophin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations for predicting pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000;15(8):1813-8.
44. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Probert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):589-94.
45. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Bjog* 2000;107(10):1265-70.
46. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):135-40.
47. Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L, Van Dorsten JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(5):1050-2.
48. Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J, Van Cauwenberg JR, Hardy A, Foidart JM. The prediction of preeclampsia: reassessment of clinical value of increased plasma levels of fibronectin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78(1):25-8.
49. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987;316(12):715-8.
50. Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77(5):685-8.
51. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lede R, Bergel E. Prediction of hypertensive disorders of pregnancy by calcium/creatinine ratio and other laboratory tests. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47(3):285-6.

-
52. Millar JG, Campbell SK, Albano JD, Higgins BR, Clark AD. Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(5):421-6.
 53. Kyle PM, Campbell S, Buckley D, Kissane J, de Swiet M, Albano J, et al. A comparison of the inactive urinary kallikrein:creatinine ratio and the angiotensin sensitivity test for the prediction of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(10):981-7.
 54. Schulman H, Winter D, Farmakides G, Ducey J, Guzman E, Coury A, et al. Pregnancy surveillance with Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(1):192-6.
 55. Pereira Jr JP, Netto HC, Amim Jr J, Alencar LFG, Montenegro CAB. Dopplerfluxometria das artérias uterinas e umbilical na avaliação do prognóstico materno e fetal. *J Bras Ginec* 1993;103(1-2):19-25.
 56. Clode N, Nunes J, Cardoso C, Graca LM. [The clinical implications of the characteristics of uteroplacental flow in pregnancy complicated by hypertension]. *Acta Med Port* 1994;7(7-8):407-11.
 57. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(9):871-9.
 58. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(11):989-94.
 59. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):559-64.
 60. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):441-9.
 61. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268(3):158-61.
 62. Costa FS, Cunha SP, Berezowsky AT. Qual o melhor período para a realização do doppler das artérias uterinas na predição de complicações da gestação? *Radiol Bras* 2006;39(2):97-102.
 63. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82(1):78-83.

64. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(3):182-8.
65. Carbillon L, Uzan M, Largilliere C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, et al. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(4):381-4.
66. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(2):94-100.
67. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(6):674-81.
68. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):583-6.
69. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):590-2.
70. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(5):490-4.
71. Bower S, Kingdom J, Campbell S. Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(4):260-4.
72. Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):593-7.
73. Papageorgiou AT, To MS, Yu CK, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):456-9.
74. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335(8705):1548-51.
75. Zugaib M, Bittar RE. In: *Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica da FMUSP*: São Paulo: Editora Atheneu; 1996.

-
76. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaides KH. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1991;6(1-2):58-64.
 77. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):163-8.
 78. Zugaib M, Sankovski M. Capítulo 3. Consulta Pré-Natal. In: O pré-natal: São Paulo: Editora Atheneu.; 1991.
 79. Kahhale S, Zugaib M. Capítulo 1: Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. In: Síndromes hipertensivas na gravidez: Rio de Janeiro: Editora Atheneu.; 1995.
 80. WHO. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. 2004.
 81. Laurenti R, Jorge MHPM, Gottlieb SLD. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004;7(4):449-60.
 82. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99.
 83. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byiers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(5):334-8.
 84. Yu CK, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(3):233-9.
 85. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Bjog* 2002;109(2):161-7.
 86. Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2(4):261-5.

APÊNDICE

A seguir, revisamos alguns conceitos sobre o efeito Doppler, os diferentes tipos utilizados em Medicina, a segurança do método e os achados dopplervelocimétricos da circulação útero-placentária em gestações normais.

Essa revisão visa facilitar a compreensão dos leitores menos habituados aos referidos assuntos, porém sua leitura não é essencial à compreensão da tese.

EFEITO DOPPLER

Em 1842, o matemático e físico austríaco Christian Doppler* (1803-1853), *apud* Marsal (1998), publica ensaio intitulado “Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels” (Sobre as luzes coloridas das estrelas binárias e outras estrelas), no qual tenta explicar a variação das cores refletidas pelas estrelas celestes.*

Essa é a primeira descrição do princípio físico válido para todos os tipos de propagação de ondas, que consiste na mudança observada na frequência de uma onda, quando esta é refletida por um objeto em movimento, sendo essa mudança tanto maior, quanto maior a velocidade do objeto em movimento.

O emprego desse princípio físico, na área médica, ocorre principalmente no estudo da velocidade do fluxo sanguíneo. Os equipamentos médicos utilizados com esse propósito possuem transdutores com cristais piezoelétricos que atuam como fonte emissora de feixes sonoros e receptores dos ecos refletidos.

Quando a onda sonora emitida por esses transdutores atinge uma coluna de sangue em movimento, a frequência da onda refletida é diferente da emitida (figura a). Essa diferença de frequência é diretamente proporcional à velocidade da coluna de sangue e é convertida em sinal elétrico. Após processamento, esses sinais podem ser apresentados na forma de som ou, graficamente, por meio de sonograma exibido em tela de vídeo ⁽¹⁾.

Figura a - Ilustração de feixe de ultra-som emitido por transdutor atingindo coluna de sangue em movimento (reproduzido de Zugaib M, 2000)

* Doppler, C., *Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels*. Abhandl königl böhm Gesellsch Wiss, 1842. 2: p. 65-482.

O uso do Doppler, em Obstetrícia, é descrito originalmente por FitzGerald e Drumm, em 1977. Acoplando um aparelho de Doppler contínuo a um ecógrafo convencional, os autores conseguem obter os sonogramas arteriais e venosos do cordão umbilical, a partir da 12^a semana de gestação ⁽²⁾.

Segurança do Doppler

O uso do Doppler, durante o exame ultra-sonográfico gestacional, expõe os tecidos maternos e fetais a níveis energéticos superiores aos registrados com o modo B. Os possíveis efeitos biológicos dessa exposição incluem:

- efeito cavitacional: consiste na formação de bolhas gasosas no interior dos tecidos, quando expostos à pressão negativa. Devido à ausência do meio gasoso no interior dos fetos humanos, não há evidências de que esse efeito ocorra “in vivo” em condições habituais de exame ⁽³⁾.
- efeito térmico: consiste na elevação da temperatura tecidual decorrente da absorção de parte da energia contida nas ondas ultra-sônicas ⁽⁴⁾. É o efeito de maior relevância clínica e pode ser avaliado pelo índice térmico, o qual traduz a máxima elevação térmica passível de ocorrer em tecido perfundido exposto a um transdutor em posição fixa.

Até o presente, estudos epidemiológicos de seguimento das crianças submetidas a exames ultra-sonográficos pré-natais não demonstram efeitos deletérios ⁽⁵⁾. Entretanto, com o intuito de minimizar os riscos da exposição, os comitês de segurança de diversas entidades relacionadas ao exercício da ultra-sonografia estabelecem normas e recomendações para o emprego seguro do Doppler no primeiro trimestre da gestação ⁽⁶⁻⁹⁾. Essas recomendações seguem o princípio básico de empregar a menor carga energética possível, durante os exames, e podem ser assim resumidas:

- idade gestacional mínima para realização dos exames: 11 semanas;
- débito de energia acústica máximo: inferior a 94 mW/cm²;
- índices térmico e mecânico: menores do que 1;
- tempo de exame: inferior a 5 minutos.

TIPOS DE DOPPLER

De acordo com a forma com que ocorre a emissão das ondas ultra-sônicas, os aparelhos de Doppler podem ser classificados em dois grandes grupos:

- onda contínua: são sistemas de baixo custo e portáteis, dotados de dois cristais piezoelétricos que funcionam de forma contínua: um para emissão e outro para recepção das ondas de ultra-som. Todos os sinais refletidos por estruturas em movimento, ao longo do trajeto do feixe de onda, são registrados. Portanto, a resultante final pode ser produto da somatória dos sinais refletidos por mais de um vaso.
- onda pulsátil: são sistemas em que o mesmo cristal piezoelétrico funciona intermitentemente, ora como fonte emissora, ora como receptora de ondas. O resultado final é formado a partir do processamento das informações dos ecos refletidos por uma região bem delimitada, denominada “janela”.

Quando esses sistemas são utilizados isoladamente, isto é, não acoplados a sistemas de ultra-som convencional bidimensional, o exame é orientado pelos sinais acústicos produzidos. Assim, os exames são considerados não discriminatórios, pois não há como identificar estruturas específicas ou determinar, de forma precisa, a posição dessas em relação à fonte emissora. A reprodutibilidade do método também é comprometida, uma vez que é pouco provável que a mesma porção de um vaso seja insonada a cada avaliação. Historicamente, os primeiros sistemas desenvolvidos foram os de Doppler contínuo e estes operavam de forma “cega”.

Posteriormente, avanços tecnológicos permitiram integrar os sistemas de onda pulsátil com a ultra-sonografia convencional bidimensional, gerando os sistemas “duplex scan”. Neles é possível identificar e selecionar, na imagem ecográfica convencional, o vaso específico a ser examinado. O feixe de ultra-som é direcionado sobre o trajeto do vaso e a janela de insonação do Doppler é posicionada sobre o trecho escolhido. É possível definir a posição e a profundidade da área a ser estudada, assim como determinar o diâmetro da janela do Doppler, adequando-o às dimensões do vaso.

Em relação ao processamento dos sinais obtidos, eles podem ser convertidos em sinais acústicos e/ou representados na forma gráfica de sonograma (figura b), onde é possível inferir informações sobre a velocidade da coluna de sangue ao longo de um ciclo cardíaco.

Outra modalidade de processamento desses sinais é o Doppler colorido. Aqui a emissão dos feixes de onda também é intermitente. Todavia, as informações são processadas de maneira distinta e, ao invés da formação de um sonograma, gera-se um mapa colorido superposto à imagem ultra-sonográfica bidimensional. O mapeamento a cores revela o trajeto dos vasos e retrata informações relativas ao sentido e a velocidade do fluxo sanguíneo neles (figura c). É um recurso útil para identificação e localização de vasos específicos a serem analisados pelo Doppler espectral, especialmente, os de pequeno calibre que não são identificados pela ultra-sonografia convencional.

Figura b - Sonograma de artéria umbilical

Figura c - Imagem ultra-sonográfica de feto de 12 semanas com mapeamento colorido de fluxo

Refinamentos adicionais na forma de processar os sinais obtidos dão origem a outras modalidades do Doppler, dentre elas o “power” Doppler ou Doppler de amplitude. Este tem como principal vantagem a alta sensibilidade para identificar baixas velocidades de fluxo, entretanto não exibe informações sobre a sua velocidade e direção. Não é habitualmente empregado no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas ⁽¹⁰⁾.

ÍNDICES E ACHADOS DOPPLERVELOCIMÉTRICOS

O estudo dopplervelocimétrico não permite, na maior parte das vezes, a determinação acurada dos valores de velocidade e volume de fluxo sangüíneo por meio dos vasos estudados. Isso decorre de aspectos técnicos relacionados à dificuldade em se obter valores adequados de ângulo de insonação, durante os exames, e imprecisão nas medidas da secção transversa dos vasos.

Sendo assim, a análise quantitativa dos sonogramas é feita por meio de índices que expressam a impedância ao fluxo distalmente ao ponto examinado. Esses índices estabelecem relações entre os valores de velocidade na sístole, diástole e a média de um ciclo cardíaco (figura d), contornando as limitações técnicas acima descritas ⁽¹⁾. Os índices mais utilizados estão resumidos a seguir:

- índice de resistência: consiste na relação da diferença entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica mínima, com a velocidade sistólica máxima ⁽¹¹⁾.
- índice de pulsatilidade: calculado a partir da relação da diferença entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica mínima, com a velocidade média da onda. No território venoso, é utilizado o índice de pulsatilidade para veias que consiste na relação da diferença entre a velocidade de pico na sístole ventricular e a velocidade mínima na contração atrial, com a velocidade média da onda ⁽¹²⁾.
- relação sístole/diástole: é índice bastante utilizado devido à sua simplicidade; consiste na relação entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica mínima ⁽¹³⁾.

Além da análise quantitativa, os sonogramas obtidos também podem ser interpretados qualitativamente, segundo sua morfologia. Nesse caso, a presença de elevado fluxo diastólico arterial caracteriza territórios de baixa resistência vascular. No caso das artérias uterinas, além da diminuição da velocidade diastólica frente ao aumento da resistência placentária, pode ocorrer o aparecimento de incisura (ou chanfradura, entalhe ou “notch”) que é caracterizada pela reentrância no início da diástole (figura e) ⁽¹⁴⁾.

Figura d - Esquema ilustrativo do sonograma arterial

S: velocidade máxima na sístole; D: velocidade mínima na diástole; VM: velocidade média no ciclo.

Figura e - Sonograma de artéria uterina com incisura (seta)

CIRCULAÇÃO ÚTERO-PLACENTÁRIA

As artérias uterinas são ramos das hipogástricas ou ilíacas internas e atingem o útero na altura da cérvix. Ao longo de seu trajeto ascendente na parede uterina, dão origem às artérias arqueadas que, por sua vez, circundam a face anterior e posterior do útero, mantendo percurso paralelo à superfície desse órgão.

As artérias radiadas emergem como ramos perpendiculares das artérias arqueadas e penetram até o terço médio do miométrio onde dão origem às artérias basais e espiraladas, as quais suprem o endométrio, a decídua e o espaço intervilosos, durante a gestação (figura f).

Figura f - Esquema da circulação útero-placentária

A gestação induz profundas mudanças anatômicas e funcionais no território vascular que se iniciam com a invasão do estroma uterino e seus vasos pelo trofoblasto, logo no começo da gestação. Entretanto, o sangue materno não ingressa na placenta, uma vez que as arteríolas e capilares maternos são obstruídos por tampões de trofoblasto endovascular ⁽¹⁵⁾. Isso proporciona ambiente hipoxêmico que constitui importante estímulo à angiogênese na placenta, e protege

o embrião, em desenvolvimento, do estresse oxidativo decorrente da exposição a radicais livres ⁽¹⁶⁾.

No final do primeiro trimestre, o trofoblasto extraviloso que adentra o estroma uterino, situado sob o leito placentário, também remove as camadas muscular e elástica das artérias espiraladas, substituindo-as por material fibrinóide. Assim, induz denervação funcional desses vasos e os torna irresponsivos às substâncias vasoativas. Essas mudanças costumam ocorrer em toda a extensão das artérias espiraladas e, habitualmente, completam-se ao redor da 20ª semana ^(17,18).

Findo o processo, as artérias espiraladas tornam-se vasos de maior calibre, sinuosos, livres do tampão trofoblástico endovascular e com baixa resistência ao fluxo sangüíneo, proporcionando as condições necessárias para o grande incremento no aporte sangüíneo ao espaço interviloso, necessário para atender as crescentes demandas do conceito durante a gestação.

EXAME DOPPLERVELOCIMÉTRICO DAS ARTÉRIAS UTERINAS NA GESTAÇÃO

Fora da gestação, o sonograma das artérias uterinas apresenta rápida aceleração da velocidade durante a sístole, seguida de incisura protodiastólica profunda e baixo fluxo na diástole. Essas características denotam território de alta resistência vascular, durante todo o ciclo menstrual, apesar do discreto aumento no fluxo observado durante a fase lútea do ciclo ⁽¹⁹⁾.

Durante a gestação, é possível avaliar com o Doppler, de forma não invasiva, praticamente todos os vasos que compõem a circulação uterina, desde os vasos subtrofoblásticos até as duas artérias principais do útero ⁽²⁰⁾. Por serem, esses últimos, os vasos por onde passa praticamente todo o sangue distribuído na árvore vascular uterina, o seu estudo é mais representativo do que ocorre na circulação desse território como um todo.

No início da década de 1980, os aparelhos mais acessíveis, que se difundiram mais rapidamente, eram baseados no Doppler de onda contínua, não conjugado ao modo B. Por esse motivo, nessa técnica, a avaliação é considerada

“cega” e a identificação das artérias uterinas se faz exclusivamente por meio do reconhecimento dos padrões característicos do som e do sonograma obtidos. Para tanto, o transdutor é colocado medialmente aos vasos ilíacos e lateralmente à parede uterina, 2 a 3cm em relação à espinha ilíaca ântero-superior. A partir daí, sua extremidade é direcionada para a parede lateral do útero, até que se obtenha o sonograma característico ⁽²¹⁾.

Posteriormente, o grupo inglês, liderado por Stuart Campbell, padroniza técnica abdominal para avaliação dopplervelocimétrica com sistemas “triplex”, que é aceita atualmente pela maioria dos autores ^(22,23). O transdutor é posicionado longitudinalmente no quadrante ínfero-lateral do abdômen materno e angulado medialmente. Na imagem ultra-sonográfica, com o auxílio de mapeamento a cores, identifica-se imagem de cruzamento, entre as artérias ilíaca externa e uterina, produzida artificialmente pelo plano diagonal de insonação da pelve (figura G). A janela do Doppler pulsátil é posicionada sobre a artéria uterina na altura desse cruzamento.

A avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas também pode ser realizada pela via endovaginal. Nesses casos, após a introdução do transdutor e a localização do colo uterino em corte sagital, a extremidade do transdutor é direcionada para o fórnice lateral da vagina, onde é possível identificar o trajeto da artéria uterina no interior do paramétrio (figura g) ⁽²⁴⁾.

Figura g - Identificação das artérias uterinas (setas) pelo mapeamento de fluxo colorido na 20ª semana de gestação. Imagem à esquerda: cruzamento com a artéria ilíaca obtida pela técnica abdominal. Imagem à direita: trecho da artéria uterina ao nível do orifício interno do colo uterino, técnica endovaginal

Em um estudo prospectivo transversal, envolvendo 88 gestações únicas não complicadas, entre 16 e 40 semanas, os valores médios $[(\text{direita} + \text{esquerda})/2]$ da relação AB, obtidos pela via endovaginal, são significativamente maiores do que os obtidos pela via abdominal até a 27ª semana ⁽²⁵⁾. Essa observação se deve provavelmente ao fato de o trecho insonado pela técnica endovaginal ser mais proximal do que a porção examinada pela técnica abdominal.

Diante da disponibilidade dos recursos técnicos descritos acima (Doppler pulsátil e colorido conjugados a sistemas modo B, além das sondas endovaginais), foi possível padronizar a técnica de avaliação das artérias uterinas o que, em última instância, tornou o método mais fácil e reprodutível.

Além da via de acesso e da porção do vaso, outra variável metodológica, importante no exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas, é a idade gestacional. A literatura é unânime quanto à redução dos índices de impedância dopplervelocimétricos, ao longo da gestação, um reflexo das mudanças promovidas pelo intenso processo de invasão trofoblástica. Um estudo transversal, envolvendo 282 gestações não complicadas, examinadas pela via endovaginal com Doppler colorido e pulsátil, demonstra redução significativa dos valores médios da relação AB, entre 7 e 16 semanas ($r = 0,83$, $p \leq 0,001$) ⁽²⁶⁾. Outros estudos demonstram que tais alterações são evidentes, a partir da 5ª semana de gestação ^(27,28), e se estendem ao longo da 2ª metade da gestação.

Em nosso meio, Binda examina, prospectivamente, 143 gestantes entre 11 e 14 semanas, utilizando o exame transvaginal com Doppler colorido, e constata incisura bilateral em 66% dos casos examinados. A autora determina também os valores correspondentes aos percentil 5, 50 e 95 para os índices de pulsatilidade (0,91, 1,70 e 2,91, respectivamente) e de resistência (0,41, 0,73 e 0,92, respectivamente) ⁽²⁹⁾.

Empregando a técnica abdominal padronizada, um outro estudo transversal arrola 215 gestações únicas com desfecho normal, e evidencia redução linear significativa dos índices de resistência e pulsatilidade, a partir da 18ª semana até o termo. Nesse estudo, os autores demonstram também que os índices encontrados na artéria uterina ipsilateral à inserção placentária apresentam valores

significativamente menores do que os encontrados na contralateral (média das diferenças: IR= 0,078, IP= 0,275, $p < 0,0001$) ⁽²³⁾.

A associação entre os achados dopplervelocimétricos, em diferentes idades gestacionais, é explorada no estudo prospectivo longitudinal que examina 55 gestações únicas, entre 10 e 13 semanas, pelas vias abdominal e endovaginal, com Doppler colorido e pulsátil. A seguir, os autores repetem o exame dopplervelocimétrico, pela via abdominal, entre 19 e 22 semanas. Além de observarem redução significativa dos índices dopplervelocimétricos entre um exame e outro, os valores encontrados no 2º exame são correlacionados com os do 1º trimestre ($r = 0,54-0,69$; $p < 0,001$) ⁽³⁰⁾.

Quanto às incisuras protodiastólicas, parecem ser achado onipresente até a 10ª semana de gestação ^(31,32) e, a partir de então, sua incidência decresce gradativamente (tabela 1).

Tabela 1 - Frequência de incisuras uterinas na gestação em diferentes estudos com doppler colorido e pulsátil

autor, ano	n	via	período gestacional (sem)	incisura (%)	
				unilateral	bilateral
Harrington, 1997 ⁽³³⁾	626	endovaginal	12-16	22,9	32,7
Martin, 2001 ⁽³⁴⁾	3.045	abdominal	11-14	18,6	55,5
Schuchter, 2001 ⁽³⁵⁾	380	abdominal	11-14	38,4	
Binda, 2005 ⁽²⁹⁾	143	endovaginal	11-14	NR	66%
Gómez, 2005 ⁽³⁶⁾	999	endovaginal	11-14	NR	41%
Carbillon, 2004 ⁽³⁷⁾	243	abdominal	12-14	22,6	34,6
			22-24	5,8	8,6
Papageorgiou, 2001 ⁽³⁸⁾	7.851	endovaginal	22-24	11,1	9,3
Antsaklis, 2000 ⁽³⁹⁾	654	abdominal	19-21	15,0	
			24	7,2	
			28	6,3	
			32	5,5	
Phupong, 2003 ⁽⁴⁰⁾	322	abdominal	22-28	10,9	7,1

n: tamanho amostral; NR: não relatado.

Em resumo, o exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas constitui importante ferramenta não invasiva para avaliação do estado hemodinâmico da circulação útero-placentária. Com o avançar da gestação, ocorre o desaparecimento gradual da incisura protodiastólica, concomitante aumento do fluxo diastólico e dos valores de velocidade média, além da redução progressiva dos índices de impedância. Ao redor da 20ª semana, a maioria das gestações já apresenta padrão sugestivo de baixa resistência vascular. O conhecimento das alterações fisiológicas dessa circulação, durante a gestação, é fundamental para definir valores de referência e parâmetros dopplervelocimétricos apropriados para os estudos que venham a empregar essa metodologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Zugaib M. In: Vitalidade fetal – propedêutica e avaliação. São Paulo: Atheneu. Cap. 6, p.29-39: Princípios básicos de dopplervelocimetria; 2000.
2. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J 1977;2(6100):1450-1.
3. Holland CK, Deng CX, Apfel RE, Alderman JL, Fernandez LA, Taylor KJ. Direct evidence of cavitation in vivo from diagnostic ultrasound. Ultrasound Med Biol 1996;22(7):917-25.
4. Bosward KL, Barnett SB, Wood AK, Edwards MJ, Kossoff G. Heating of guinea-pig fetal brain during exposure to pulsed ultrasound. Ultrasound Med Biol 1993;19(5):415-24.
5. Salvesen KA, Eik-Nes SH. Is ultrasound unsound? A review of epidemiological studies of human exposure to ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6(4):293-8.
6. American Institute of Ultrasound in Medicine. Bioeffects and safety of diagnostic ultrasound. Laurel, MD: AIUM Publications.; 1993.
7. Rott H. Clinical safety statement for diagnostic ultrasound. European Committee for Medical Ultrasound Safety, Tours, France, March 1998. Eur J Ultrasound 1998;8(1):67-8.
8. Barnett SB, Maulik D. Guidelines and recommendations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications. J Matern Fetal Med 2001;10(2):75-84.
9. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21(1):100.

10. Marsal K, Olofsson P, Lindstrom K. Doppler ultrasonography: physics and techniques. In: Kurjak, A. In: Textbook of perinatal medicine: London: Parthenon Publishing; p.409-21.; 1998.
11. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P. In: Velimetric Ultrasonor Doppler; 1974. p. 625-7.
12. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. In: Marcus AW & Adamson L. In: Arteries and veins: Edinburgh: Churchill Livingstone. p. 61-98.; 1975.
13. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1980;87(9):780-5.
14. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. Obstet Gynecol 1993;82(1):78-83.
15. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. Placenta 1980;1(1):3-19.
16. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. Obstet Gynecol 1992;80(2):283-5.
17. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacteriol 1967;93(2):569-79.
18. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. Placenta 1983;4(4):397-413.
19. Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. Hum Reprod 1990;5(4):391-5.
20. Jaffe R, Warsof SL. Transvaginal color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in the normal first-trimester pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991;164(3):781-5.
21. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1986;155(5):1031-6.
22. Bewley S, Campbell S, Cooper D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester. A complex circulation. Br J Obstet Gynaecol 1989;96(9):1040-6.
23. Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2(4):261-5.

24. Deutinger J, Rudelstorfer R, Bernaschek G. Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1072-6.
25. Jaffa AJ, Weissman A, Har-Toov J, Shoham Z, Peyser RM. Flow velocity waveforms of the uterine artery in pregnancy: transvaginal versus transabdominal approach. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40(2):80-3.
26. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Doppler ultrasonography in early pregnancy does not predict adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1(3):180-5.
27. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77(3):365-9.
28. Jauniaux E, Jurkovic D, Delogne-Desnoek J, Meuris S. Influence of human chorionic gonadotrophin, oestradiol and progesterone on uteroplacental and corpus luteum blood flow in normal early pregnancy. *Hum Reprod* 1992;7(10):1467-73.
29. Binda BF. Índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2005.
30. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaides KH. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1991;6(1-2):58-64.
31. Alouini S, Carbillon L, Perrot N, Uzan S, Uzan M. Intervillous and spiral artery flows in normal pregnancies between 5 and 10 weeks of amenorrhea using color Doppler ultrasonography. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(3):163-6.
32. Makikallio K, Tekay A, Jouppila P. Uteroplacental hemodynamics during early human pregnancy: a longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58(1):49-54.
33. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(2):94-100.
34. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):583-6.
35. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):590-2.
36. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for

hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(5):490-4.

37. Carbillon L, Uzan M, Largilliere C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, et al. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(4):381-4.
38. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):441-9.
39. Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalas S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(7):635-9.
40. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268(3):158-61.