

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Raul Moreira Neto

**ULTRASSOM 3D POWER DOPPLER NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Porto Alegre
2015

RAUL MOREIRA NETO

**ULTRASSOM 3D POWER DOPPLER NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE PRÉ-ECLÂMPsia**

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre

2015

RESUMO

Objetivo - Comparar índices 3D Power Doppler (PD3D) da circulação útero-placentária (UPC) no primeiro e segundo trimestre em pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia (PE) e aquelas que não fizeram e testar a hipótese de que os parâmetros da vascularização e intensidade de fluxo da placenta, tal como determinado por PD3D, são diferentes em gestações normais em comparação com pré-eclâmpsia. **Método** - Foi realizado um estudo observacional prospectivo usando PD3D para avaliar a perfusão da placenta em 96 gestantes que fizeram o exame ecográfico de rotina entre 11 e 14 semanas. O índice vascular (VI), o índice de fluxo (FI) e o índice de fluxo vascular (VFI) por histograma Doppler tridimensional foram calculados. Todas as pacientes repetiram o exame entre 16 e 20 semanas. Após o nascimento as pacientes foram classificadas como normais ou com pré-eclâmpsia. **Resultados** - Os índices vasculares placentários incluindo VI, FI e VFI foram significativamente menores em placentas com PE em comparação com os controles no exame realizado no segundo trimestre ($p < 0,001$). Não houve diferença estatística nas pacientes examinadas no primeiro trimestre. **Conclusão** - Nossos resultados sugerem que a avaliação de índices vasculares placentários com Power Doppler 3D no segundo trimestre tem o potencial para detectar as mulheres em risco para o desenvolvimento posterior de PE.

Palavras-chave: Ultrassonografia 3D com Power Doppler; Pré-eclâmpsia; Vascularização placentária; Índices vasculares.

ABSTRACT

Objective - To compare 3D power Doppler indices (3DPD) of utero-placental circulation (UPC) in the first and second quarter in patients who developed preeclampsia and those who did not and to test the hypothesis that the parameters of vascularization and placenta flow intensity, as determined by three-dimensional ultrasound (3D) are different in normal pregnancies compared with preeclampsia.

Methods - A prospective observational study using 3D power Doppler was performed to evaluate the placental perfusion in 96 pregnant women who came to do the ultrasound routine between 11 and 14 weeks. The placental vascular index (VI), flow index (FI), blood vessels and blood flow index (VFI) by three-dimensional Doppler histogram were calculated. All patients repeated the exam between 16 and 20 weeks. The outcome was scored as normal or preeclamptic. **Results** - The placental vascular indices including VI, FI and VFI were significantly lower in preeclamptic placentas compared with controls in the study performed in the second trimester ($p < 0.001$). There was no statistical difference in the patients examined in the first trimester. **Conclusion** - Our findings suggest that 3D-Power Doppler assessment of placental vascular indices in the second trimester has the potential to detect women at risk for subsequent development of PE.

Key-Words: Three-dimensional power Doppler ultrasound; Preeclampsia; Placental vascularization; vascularization indices.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Biópsia de leito placentário com lesões vasculares...11

Figura 2 - Biópsia do leito placentário sem lesões vasculares...12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D - (Três dimensões)

AAS - Ácido acetilsalicílico

CIUR - Crescimento intrauterino retardado

FRQ - frequency used from the ultrasound transducer

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IC- Intervalo de confiança

IMC - Índice de Massa Corporal

IP - Índice de Pulsatilidade

IR - Índice de Resistência

ISSHP - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

IEV - Índice de fluxo de vascularização

PRF - Frequência de repetição de pulso

PD3D - PowerDoppler 3D

PE - Pré-eclâmpsia

ROC - receiver operator characteristic curve

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SAS – Statistical Analysis System

SMS - Secretaria Municipal de Saúde

TN - Translucência nugal

UPC - Circulação útero-placentária

FI - Índice de fluxo

VFI -Índice de fluxo vascular

VI - Índice de vascularização

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 09 |
| 1.1 Breve história da pré-eclâmpsia..... | 09 |
| 1.2 Epidemiologia da pré-eclâmpsia..... | 09 |
| 1.3 Conceito de pré-eclâmpsia..... | 10 |
| 1.4 Complicações da pré-eclâmpsia..... | 10 |
| 1.5 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia..... | 11 |
| 1.5.1 Os dois estágios..... | 13 |
| 1.6 Importância no diagnóstico precoce de pré-eclâmpsia..... | 14 |
| 1.7 Investigação pelo ultrassom com Doppler colorido..... | 15 |
| 1.7.1 Dopplerfluxometria no primeiro trimestre..... | 16 |
| 1.7.2 Limitações do ultrassom com Doppler colorido..... | 18 |
| 1.8 Surgimento do Power Doppler 3D..... | 19 |
| 1.9 Índices Power Doppler 3D..... | 20 |
| 2. HIPÓTESE | 22 |
| 3. OBJETIVOS | 22 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 22 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 22 |
| 4. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO | 23 |
| 5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS | 33 |
| 6. ANEXOS | 64 |
| 6.1 ANEXO 1 Termo de consentimento livre e esclarecido..... | 64 |
| 6.2 ANEXO 2 Ficha de dados da paciente..... | 66 |
| 6.3 ANEXO 3 Imagens da introdução..... | 67 |
| 6.4 ANEXO 4 Imagens do artigo em inglês..... | 68 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 BREVE HISTÓRIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A síndrome de pré-eclâmpسيا e eclâmpسيا é conhecida há mais de 2.000 anos e foi identificada primeiramente pelos egípcios e chineses. Já o quadro clínico foi descrito por Hipócrates (460 a 377 a.C), o qual já se referia à gravidade das crises convulsivas durante a gravidez. A origem da palavra “eclâmpسيا” vem do grego: *éklampsis*, significando "brilho vivo", "explosão", que se refere ao aparecimento súbito de convulsões.

Um interessante estudo feito por Rosenberg e Trevathan levanta a hipótese de que a pré-eclâmpسيا pode estar relacionada com a evolução do ser humano, pois o maior crescimento do nosso cérebro no período fetal demandou uma maior invasão placentária durante a gravidez [1].

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpسيا (PE) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, parto pré-termo, restrição de crescimento intrauterino e morte perinatal, afetando de 2% a 8 % de todas as gestações [2].

No estado do Rio Grande do Sul, assim como também no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a doença hipertensiva está entre as causas mais frequentes de óbito materno [3].

A partir de dados do Ministério da Saúde de 2008, cerca de três gestantes morrem por dia vítimas das complicações causadas pela pré-eclâmpسيا (PE) [4].

Em países desenvolvidos houve uma importante diminuição nas taxas de eclâmpسيا, morbidade e mortalidade materna nos últimos 50 anos. Mas, em contrapartida, nos países em desenvolvimento as taxas permanecem muito altas, onde ocorrem 98% das mortes [5,6].

As razões para isso incluem a inacessibilidade física e os custos proibitivos aos serviços de saúde e acompanhamento, mas também práticas socioculturais inadequadas. Não basta que os serviços estejam disponíveis, eles também devem ser de alta qualidade, oferecidos de forma culturalmente adequada e responder as necessidades das mulheres. Muitas vezes há também um diagnóstico e manejo inapropriados dos pacientes pelos médicos pouco capacitados.

1.3 CONCEITO DE PRÉ-ECLÂMPسيا

Nunca houve um consenso definitivo sobre a classificação e os critérios de diagnóstico para os distúrbios hipertensivos da gravidez. Em 2014, a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)* revisou os dados diagnósticos e estabeleceu os seguintes critérios para definição de pré-eclâmpsia: desenvolver hipertensão (>140 mmHg sistólica ou >90 mmHg diastólica) após 20 semanas de gestação e da coexistência de uma ou mais das seguintes condições:

1. Proteinúria (amostra de urina com proteína/creatinina > 30 mg/mmol [0,3 mg / mg] ou > 300 mg /dia ou, pelo menos, 1 g / L ['+ 2'] em tiras de teste);

2. Outra disfunção orgânica materna:

2.1. Insuficiência renal (creatinina > 90 $\mu\text{mol} / \text{L}$; 1,02 mg / dL),

2.2. Acometimento hepático,

2.3. Complicações neurológicas,

2.4 Complicações hematológicas (trombocitopenia - contagem de plaquetas abaixo de 150.000/dL, CIVD, hemólise);

3. Disfunção uteroplacentária (restrição do crescimento fetal).

1.4 COMPLICAÇÕES DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Durante a primeira gestação, em torno de 10% das mulheres irão desenvolver PE, e essa condição pode levar a complicações, tanto para a mãe (hemorragia

cerebral, disfunção hepática e renal aguda, edema agudo de pulmão, coagulação intravascular disseminada (CIVD)), quanto para o feto (descolamento prematuro de placenta, hemólise, hemorragia cerebral, CIUR e morte) [7].

Essas complicações ocorrem em aproximadamente 2 a 7% das gestantes com pré-eclâmpsia, a qual é a maior causa de morte materna no mundo [8].

Das pacientes que desenvolvem PE, 25% são classificadas como grave e 75% como leve. Aproximadamente 1% de todos os casos de PE e 10% dos casos de PE grave exigem parto antes da 34ª semana de gestação. Quanto mais precocemente ocorrer a PE, maior será o risco de morte materna e perinatal [9].

A patogênese completa desta doença não é totalmente conhecida, o que dificulta o desenvolvimento de estratégias para prevenir, acompanhar e tratar pacientes com essa desordem [6,10,11].

1.5 FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA

O desenvolvimento normal do espaço interviloso durante o primeiro trimestre é crucial para boa interação materno-fetal [12]. Para isso é essencial a modificação trofoblástica das artérias de pequeno calibre em espiral para vasos uteroplacentários de grande calibre, que entregam sangue para o espaço interviloso e, em última instância, para a placenta com baixa pressão. Se houver uma modificação inadequada das artérias espiraladas, isto pode resultar na diminuição do fluxo sanguíneo para a placenta, tendo implicação na fisiopatologia da pré-eclâmpsia [12-13]. Haverá hipóxia e stress placentário, resultando em uma resposta inflamatória sistêmica, com dano endotelial e desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores, levando à hipertensão arterial sistêmica (HAS) [13].

O mecanismo de invasão trofoblástica leva à transformação de artérias pequenas e musculares em vasos flácidos e distendidos. Assim, o trofoblasto passa

a ficar embebido na parede dos vasos, rompendo os componentes elásticos e musculares, os quais são substituídos por material fibrinóide amorfo.

Com 8 semanas de gestação, 20% das artérias miometriais já mostram um importante comprometimento da camada média. Já entre 16 e 20 semanas, isto já ocorre em torno de 60% das artérias [14].

Este processo de modificação dos vasos envolve praticamente todas artérias espiraladas do leito placentário (Figuras 1 e 2). E é sabido que, para o sucesso da gestação, é realmente necessário que haja estas modificações fisiológicas, tanto na porção decidual quanto na porção miometrial das artérias espiraladas [15].

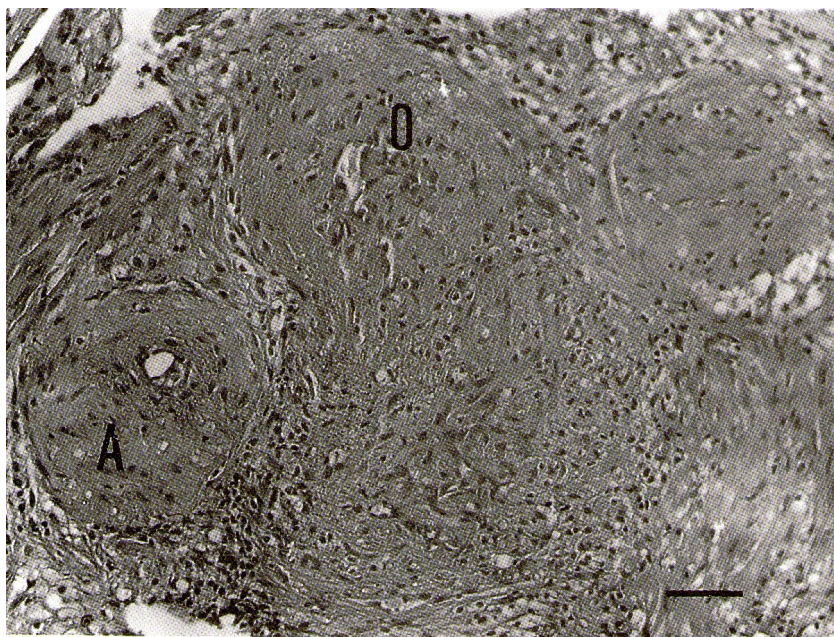


Figura 1- A biópsia de leito placentário com lesões vasculares: vasos claramente engrossados com hiperplasia intima e ateromatose aguda (A) .Em um dos vasos há oclusão total (O) dos lúmen vascular. HE. Ampliação Original: 250X. Bar: 10 / jm.

Fonte: *J.G. Ramos et al. Placental bed lesions in hypertensive pregnant women
BrazJMed Biol Res28(4)1995*

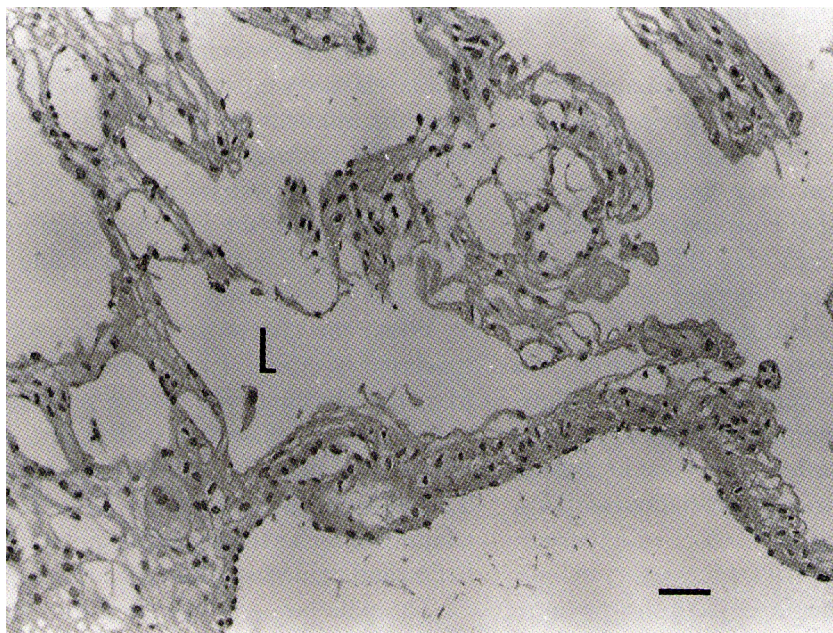


Figura 2 - Biópsia do leito placentário sem lesões vasculares: lagos vasculares (L) são facilmente vistos, forrada com uma boa camada endotelial. HE. De ampliação Original: 160X.Bar:10pm.

Fonte: *J.G. Ramos et al. Placental bed lesions in hypertensive pregnant women BrazJMed Biol Res28(4)1995*

1.5.1 Os dois estágios

Já foi sugerido que a invasão trofoblástica endovascular ocorra em duas fases (ou duas ondas de migração): a decidual e a miometrial [16-18].

A primeira onda de migração atinge apenas o segmento decidual das artérias espiraladas e seu ciclo inicial e final está compreendido entre 8 e 10 semanas. Já a segunda onda de migração alcança a zona de junção miometrial, com início em torno de 16 semanas.

Mais adiante (em torno de 18 semanas) o endotélio vascular é substituído. Assim as artérias espiraladas passam a apresentar trofoblasto endovascular na parede dos vasos [19].

Ao fim do ciclo, as artérias espiraladas da placenta são decidualizadas, tornando-se artérias uteroplacentárias. Todo este processo tem um objetivo final: fazer com que o circuito hemodinâmico entre as artérias radiais e o espaço interviloso seja de baixa resistência, só sendo finalizado no início do segundo trimestre. Assim, esses vasos tornam-se mais flexíveis e com paredes mais finas (e que não respondem ao estímulo vasoconstritor), permitindo um fluxo máximo de sangue para a placenta. No entanto, na pré-eclâmpsia este processo pode estar comprometido.

A explicação plausível ocorre pela ausência da segunda onda de migração, pois a zona de junção miometrial não teria invasão trofoblástica, limitando o fluxo uteroplacentário. Acredita-se que apenas 10% das artérias espiraladas sofrem remodelação completa na PE, o que leva o nome de “implantação anômala superficial” [20, 21].

Há evidências de que a única intervenção definitiva para a remissão da PE é a retirada da placenta, como descrito em um relato de caso [22], não necessitando nem mesmo a presença de feto (casos de mola hidatiforme) [23].

Assim, a modificação inadequada das artérias espiraladas parece resultar na diminuição do fluxo sanguíneo para a placenta, levando à hipóxia e stress oxidativo placentário. Secundariamente, haveria uma resposta inflamatória sistêmica com dano endotelial e desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores, levando à HAS. Isto tudo parece ter implicação na fisiopatologia da pré-eclâmpsia [20].

1.6 IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE PRÉ-ECLÂMPسيا

A PE é um tema que tem despertado muito interesse na comunidade científica mundial. Estudos anteriores mostraram que tratamentos realizados no início da doença, podem mudar a morbidade e mortalidade das pacientes (24-26). Uma metanálise apresentou que a suplementação de cálcio tem conseguido reduzir a incidência de PE em 48% na população de baixo risco e em 78% na de alto risco. Esse efeito protetor foi mais evidente nas populações com baixa ingestão de cálcio

[24]. Outro estudo sugeriu que, a partir da ingestão diária de uma dose baixa de Ácido Acetilsalicílico (AAS) antes de 16 semanas de gestação, pode diminuir os riscos de pré-eclâmpsia e crescimento intrauterino retardado (CIUR) em mulheres com placentação anormal diagnosticadas pelo Doppler das artérias uterinas [25]. Baschat et al., em um estudo retrospectivo, mostrou que a ingestão de baixa dose de AAS no primeiro trimestre de gestação reduz a resistência placentária ao fluxo sanguíneo e, provavelmente, impede a pré-eclâmpsia [26].

Estes estudos reforçam a necessidade de concentrar esforços para encontrar biomarcadores que poderiam identificar no início da gravidez as mulheres que estão em risco de pré-eclâmpsia.

Atualmente não existe um teste unanimemente aceito como ideal para a predição de PE, apesar de já terem sido testados vários marcadores clínicos, bioquímicos e hemodinâmicos [27].

1.7 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO PELA ULTRASSONOGRAFIA COM DOPPLER COLORIDO

O ultrassom com Doppler colorido, através da análise da artéria umbilical e artérias uterinas, pode fazer uma avaliação parcial do leito placentário. No entanto, isto é feito de forma indireta, não acessando a perfusão placentária.

Estas duas vascularizações podem ser indiretamente e separadamente avaliadas por Doppler convencional. Impedância ao fluxo nas artérias espiraladas e espaços intervilosos no lado materno são avaliadas pelas artérias uterinas, enquanto a impedância do fluxo do tronco das artérias vilositárias e arteríolas periféricas e capilares no lado fetal são avaliadas através das artérias umbilicais. A velocidade do fluxo da artéria uterina aumenta na primeira metade da gravidez, quando a invasão trofoblástica ocorre e deve permanecer superior a um valor limiar até ao parto [28,29].

Em 2009, Alves e Costa fizeram uma revisão sistemática para predição de PE com 18 estudos (11.778 mulheres), sendo avaliados 27 testes clínicos, bioquímicos

e hemodinâmicos [30]. Este estudo observou que a dopplerfluxometria das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez estava entre os melhores marcadores devido à sua alta especificidade (acima de 90%), principalmente quando avaliados o Índice de Pulsatilidade (IP) das artérias uterinas e a presença da incisura bilateral. Porém, a sensibilidade desses índices, isoladamente, ficou em torno de 48%. Já o Índice de Resistência (IR) teve sensibilidade de 66%. Outros dois parâmetros que apresentaram tão alta especificidade foram o Índice de Massa Corporal (IMC) e a alfa-fetoproteína.

Uma outra revisão sistemática feita por Cnossen et al em 2008, avaliou 74 estudos e uma amostra total de 79.547 mulheres. O seu foco foi avaliar exclusivamente a dopplerfluxometria das artérias uterinas como método de predição da PE. Essa metanálise concluiu que a dopplerfluxometria das artérias uterinas no segundo trimestre é um bom teste preditivo para PE devido à sua alta especificidade. Na predição da PE em geral, a maior sensibilidade encontrada foi com o IR. Quando o objetivo foi a predição de PE grave e precoce, o melhor índice foi o IP, com elevados valores de sensibilidade (78%) e especificidade (95%). Também foi avaliada a presença de incisura protodiastólica das artérias uterinas, a qual apresentou especificidade elevada (89%) quando a bilateralidade era o critério exigido [31].

Nos últimos dez anos, os estudos das artérias uterinas pela ultrassonografia Doppler deixaram de ser realizados apenas no segundo trimestre para também serem feitos no primeiro trimestre da gravidez, com o intuito de detectar mais cedo as pacientes com risco elevado de desenvolver PE, especialmente casos mais graves e precoces [31].

1.7.1 Dopplerfluxometria no primeiro trimestre

A avaliação da incisura protodiastólica não é um parâmetro muito eficaz na predição de PE no primeiro trimestre, devido a sua alta prevalência neste período, resultado da condição fisiológica de alta resistência dos vasos uterinos. A prevalência da incisura bilateral na população geral entre 11 e 14 semanas de gestação foi de até 48,63%, sendo que há uma diminuição progressiva da sua

prevalência de acordo com a evolução da gravidez. É verdade que a presença da incisura encontrava-se significativamente aumentada em mulheres que desenvolveram PE; porém, é considerado um teste com baixo poder de predição devido à alta prevalência deste achado em gestações saudáveis (45%). Logicamente, esse fato gera alta sensibilidade, mas baixa especificidade (55%) [32].

Uma análise feita por Melchiorre et al em 2008, com 3.058 pacientes, avaliou o IR das artérias uterinas entre 11 e 14 semanas de gravidez para a predição de PE, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos nas gestações normais e os valores de PE a termo. No entanto, houve diferenças significativas quando o IR foi comparado com as pacientes que tiveram pré-eclâmpcias pré-termo [33].

Em estudos prospectivos utilizando o IP das artérias uterinas no primeiro trimestre para a predição de PE, foi encontrada uma baixa sensibilidade (de até 34%) [34,35,88]. Estes valores ficaram abaixo da média estimada pelas pesquisas realizadas no segundo trimestre de gravidez.

Um trabalho realizado por Nicolaides et al, que acompanhou 3.045 gestantes entre 11 e 14 semanas de gravidez, demonstrou que os valores elevados do IP associaram-se à restrição de crescimento fetal intraútero e PE [39]. Já outros dois estudos prospectivos com gestantes no primeiro trimestre de gestação constataram correlação positiva entre IP elevado das artérias uterinas e o desenvolvimento de PE [36,38]. Em todas as investigações citadas acima, o desfecho era de casos graves e precoces, havendo boas taxas de detecção de PE obtidas por meio do Doppler no primeiro trimestre.

No entanto, a predição de PE em pacientes com risco baixo ou indeterminado ainda é uma meta a ser atingida. Afinal cerca de 50% dos casos novos de PE surgem desta amostra populacional [39].

Também é fato que o interesse científico se encontra mais voltado para os casos graves e precoces de PE, pois esses são os responsáveis pela maior morbidade e mortalidade materna e perinatal.

O IP da artéria uterina, a ferramenta de uso ultrassonográfico mais comum para predição de pré-eclâmpsia, é uma avaliação indireta e pode ser útil nos casos mais graves e precoces, que requeiram o parto antes de 34 semanas de gestação. Embora esta abordagem sirva para capturar a maioria dos casos graves, não há dúvida de que a morbidade materna e fetal significativa pode ocorrer para além de 34 semanas de gestação [40-42]. Portanto, acredita-se que métodos de rastreio que possam identificar um grupo maior de pacientes com risco de pré-eclâmpsia, principalmente nos casos graves e em qualquer idade gestacional, deve ser procurado.

1.7.2 Limitações do US com Doppler colorido

Avanços na ultrassonografia (US) e do conhecimento da fisiopatologia da pré-eclâmpsia reavivaram as tentativas de encontrar um método de triagem para a doença, com o foco alterado para identificar um programa de triagem para o primeiro trimestre de gestação. No entanto, descobriu-se que a detecção de aumento da impedância da artéria uterina durante o segundo trimestre é apenas de uso limitado, não sendo suficientemente eficaz em diagnosticar a doença cedo e preveni-la [43-46].

Métodos de imagem, incluindo o índice de pulsatilidade ou de resistência das artérias uterinas no primeiro trimestre [34,35,37], têm apresentado baixas taxas de detecção de pré-eclâmpsia. Isso pode ser porque esses métodos representem uma avaliação indireta do processo de placentação anormal.

Na melhor das hipóteses, pode levar a um maior controle da gravidez em casos suspeitos. O próximo passo lógico foi realizar medições com Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre, para começar um tratamento possível nesta fase inicial. No entanto, o aumento da impedância da artéria uterina no primeiro trimestre infelizmente não se mostrou tão útil quanto no segundo [35,45-47].

A impedância da artéria uterina reflete a resistência do fluxo sanguíneo nas artérias decíduais e miométrio da gestante. O trofoblasto fetal invade o tecido materno, ao lado dessas artérias, destruindo as suas fibras musculares e as

remodelando, tornando-as flexíveis e maleáveis, levando a uma baixa resistência ao fluxo. No entanto, a visualização disto por impedância Doppler das artérias uterinas é apenas parcialmente capturada. Isto se explica porque a invasão do trofoblasto começa ainda no primeiro trimestre, e, como visto anteriormente, os estudos sobre impedância destas artérias mostraram os melhores resultados apenas semanas depois, cerca de 22 a 24 semanas (43-46).

1.8 O SURGIMENTO DO POWER DOPPLER 3D

A investigação direta da perfusão *in vivo* da placenta tornou-se possível pelo uso do ultrassom com Power Doppler 3D (PD3D). Mesmo os movimentos de sangue muito sutis dentro da área investigada podem ser detectados por uma combinação da ultrassonografia de potência e Doppler colorido, representando a perfusão em geral da placenta, avaliados através dos índices calculados pelos algoritmos internos. Na placenta, esses índices refletem potencialmente o fluxo de sangue uteroplacentário e feto-placentário [48-53].

A introdução de tecnologia de ultrassom tridimensional (3D), com a opção de volumes de imagem vascular [53-55] criou uma excelente oportunidade para estudar as mudanças iniciais no espaço de circulação uteroplacentária, que inclui as artérias espiraladas maternas e o espaço interviloso. Esta tecnologia pode, portanto, permitir uma avaliação mais direta do processo de placentação anormal que ocorre na pré-eclâmpsia e achados que podem anunciar o desenvolvimento da doença.

O estudo com Power Doppler permite a observação do fluxo de pequenos vasos dos tecidos e ele tem se mostrado superior ao Doppler espectral em condições de fluxo de sangue baixa velocidade [64,65]. Já a ultrassonografia 3D pode fornecer essas informações sobre toda a placenta e seu miométrio adjacente. [57-60].

Uma série de estudos têm sido publicados sobre o PD3D e seus índices de vascularização na última década, especialmente em ginecologia e obstetrícia [59-70, 73-76, 78-81]. Alguns autores demonstraram que esses índices mostram claramente uma correlação com o fluxo de sangue real [62-64].

1.9 ÍNDICES PD3D

Três índices são descritos na literatura: índice de fluxo (FI), índice vascular (VI) e índice de fluxo vascular (VFI). Os três índices foram validados por estudos, tanto em *phantoms* (65-67) quanto em gestantes e são reprodutíveis [55,65,66], sendo propostos valores de referência para esses índices a partir de amostras da placenta durante a gestação [56, 60,67].

No entanto, nenhum desses índices pode ser usado para calcular a perfusão no seu sentido convencional. Atualmente, acredita-se que esses índices reflitam a vascularização e intensidade de fluxo [55,68-71].

Apesar do fato de esses índices não equacionarem com a perfusão por si só, eles têm atraído atenção, pois se presume que eles proporcionem uma avaliação da vascularização (ou um substituto da perfusão) da placenta [28, 29,72-75].

Os parâmetros 3D de vascularização e intensidade de fluxo estão reduzidos em gestações complicadas por restrição do crescimento intrauterino. Percebemos também que a redução desses parâmetros pode ser demonstrada na pré-eclâmpsia, como observado em estudos prévios (69,70,77-73-76,80,81). Como é na placa basal que as artérias espiraladas existem, é plausível que os parâmetros de vascularização e intensidade de fluxo diminuam progressivamente, desde a placa basal até a placa coriônica (enquanto o sangue flui do miométrio até a placa coriônica). Esta suposição é apoiada por trabalho usando Ressonância Magnética Nuclear [24].

Pesquisas anteriores demonstraram que mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia posteriormente, os índices de Power Doppler 3D entre 10 semanas e 4 dias e 13 semanas e 6 dias de gestação são significativamente mais baixos que nas gestações normais. Estes dados são consistentes com o conhecimento corrente da fisiopatologia da doença [60,69,76-81]. Uma das conclusões obtidas para tal resultado é que a pouca invasão trofoblástica acaba por reduzir a perfusão [88].

Já em estudos que avaliaram pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia acima de 27 semanas de gestação, os índices vasculares (VI, FI, VFI) foram significativamente menores em todas as regiões placentárias nas pacientes que

tiveram a doença [82,86, 87].

Vários ensaios têm sugerido que os parâmetros derivados da avaliação com PD3D da placenta no primeiro trimestre pode prever resultados adversos da gravidez, incluindo a pré-eclâmpsia (PE) e restrição de crescimento fetal [60,76,78,82].

Os índices de PD3D foram sugeridos por Pairleitner et al. [82] para correlacionar com os parâmetros hemovasculares. Índice de vascularização (VI) foi postulado para representar o número de vasos sanguíneos nos tecidos, índice de fluxo (FI) para o fluxo sanguíneo placentário e índice de vascularização de fluxo (VFI), que estima a perfusão tecidual. Esses pressupostos foram apoiados por correlacionar os índices de fluxo com avaliação imunohistológica da árvore vascular em diferentes tecidos [83,84].

Embora o espaço não seja composto por vasos sanguíneos, mas lacunas de sangue, a tecnologia Power Doppler 3D, quando ajustada para capturar fluxo de baixas velocidades, provavelmente percebe esta lacuna no espaço intervilo como um espaço vascular. Acreditamos que medidas do VI, FI e VFI em gestações iniciais, podem ser um método de rastreamento efetivo para gestações com esta desordem. A vantagem principal da avaliação com PD3D reside na avaliação direta, mas não invasiva, em estudar as diferenças hemovasculares em uma área fundamental para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Em resumo, o PD3D surge como uma ferramenta valiosa e não invasiva para estudar mudanças fisiológicas que ocorrem nas circulações uteroplacentárias (UPCs) no início da gravidez. Parece que as pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia têm menores índices de PD3D neste espaço.

Estudos anteriores avaliaram as pacientes quando estas já tinham desenvolvido a pré-eclâmpsia, mas nosso foco é durante o primeiro trimestre e início do segundo, antes do surgimento da doença. Assim, esta metodologia tem o potencial para melhorar a triagem no que se refere a monitorar a pré-eclâmpsia no futuro, possivelmente em uma combinação de marcadores preditivos selecionados.

2. HIPÓTESE

Nesta pesquisa, exploramos uma nova ferramenta ultrassonográfica para investigar a pré-eclâmpsia no primeiro e início do segundo trimestre.

Queremos testar a hipótese de que os parâmetros da vascularização e intensidade de fluxo da placenta, tal como determinado por ultrassom tridimensional, são diferentes em gravidez normal em comparação com a pré-eclâmpsia.

Assim, pretendemos verificar como o fluxo sanguíneo e a vascularização da placenta se comportam na fase inicial da gravidez. Ao comparar resultados das pacientes que desenvolveram ou não pré-eclâmpsia, queremos saber se esses índices podem ser utilizados para avaliar a atividade do trofoblasto, a fim de poder detectar mais cedo o risco de desenvolver esta doença na gravidez.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Validar uma ferramenta (Power Doppler Tridimensional) ainda não utilizada na prática obstétrica

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar índices 3D Power Doppler (3DPD) da circulação uteroplacentária (UPC) em pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia e aquelas que não desenvolveram.
2. Comparar estes índices entre primeiro exame (11 a 14 semanas) e o segundo exame (16 a 20 semanas) nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia.
3. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do teste de rastreamento para pré-eclâmpsia tanto no primeiro quanto no segundo exame.

4. Avaliar se esta metodologia tem o potencial de melhorar a triagem de pré-eclampsia no futuro, possivelmente com uma combinação de seleção de marcadores preditivos.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

- [1]. Rosenberg KR, Trevathan, WR. An anthropological perspective on the evolutionary context of preeclampsia in humans. *J. Reprod. Immunol.*, v. 76, n. 1/2, p. 91-97, 2007.
- [2]. Duley L, The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*, 2009. 33(3): p. 130-7.
- [3]. Ramos JGL et al. Morte materna em hospital terciário do Rio Grande do Sul – Brasil: um estudo de 20 anos. *RBGO* 2003; (25): 431-6.
- [4]. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: óbitos maternos. Disponível em < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_obtido_maternoo.pdf>. Acesso em maio/2014
- [5]. John W; Colin M; Lale-S; Samuel M. Maternal deaths drop by one-third from 1990 to 2008: a United Nations analysis. *Bull World Health Organ*. 2010; 88(10)
- [6]. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012; 36 (1); 56-59.
- [7]. GAROVIC, V. D. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75(10); 1071-1076.
- [8]. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. World Health Organization analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;(367): 1066-74.
- [9]. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005; 365(9461): 785-99.

- [10]. Smith JJSWMC. Hypertensive Disorders. Dewhurst's textbook of Obstetrics & Gynecology. D. K. Edmonds, 2012. 101-110.
- [11]. Weber MA, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013.
- [12]. Sheppard BL, Bonnar J. An ultra structural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1981;(88):695–705.
- [13]. Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. Clin Obstet Gynecol 1977;(4):573-93.
- [14]. Pijnenborg R, Bland JM, Robertsons WB, Brosens I. Utero-placental arterial changes related do interstitial trophoblastic migrations in early human pregnancy. Placenta 1983; 4: 397-414.
- [15]. Lyall F. The human placental bed revisited. Placenta 2002; 23:555-65.
- [16]. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:401-12.
- [17]. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science, v. 308, n. 5728, p. 1592-1594, 2005.
- [18]. Redman CW., Sargent IL. Immunology of preeclampsia. Am J Reprod Immunol, v. 63, n. 6, p. 534-543, 2010.
- [19]. Mistry HD. Etiology and Pathophysiology of Hypertensive Disease. Hypertensive Disease in Pregnancy, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2013.
- [20]. Pijnenborg R, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol.1991, 98,(7) 648-655.

- [21]. Rezende J de, Montenegro CAB. *Obstetrícia Fundamental*. In: Rezende J, editor. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 12. ed., 2013: 243-256.
- [22]. Shembrey M.A., Noble AD Noble. An instructive case of abdominal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1995; 35 (2):220-221.
- [23]. Sison H. Etiology of preeclampsia-eclampsia and the role of hydatiiform mole. *Obstet Gynecol*, 1957 Feb;9(2):233-6.
- [24]. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD001059.
- [25]. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:818–26.
- [26]. Baschat A, Poon LY, Blitzler M, Nicolaidis K, Harman C. Impact of 1st trimester aspirin on population prevalence of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:14
- [27]. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(3): 244.1-8.
- [28]. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J. Pathol. Bacteriol* 1967; (93): 569-79.
- [29]. Khong TY, Wolf F, Robertson W, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. *Obstet. Gynecol* 1986; (93): 1049-59.
- [30]. Alves, J; costa, F. Doppler das artérias uterinas de primeiro trimestre na predição de pré-eclâmpsia. *Femina*. 2009; 37(10): 563-568.
- [31]. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and

intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178(6): 701-11.

- [32]. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río 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.
- [33]. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(2): 133-7.
- [34]. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río 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.
- [35]. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(6): 583-6.
- [36]. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(4): 1486-91.
- [37]. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(2): 135-40.
- [38]. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*. 2008; 138(2): 147-51.

- [39]. Yu Ck, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(2): 429-36.
- [40]. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia - eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; (155): 501-9.
- [41]. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;(181): 924-8.
- [42]. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neo-natal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;(197): 406.1-7.
- [43]. Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, Puech F, Lequien P, Breart G, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2).. *BJOG* 2003; 110(5):485-91.
- [44]. Hafner E, Metzenbauer M, Höfner D, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;(27): 652-7.
- [45]. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río 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 Oct;26(5):490-4
- [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;86(5):530-4.

- [47]. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for preeclampsia and small for gestational age fetuses at 11-14 weeks scan by uterine arterial Doppler. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(5):530-4.
- [48]. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for gestational- age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 12:97–102.
- [49]. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999; 14:139– 143.
- [50]. Hafner T, Kurjak A, Funduk-Kurjak B, Bekavac I. Assessment of early chorionic circulation by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med*. 2002; 30(1): 33–39.
- [51]. Matijevic R, Kurjak A. The assessment of placental blood vessels by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Perinat Med*. 2002; 30:26–32.
- [52]. Pretorius DH, Nelson TR, Baergen RN, Pai E, Cantrell C. Imaging of placental vasculature using three-dimensional ultrasound and color power Doppler: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 12:45–49.
- [53]. Guimarães Filho HA, da Costa LL, Araújo Júnior E, Nardoza LM, Nowak PM, Moron AF, Mattar R, Pires CR. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277:195–200.
- [54]. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three- dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14): 139–143.

- [55]. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;(22): 633-9.
- [56]. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler “vascular biopsy” in normal pregnancies. *Croat Med J* 2005;(46): 765-71.
- [57]. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler ultrasound; a potentially useful alternative to mean frequency e based color Doppler ultrasound. *Radiology* 1994;190(3):853-6.
- [58]. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, et al. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology* 1995;197(1):183-90.
- [59]. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(2):171-6
- [60]. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler Ultrasound in normal and growth retarded fetuses. *Placenta* 2009; 30(5):391-7.
- [61]. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P, Evain-Brion D, Tsatsaris V. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 635–640.
- [62]. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, Johnson IR. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 540–550.
- [63]. Jones NW, Hutchinson ES, Brownbill P, Crocker IP, Eccles D, Bugg GJ, Raine-

Fenning NJ. In vitro dual perfusion of human placental lobules as a flow phantom to investigate the relationship between fetoplacental flow and quantitative 3D Power Doppler angiography. *Placenta* 2009; 30: 130–135.

- [64]. De Paula CF, Ruano R, Campo JA, Zugaib M. Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional power Doppler Ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta*; 2009 Feb;30(2):142-8
- [65]. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med* 2004; (32): 228–233.
- [66]. Alcazar JL, Rodriguez D, Royo P, Galvan R, Ajossa S, Guerriero S. Intraobserver and interobserver reproducibility of 3-dimensional power Doppler vascular indices in assessment of solid and cystic–solid adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2008;(27): 1–6.
- [67]. Yu CH, Chang CH, Ko HC, Chen WC, Chang FM. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional Power Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 19 – 23.
- [68]. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Aug;14(2):139-43.
- [69]. Anthony O, Odibo MDMSCE, Katherine R, Goetzinger MD, Kristina MHRDMS, JoAnn K. Christiansen RDMS, Linda Odibo RN, MN, and Methodius GTMD. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and Adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2011 March; 32(3): 230–234.
- [70]. Ma XQ, Wu QQ, Li P, Wang Q, Li M Investigate of three-dimensional power Doppler ultrasound used in placental perfusion assessment in pre-eclampsia pregnancies. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009 Mar;44(3):179-82.
- [71]. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Jr E, Miyague AH, Filho FM, and Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability *Ultrasound Obstet*

Gynecol 2012; 40: 200–206

- [72]. Nowark PM, Nardoza LM, Araujo Junior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta* 2008;(29): 241–245.
- [73]. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2010; 23:894–9.
- [74]. Pimenta EJ, De Paula CF, Campos JA, Fox K, MD, Francisco R, Ruano R, Zugaib M. Placental Volume and Vascularization in Pregnancies Complicated by Hypertensive Disorders *JUM* March 1, 2014 vol. 33 no. 3 483-91
- [75]. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(16):1616-22
- [76]. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavorable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010 Sep;31(9):756-63
- [77]. Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest J-C, Couturier B, Giguère Y. Reproducibility of First Trimester Three-dimensional Placental Measurements in the Evaluation of Early Placental Insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 32(12): 1144–1148.
- [78]. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. *J Ultrasound Med.* 2009 Dec; 28(12): 1615– 1622.
- [79]. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Sep; 203(3):238.e1-7.

- [80]. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2011; 31:367–71.
- [81]. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and preeclampsia using three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Aug;23(8):894-9
- [82]. Jones NW, Raine-Fenning NJ, Bradley E, Bugg G. Placental 3-D power Doppler angiography – regional variation and reliability of two ultrasonic sphere biopsy techniques. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 364 – 375.
- [83]. Hafner E, Schuchter K, van Leeuwen M, et al. Three-dimensional sonographic volumetry of the placenta and the fetus between weeks 15 and 17 of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:116.
- [84]. Donnelly EF, Geng L, Wojcicki WE, Fleischer AC, Hallahan DE. Quantified power Doppler US of tumor blood flow correlates with microscopic quantification of tumor blood vessels. *Radiology* 2001;(219): 166-70.
- [85]. Yang WT, Tse GM, Lam PK, Metreweli C, Chang J. Correlation between color power Doppler sonographic measurement of breast tumor vasculature and immunohistochemical analysis of microvessel density for the quantitation of angiogenesis. *J Ultrasound Med.* 2002;(21): 1227-35.
- [86]. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 4 (2014) 97–104.
- [87]. Huster KM, Haas K, Schoenborn J, McVean D, Odibo AO. Reproducibility of placental volume and vasculature indices obtained by 3-dimensional power Doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 2010 Jun; 29(6): 911–916.
- [88]. Martins WP, Raine-Fenning NJ. Analysis and acquisition reproducibility of 3D power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;

Artigo enviado para publicação na revista *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* e escrito conforme suas normas

3D POWER DOPPLER ULTRASOUND IN EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

R Moreira Neto, JGL Ramos

Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Keywords: Three-dimensional power Doppler ultrasound; Preeclampsia; Placental vascularization; Vascularization indices

Correspondence to: Raul Moreira Neto Rua Tobias da Silva, 120/501 Porto Alegre (RS) - Brasil - CEP 90570-020 Tel./Fax. (+55 51) 3346-2111 E-mail: raul@ecomoinhos.com.br

ABSTRACT

Objective - To compare 3D power Doppler indices (3DPD) of utero-placental circulation (UPC) in the first and second quarter in patients who developed preeclampsia and those who did not and to test the

hypothesis that the parameters of vascularization and placenta flow intensity, as determined by three-dimensional ultrasound (3D) are different in normal pregnancies compared with preeclampsia. **Methods** - A prospective observational study using 3D power Doppler was performed to evaluate the placental perfusion in 96 pregnant women who came to do the ultrasound routine between 11 and 14 weeks. The placental vascular index (VI), flow index (FI), blood vessels and blood flow index (VFI) by three-dimensional Doppler histogram were calculated. All patients repeated the exam between 16 and 20 weeks. The outcome was scored as normal or preeclamptic. **Results** - The placental vascular indices including VI, FI and VFI were significantly lower in preeclamptic placentas compared with controls in the study performed in the second trimester ($p < 0.001$). There was no statistical difference in the patients examined in the first trimester. **Conclusion** - Our findings suggest that 3D-Power Doppler assessment of placental vascular indices in the second trimester has the potential to detect women at risk for subsequent development of PE.

INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a major cause of maternal morbidity and mortality, preterm delivery, intrauterine growth restriction and perinatal

death, affecting 2% to 8% of all pregnancies¹. Early identification of women at risk of developing preeclampsia is likely to be an optimal time, when the intervention might still be effective, to avoid the development of serious complications²⁻⁴.

Impaired trophoblastic invasion of the maternal spiral arteries and their conversion from narrow muscular vessels to wide non-vascular channels in the second trimester is responsible for defective placentation that has been implicated in the pathophysiology of PE⁵⁻⁷.

The pulsatility index (IP) from uterine artery, the most common sonographic study tool for prediction of preeclampsia, is an indirect tool and may be useful in severe cases, requiring delivery before 34 weeks of gestation. However, there is no doubt that significant maternal and fetal morbidity may occur beyond 34 weeks of gestation⁸⁻¹⁰. Therefore the increase impedance of the uterine artery during the second trimester is only of limited use, not sufficiently effective in diagnosing the disease early and to prevent it¹¹⁻¹⁴.

Therefore, we believe that screening methods that can identify a larger group of patients at risk for preeclampsia, especially in severe cases and in any gestational age, should be sought.

The direct investigation placental perfusion was made possible by

the use of ultrasound with 3D Power Doppler and its indexes, calculated by the internal algorithms. In the placenta, these index potentially reflect uteroplacental and fetal-placental blood flow ¹⁵⁻²⁰, including maternal spiral arteries and intervillous space. This technology may allow a more precise evaluation of the abnormal placentation process that occurs in preeclampsia and findings which can announce the development of the disease.

It has been suggested that endovascular trophoblastic invasion occurs in two stages (or two waves of migration): the decidual and myometrial ²¹⁻²³. The first wave of migration reach only deciduous segment of the spiral arteries and the initial and final cycle is between 8 and 10 weeks. The second wave of migration reaches myometrial junctional zone, starting around 16 weeks. Later (around 18 weeks) the vascular endothelium is replaced. Thus the spiral arteries start to present endovascular trophoblast in the vessel wall ²⁴. Thus, this study evaluated the predicting value of combining the assessment of placental perfusion indices through 3D power Doppler (3DPD) at 11-14 weeks and, later, at 16-20 weeks in pregnant women at high risk to develop preeclampsia.

We tested the hypothesis that the parameters of placental vascularization and flow intensity, as determined by three-dimensional

(3D) ultrasound are different in the first and second trimester in patients with normal pregnancies compared with those with preeclampsia.

MATERIALS AND METHODS

This is a prospective cohort study including women with singleton pregnancies coming for routine ultrasound between 11 and 14 weeks at our clinic in Porto Alegre, Brazil, from November 2013 to May 2014. All patients repeated the exam between 16 and 20 weeks. The patients gave an informed consent and the National Ethics Committee approved the protocol. Patients were followed until the end of her pregnancy data was compiled. Gestational age was confirmed by ultrasonography performed between 11 and 14 weeks.

Cases of multiple pregnancies, fetal abnormalities, chronic hypertension, use of antihypertensive medications, diabetes mellitus, thrombophilia, molar pregnancy, risk of miscarriage or premature birth and patients who did not return for the second examination, between 16 and 20 weeks were excluded. The presence of many artifacts with the Doppler during 3D analysis was also an exclusion criteria.

All patients were examined using 3D-US machine (Voluson E8 ultrasound GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) with a convex probe volume from 4 to 8 MHz (RAB 4-8D) and Doppler technology. One

expert operator did all measurements. The Crown-rump length CRL was recorded. Then the power Doppler was applied to acquire the amounts of placenta in three different sampling locations: a basal plate, the chorionic plate and the region between these two plates. The insonation region will be halfway between the insertion of the umbilical cord and the placental edge, reliable method under study by Martins et al ²⁵. The technique of collecting only a sample of placental vascularization rather than evaluating all placenta, was chosen by the reliability of the method in previous studies ²⁶⁻²⁸. It was also found that evaluation of the entire placenta seems to be possible only in the first trimester ²⁹. And our study includes a return of the patient in the second trimester. Another advantage of the spherical placental evaluation is to be simple to implement, which would be an incentive for using this test more often to screen for preeclampsia.

The settings were kept constant in all cases: image quality: normal; color gain: 1.6; pulse repetition frequency (PRF): 0.6 kHz; and wall filter: 50 Hz (filter 2). All other settings and Doppler ultrasound were performed with standard manufacturer settings, which are: frequency: medium; dynamic: 3; balance:> 150; smooth, 4/5; line density: 8; Doppler map: 4; suppression device: off; quality: normal, frequency rate quality

(FRQ):low; current power: 2 dB. The 3D volume box will be set to a fixed angle of 85 degrees.

Vascularization index (VI), Flow index (FI) and vascularization flow index (VFI) of the placental bed were automatically calculated. VI estimates the number of blood vessels in the tissues, FI represents placental blood flow, and VFI represents the behavior of the other two indices.

Methods for obtaining vascular indices have been described in previous studies ³⁰⁻³³.

The primary outcome of the study was to evaluate the ability of 3D assessment of placental volume and vascular flow indices at the end of the first trimester compared to second trimester uterine artery flow indices to predict PE.

PE was defined by criteria of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP): hypertension (> 140 mmHg systolic or > 90 mmHg diastolic) after 20 weeks of pregnancy and the coexistence of one or more of the following conditions: a) proteinuria, b) other maternal organ dysfunction (renal failure, liver involvement, neurological or hematologic complications) or c) fetal growth restriction.

Statistical analyses of the differences between a normal or preeclamptic pregnancy were performed. The average and standard

deviation (\pm SD) for FI, VI and VFI were compared between normal and preeclamptic groups, both in the first test, between 11 and 14 weeks, and in the second test, between 16 and 20 weeks, using a t-test of independent samples ³⁴. The probability of the patient having the disease was calculated by Bayes' theorem and the likelihood ratio (LR +) as the VFI values were also analyzed. Was also calculated the mean and standard deviation of gestational age at birth, body mass index (BMI), weight of the newborn and the APGAR note in the fifth minute. Binary logistic regression & Receiver operator characteristic (ROC) analysis was used to identify the optimum cut off value for the studied predicting markers. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, NY, USA) were used for statistical analysis. Demographic maternal characteristics for both preeclamptic and control groups were compared by the Student t test.

The sample size was 92 patients and 8 developed preeclampsia, which is in accordance with the prevalence of 7.5% found previously by *Gaio et al* ³².

RESULTS

A cohort study was conducted with a total of 116 pregnant women. Patients were assessed for a period of 6 months (from November/2013 through May/2014) and followed until the end of pregnancy. Were excluded from the study 24 patients (20,6%): fourteen for not having returned for the second test between 16 and 20 weeks, four because of the large number of artifacts in the Doppler image acquisition (**Figure 2**), four for coming first time after the right period (between 11 and 14 weeks) and two for having twins. Were actually studied 92 patients (79,3%). Preeclampsia was found in 8 patients (8.6%). This is disposed on figure 1.

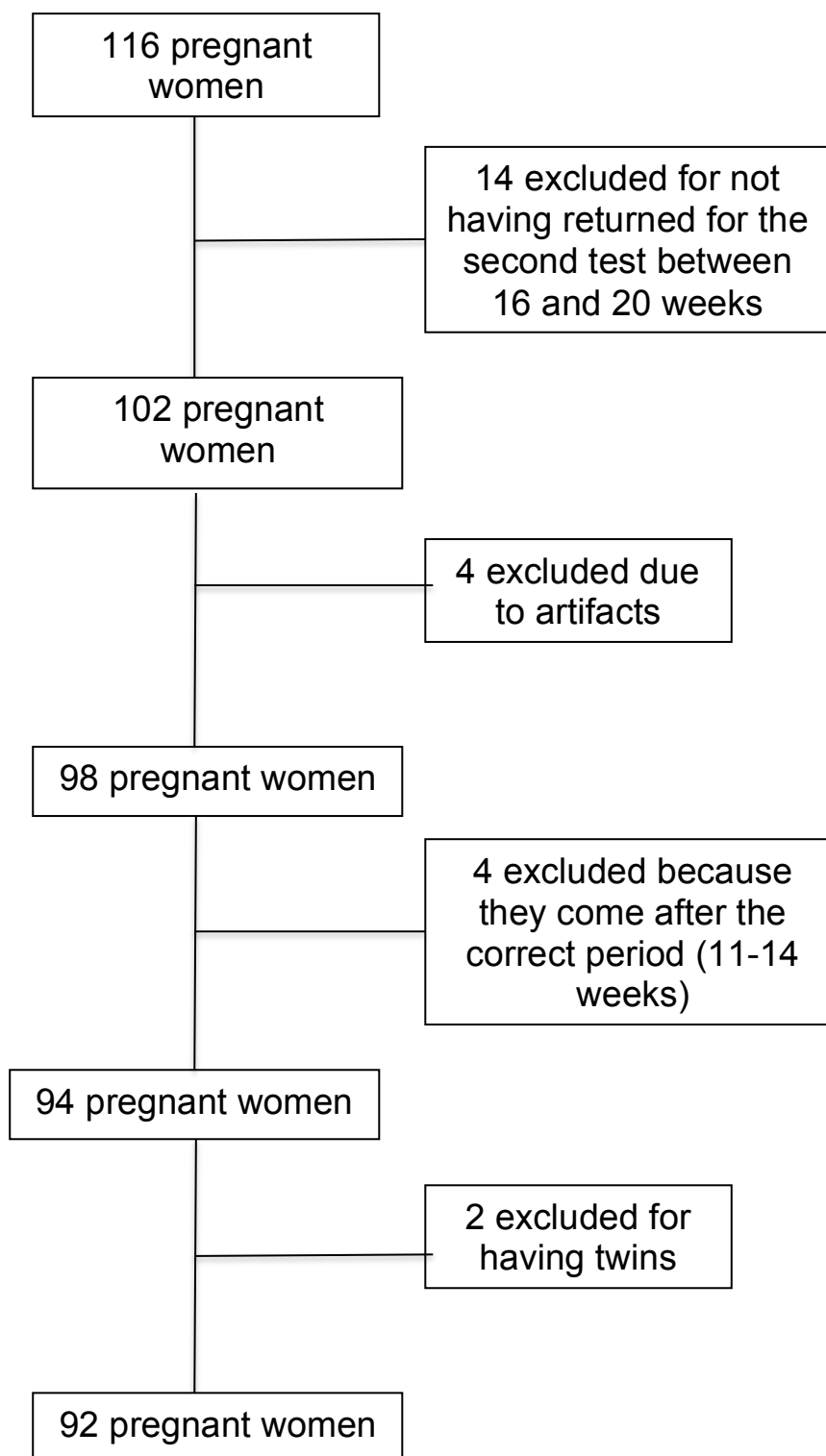


Figure 1: exclusion motives

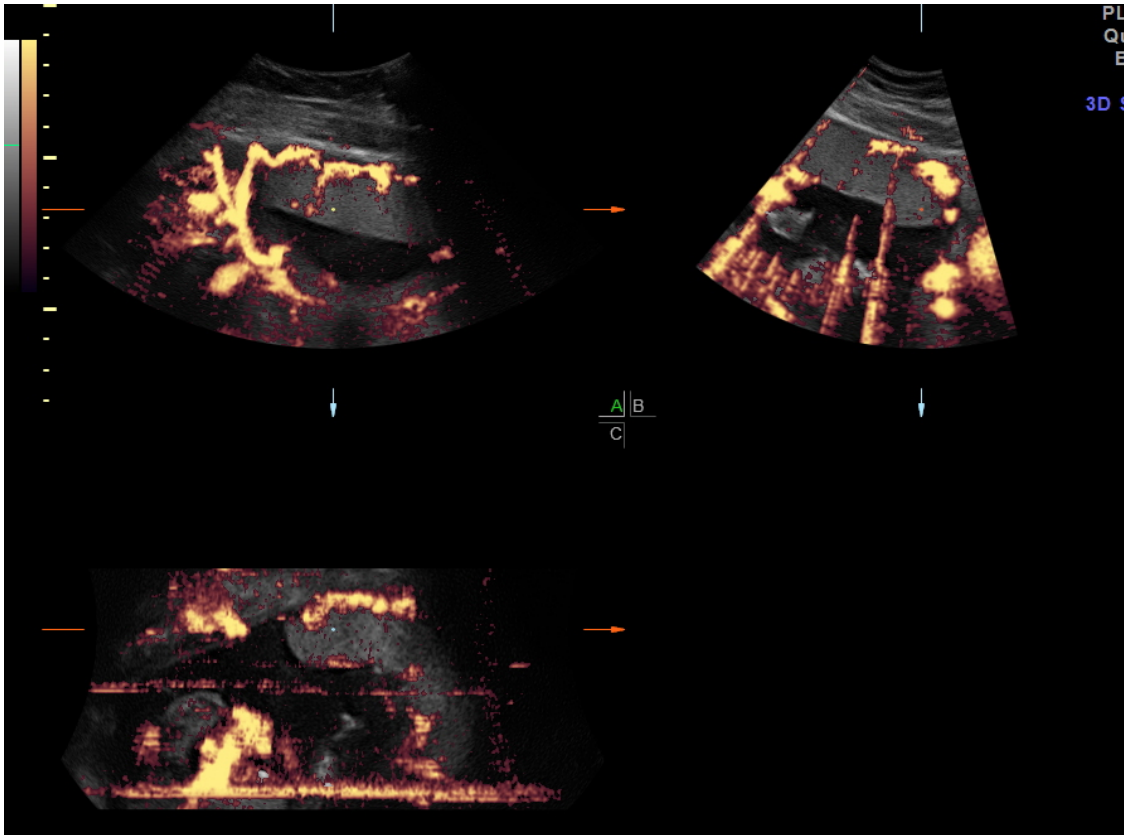


Figure 2: artifacts in image acquisition with 3d power Doppler

The mean gestational age at delivery was 38.3 ± 1.4 weeks for a normal pregnancy and 36 ± 1.5 weeks for preeclampsia. The average body mass index (BMI) was 23.8 ± 4.5 kg/m² for normal pregnancy and 25.2 ± 2.8 kg/m² for preeclampsia. The average weight of newborns was $3,098$ g \pm 384 g for normal pregnancy and $2,450$ g \pm 600 g for preeclampsia. The average score of Apgar in the fifth minute was 9.08 ± 0.8 for normal patients and 8.25 ± 1.1 in preeclampsia.

The patients' age, body mass index and the Apgar score at five

minutes did not differ significantly between the groups with and without preeclampsia, possibly because these outcomes to the number of patients may not have enough power, especially for BMI and the Apgar score.

However, birth weight and gestational age at birth were significantly lower in the group with preeclampsia ($p < 0.001$).

The general characteristics of the study population are given in Table 1.

Table 1. general characteristics of the population with preeclampsia and normal.

| Mean (+/- SD) | Normal | PE | P |
|---------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Age (years) | 25,9 (+/- 5,8) | 24,6 (+/- 4,5) | 0,45 |
| GA (weeks) | 38,3 (+/- 1,4) | 36,0 (+/- 1,5) | 0,003 |
| BMI (kg/cm ²) | 23,8 (+/- 4,5) | 25,2 (+/- 2,8) | 0,23 |
| Fetal Weight(g) | 3098 (+/- 384) | 2450 (+/- 600) | 0,018 |
| Apgar(fifth minute) | 9,0 (+/- 0,8) | 8,2 (+/- 1,1) | 0,86 |

PE = preeclampsia; GA = gestational age; BMI = body mass index

The general comparison of the mean values of three parameters (VI, FI and VFI) between the two groups of patients with normal pregnancy and preeclampsia, proved that all values were significantly lower in the group with preeclampsia compared with the normal group in the second test, between 16 and 20 weeks ($P < 0.001$). And the first test (between 11 and 14 weeks), though the values are lower in the group with preeclampsia, these were not significant in comparison between the normal pregnant women. The comparison of mean values in the normal group and the preeclamptic in the first session was: VI 22.6 ± 5.6 and 20.6 ± 6.4 ; FI 44.7 ± 5.7 and 41.2 ± 4.8 ; VFI 9.9 ± 2.3 and 8.2 ± 2.7 . The comparison of mean values in the normal group and the preeclamptic in the second examination was: VI 26.8 ± 6.0 and 16.7 ± 8.6 ; FI 45.2 ± 6.4 and 37.5 ± 5.0 ; VFI 11.8 ± 2.7 and 5.3 ± 2.6 . These values are shown in table 2.

Table 2. Vascular indices in normal and preeclamptic patients

| Média (+/DP) | Normal | PE | p |
|---------------------|----------------|----------------|-------------|
| VI1 | 22,6 (+/- 5,6) | 20,6 (+/- 6,4) | 0,04 |
| FI1 | 44,7 (+/- 5,7) | 41,2 (+/- 4,8) | 0,09 |
| VF11 | 9,9 (+/- 2,3) | 8,2 (+/- 2,7) | 0,12 |
| VI2 | 26,8 (+/- 6,0) | 16,7 (+/-8,6) | 0,01 |
| FI2 | 45,2 (+/- 6,4) | 37,5 (+/-5,0) | 0,00 |
| VF2 | 11,8 (+/- 2,7) | 5,3 (+/- 2,6) | 0,00 |

VI1 = vascularization index at the first examination (11-14 weeks). VI2 = vascularization index in the second examination (16-20 weeks). FI1 = Flow Index at the first examination (11-14 weeks). FI2 = Flow Index at the second examination (16-20 weeks). VF11 = Vascular Flow Index at the first examination (11-14 weeks). VF12 = vascular flow index at the second examination (16-20 weeks). PE = preeclampsia.

VFI values in the second exam were the most significant, as showed in the ROC curve. Thus, analysis parameters of preeclampsia were based only on this index (**Figures 3 and 4**).

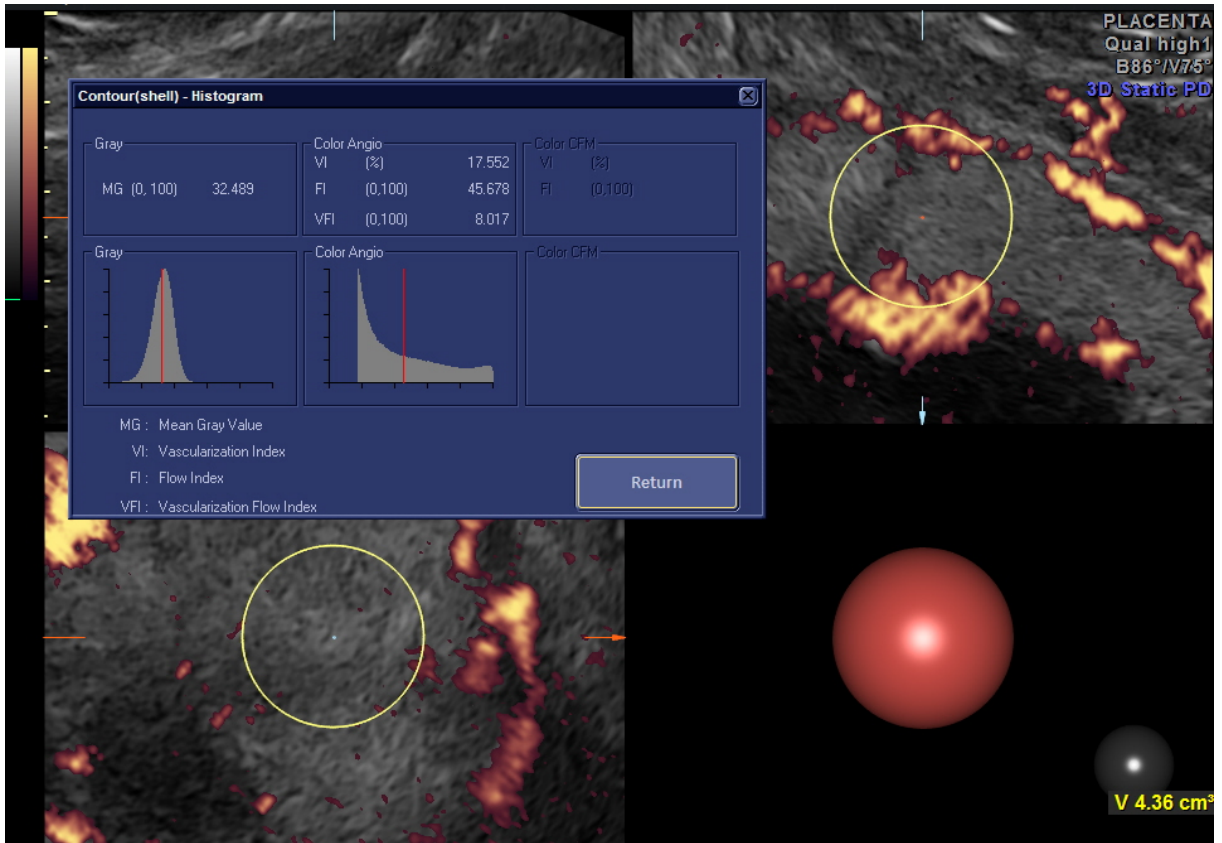


Figure 3: example of the 3d power doppler and the histogram in a patient with preeclampsia

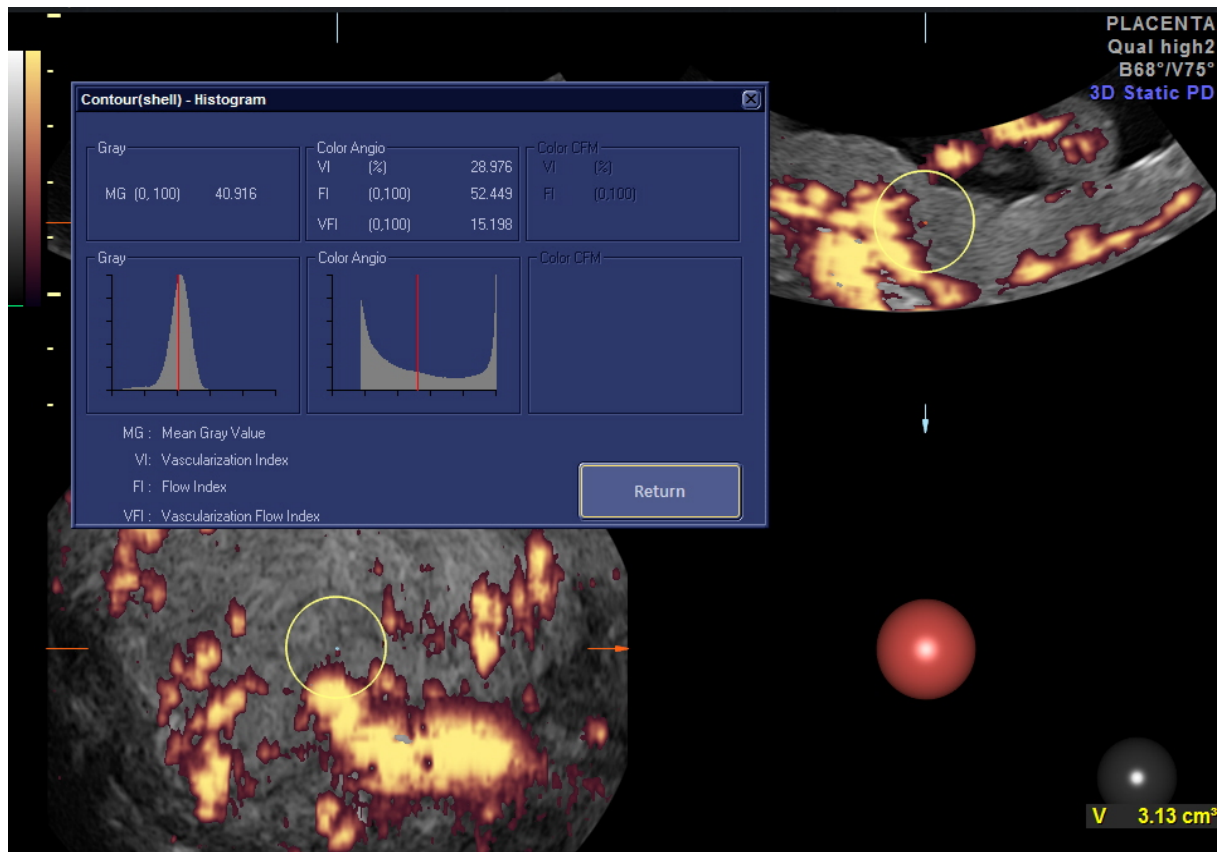


Figure 4: example of the 3d power doppler and the histogram in a patient without preeclampsia

The sensitivity and specificity of the method vary depending on the VFI values. For VFI below 4.5, the specificity to acquire preeclampsia is 100%, but the sensitivity is 37.5%. As for VFI above 9.5, the sensitivity for the patient gets the disease is not 100%, but the specificity increase to 79.5% (**Table 3**). If we do a cut-off point on the curve with VFI values of 8.5 or less, we will have the best match sensitivity and specificity (87.5% and 88.6%, respectively). At this cutoff, the likelihood of

preeclampsia is low (36.6%), and the likelihood ratio is 7.6%. If we have a VFI value in which the probability of the patient having the disease is highest as 77.3% for example, VFI cutoff point would be 5.5 or less. The probability of the patient having the disease, by Bayes' theorem and the likelihood ratio (LR +) as the VFI values is also shown in Table 3.

Table 3. Sensitivity, specificity, likelihood ratio and probability of VFI test for diagnosis of preeclampsia.

| VFI | Sensitivity (%) | Specificity (%) | LR+ | Probability (%) |
|--------------|------------------------|------------------------|------------|------------------------|
| 2,00 | 12,50 | 100,00 | 100,00 | 97,75 |
| 3,50 | 25,00 | 100,00 | 100,00 | 91,30 |
| 4,50 | 37,50 | 100,00 | 100,00 | 88,20 |
| 5,50 | 50,00 | 98,90 | 45,45 | 77,38 |
| 6,50 | 62,50 | 97,70 | 27,17 | 67,16 |
| 7,50 | 75,00 | 94,30 | 13,16 | 49,76 |
| 8,50 | 87,50 | 88,60 | 7,68 | 36,62 |
| 9,50 | 100,00 | 79,50 | 4,88 | 26,86 |
| 10,50 | 100,00 | 64,80 | 2,84 | 17,62 |
| 11,50 | 100,00 | 56,80 | 2,31 | 14,84 |
| 12,50 | 100,00 | 42,00 | 1,72 | 11,49 |
| 13,50 | 100,00 | 30,70 | 1,44 | 9,80 |
| 14,50 | 100,00 | 20,50 | 1,26 | 8,65 |
| 15,50 | 100,00 | 11,40 | 1,13 | 7,83 |
| 17,00 | 100,00 | 0,00 | 1,00 | 7,00 |

VFI = Vascular Flow Index; LR + = likelihood ratio

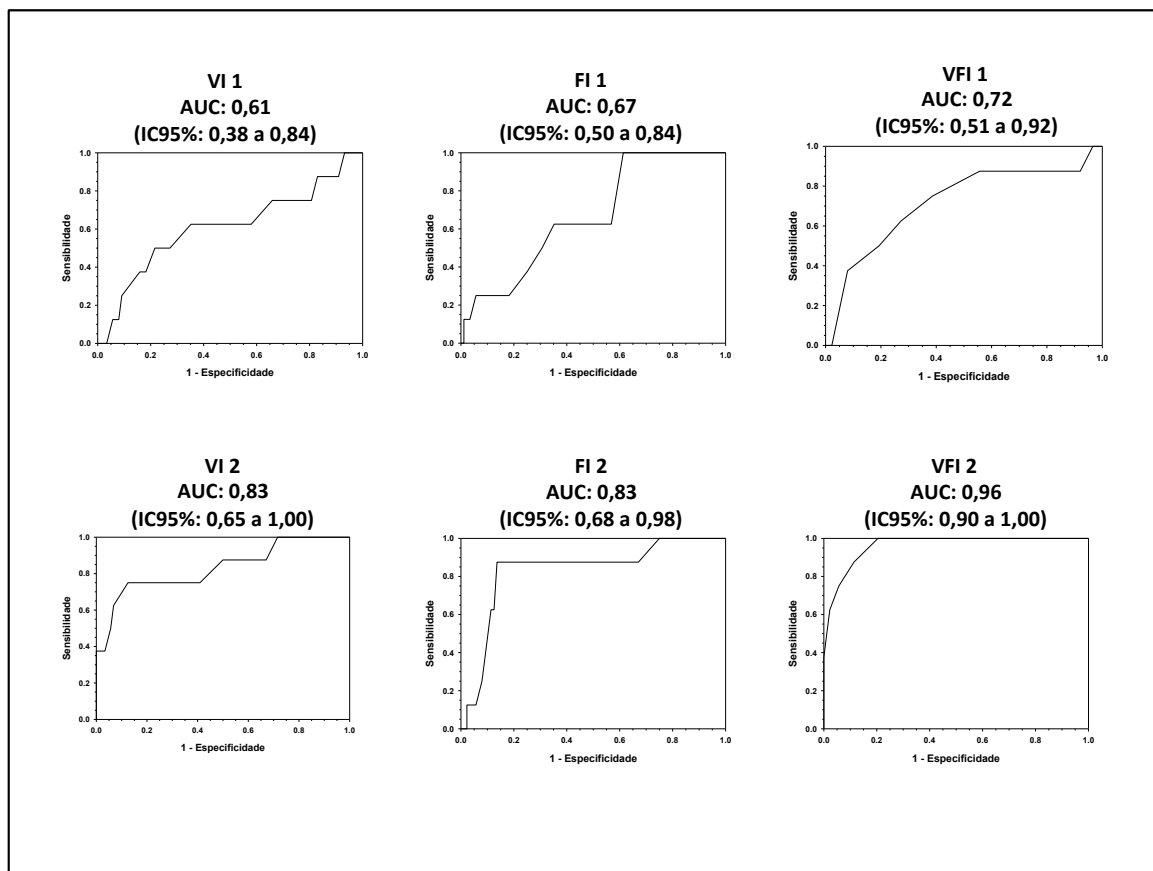


Figure 5: Roc graphs. For all indices compared to patients with preeclampsia - auc: 0.96 (95%; 0.90 to 1.00).

VI1 = vascularization index at the first examination (11-14 weeks). VI2 = vascularization index in the second examination (16-20 weeks). FI1 = Flow Index at the first examination (11-14 weeks). FI2 = Flow Index at the second examination (16-20 weeks). VFI1 = Vascular Flow Index at the first examination (11-14 weeks) .VFI2 = vascular flow index in the second examination (16-20 weeks). PE = preeclampsia. AUC: Area Under the ROC Curve. CI: confidence interval

DISCUSSION

In the present investigation, we demonstrated that the 3D power Doppler indices are significantly correlated with preeclampsia. In our assessment, all three placental vascular indices were significantly lower in placentas with preeclampsia compared with normal pregnancies when the evaluation is done between 16 and 20 weeks.

Numerous studies have shown the importance of placental vascular indices with 3D power Doppler in pathologic conditions, including preeclampsia ³⁵⁻³⁹.

The 3D power Doppler not only allows a full and adequate analysis of the vascular placental tree, by identifying the different branches of villi ^{18,19}, but produces a quantitative evaluation of the number of vessels through the vasculature and blood flow rate ⁴⁰. The 3D method realizes 3D vascular villi of first, second and third order, reaching a higher percentage to display two-dimensional Doppler ¹⁸.

In studies with normal pregnancies were found that intra-placental indexes (VI, FI and VFI) tend to increase with gestational age (40-42). In our evaluation, we show that the placental vascular indices evaluated with 3D power Doppler were lower in placentas with preeclampsia compared with normal pregnancies. Unlike other researches ^{30,43,44} we

didn't find no significant decrease of these values when the evaluation was made in the first trimester.

However, our study takes the lead in evaluate the same pregnant women in two specific periods: in the first trimester (between 11 and 14 weeks) and another in the second trimester (between 16 and 20 weeks). And we have demonstrated that vascular indices were significantly lower only in the second trimester.

Low VI values are interpreted as a decrease in the number of vessels within the placenta. The decreased FI values can be viewed as a reduction in placental blood flow by increasing placental resistance. VFI low values show a decrease in the number of vessels in the placenta, well as a reduction of blood flow at this level. The three indexes being reduced show that there is a reduction in speed, intensity and placental blood perfusion.

Our idea to do another examination between 16 and 20 weeks was based on the fact that we believe there is a second wave of defective trophoblastic invasion of decidual spiral arteries and myometrium, that occur from 16 weeks onwards ²¹⁻²⁴.

For the evaluation of placental vascularization and obtain the indices VI, FI and VFI, were chosen by the method of analysis of a representative part of the placenta, called "virtual biopsy". During the

second and third trimesters of pregnancy, it is not possible through the PD3D, perform analysis of all placental vascular tree. Current studies indicate that information obtained from the sample can be extended to all placenta [41,33,45,46]. This method has a good correlation with the measurements obtained from evaluating the entire placenta, as showed by investigations comparing the two methods ^{27,33,47}.

In turn, Power Doppler shows a high sensitivity to portray a vascular tree, because it is based on Doppler signal amplitude rather than average frequency values, unlike the color Doppler. Moreover, it does not show the effects of aliasing and color map are independent of the angle of insonation ^{48,49}. The 3D power Doppler not only allows a full and adequate study of the vascular placental tree, by identifying the different branches of villi ^{18,19}, but produces a quantitative assessment of the number of vessels through the vasculature and blood flow index, by applying flow rates and vascularization ⁴⁰.

The 3D method can see vascular villi of the first, second and third order reaching a higher percentage comparing to two-dimensional Doppler ¹⁸.

In conclusion, we fulfill our objective of comparing the 3D power Doppler indices (3DPD) in the first and second trimester of uteroplacental circulation (UPC) in patients who developed preeclampsia or not. All indexes (VI, FI and VFI) were significantly lower in the second

examination (between 16 and 20 weeks), but not in the first (between 11 and 14 weeks). Thus, we proved our hypothesis that the reduction of 3D parameters of vascularization and flow intensity could be demonstrated in preeclampsia before the clinical picture and maybe this is a potential method for early screening for preeclampsia.

This is a significant observation because it suggests that early identification of women at high risk of PE can be improved for the prophylactic treatment and intensified surveillance can be tried at an appropriate time.

Further studies with larger numbers of patients are needed to confirm the relationship between vascular indices 3D power Doppler acquired in the second trimester with preeclampsia.

REFERENCES

1. Duley L, The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*, 2009. 33(3): p. 130-7.
2. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD001059
3. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-

- uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31:818–26.
4. Baschat A, Poon LY, Blitzer M, Nicolaides K, Harman C. Impact of 1st trimester aspirin on population prevalence of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 14
 5. Sheppard BL, Bonnar J. An ultra structural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;(88):695–705.
 6. Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol.* 1977;(4):573-93.
 7. Pijnenborg R, Bland JM, Robertsons WB, Brosens I. Utero-placental arterial changes related do interstitial trophoblastic migrations in early human pregnancy. *Placenta.* 1983; 4: 397-414.
 8. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia - eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; (155): 501-9.
 9. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis,

- elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;(181): 924-8.
10. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 406:1-7.
 11. Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debauge V, Puech F, Lequien P, Breart G, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2). *BJOG.* 2003; 110(5):485-91.
 12. Hafner E, Metzenbauer M, Höfninger D, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low- risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;(27): 652-7.
 13. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río 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; 26:490-4.
 14. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth

- restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29:135.
15. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small for gestational age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12:97–102.
 16. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 14:139-43.
 17. Hafner T, Kurjak A, Funduk-Kurjak B, Bekavac I. Assessment of early chorionic circulation by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med.* 2002; 30(1): 33–9.
 18. Matijevic R, Kurjak A. The assessment of placental blood vessels by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Perinat Med.* 2002; 30:26–32.
 19. Pretorius DH, Nelson TR, Baergen RN, Pai E, Cantrell C. Imaging of placental vasculature using three-dimensional ultrasound and color power Doppler: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12:45–9.
 20. Guimarães Filho HA, da Costa LL, Araújo Júnior E, Nardoza LM, Nowak PM, Moron AF, Mattar R, Pires CR. Placenta: angiogenesis

- and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277:195–200.
21. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:401-12.
 22. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005; 307 (5728): 1592-94.
 23. Redman CW., Sargent IL. Immunology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 63 (6): 534-43.
 24. Mistry HD. Etiology and Pathophysiology of Hypertensive Disease. *Hypertensive Disease in Pregnancy*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2013.
 25. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Jr E, Miyague AH, Filho FM, and Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra and interobserver reliability *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 40: 200–06
 26. Martins WP. Three-dimensional power Doppler: validity and reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36: 530–33.
 27. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med*. 2004; (32): 228–33.

28. Martins WP, Raine-Fenning NJ. Analysis and acquisition reproducibility of 3D power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36 (5): 530-33.
29. Jones NW, Raine-Fenning NJ, Bradley E, Bugg G. Placental 3D power Doppler angiography – regional variation and reliability of two ultrasonic sphere biopsy techniques. *Ultrasound Med Biol.* 2011; 37: 364-75.
30. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavorable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010; 31: 756-63.
31. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3 dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. *J Ultrasound Med.* 2009 Dec; 28(12): 1615–22.
32. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertension in Pregnancy.* 2001; (20): 269-82.
33. Tuuli MG, Houser M, Odibo L, Huster K, Macones GA, Odibo AO.

- Validation of placental vascular sonobiopsy for obtaining representative placental vascular indices by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Placenta*. 2010 Mar; 31(3): 192–96.
34. Bland JM, Altman DG. The use of transformations when comparing two means. *BMJ*. 1996;(312): 1153.
35. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler Ultrasound in normal and growth retarded fetuses. *Placenta* 2009; 30:391-7.
36. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2010; 23:894–9.
37. Abramowicz JS, Sheiner E. In utero imaging of the placenta: importance for diseases of pregnancy. *Placenta*. 2007; [14] 28:14–22.
38. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, et al. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-fetuses and preeclamptic pregnancies compared to normal fetuses. *Placenta*. 2003; 24:336.
39. Reynolds LP, Caton JS, Redmer DA, Grazul-Bilska AT, Vonnahme KA, Borowicz PP. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *J Physiol*. 2006; 572:51–8.

40. Yu CH, Chang CH, Ko HC, Chen WC, Chang FM. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional Power Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 19-23.
41. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler “vascular biopsy” in normal pregnancies. *Croat Med J.* 2005;(46): 765-71.
42. Zalud I, Shaha S. Evaluation of the utero-placental circulation by three-dimensional Doppler ultrasound in the second trimester of normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20:299–305.
43. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Sep; 203(3): 238.1-7.
44. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of preeclampsia and small for gestational age between 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2011; 31:367–71.
45. Guimarães Filho HA, Mattar R, Araujo Júnior E, da Costa LL, de Mello Junior CF, Nardoza LM, et al. Reproducibility of three-

dimensional power Doppler placental vascular indices in pregnancies between 26 and 35 weeks. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:213–7.

46. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vandola M, Arduini D. Placental vascularization measured by three-dimensional power Doppler ultrasound at 11 to 13+6 weeks gestation in normal and aneuploidy fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30:259–62.
47. Merce LT, Bau S. Placental vascular biopsy by three-dimensional Doppler amplitude mapping: reproducibility of the technique. *Revista Espanola de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecologia.* 2003; 1:1-5.
48. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler ultrasound: a potentially useful alternative to mean frequency e based color Doppler ultrasound. *Radiology.* 1994; 190:853-6.
49. Maulik D. Sonographic color flow mapping: basic principles. In: Maulik D, editor. *Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology.* New York (NY): Springer- Verlag Inc.; 1997. p. 68-87.

6. ANEXOS

6.1 ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando você para participar do estudo: *“Ultrassom 3D PowerDoppler no Diagnóstico Precoce de pré-eclâmpsia*. Esta pesquisa pretende avaliar gestantes com aumento da pressão arterial, desenvolvendo uma doença conhecida como pré-eclâmpsia, o que leva a riscos para a saúde da gestante e do bebê. Nestes casos, medidas especiais são tomadas para diminuir os riscos para a mãe e o bebê. Acreditamos que este estudo seja importante, pois procura identificar esta doença ainda no início da gestação e, possivelmente, possa tratá-la melhor. Como ainda não se sabe se há benefício deste novo método para prever a pré-eclâmpsia, este estudo não servirá para a sua gestação atual, mas poderá servir para o conhecimento da ciência e em futuras gestações, suas ou de outras pacientes.

Caso aceite participar, você precisará fazer dois exames de ecografia obstétrica (um entre 11 e 14 semanas e outro entre 16 e 20 semanas de gestação) para avaliar a circulação sanguínea da placenta. Além disso, será realizada uma entrevista para coletar alguns dados seus. Serão verificados seu peso e altura. Se houver alguma alteração clínica importante, seu médico assistente será avisado. Não são conhecidos riscos para você ou para seu bebê na realização deste exame, porém, você poderá apresentar algum desconforto.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de pedir qualquer esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com o pesquisador

responsável José Geraldo L. Ramos, no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, andar 11, sala 1125 ou através do telefone (51) 3359-8117. Você também poderá retirar suas dúvidas com o pesquisador Raul Moreira Neto através do telefone (51) 3346-2111. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo em seu atendimento assistencial.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, sendo utilizadas apenas para fins científicos. Os dados publicados sobre esta pesquisa não serão associados ao seu nome. Os pesquisadores necessitarão dos dados do prontuário da gestante após o parto para complemento do estudo. Os custos do exame de ultrassonografia serão assumidos pelos pesquisadores. No entanto, o seu deslocamento até o local do exame e alimentação será por conta da própria paciente. A senhora terá direito a uma via assinada deste documento.

Este projeto passou pela apreciação dos Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Porto Alegre. Telefone e endereço do CEP do HCPA: (51)3359-7640 – Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 227, 2 andar. Telefone e endereço do CEP da SMS: (51)3289-5517 – Rua Capitão Montanha 27, 7 andar.

Local da realização dos exames: Clínica Ecomoinhos – Rua Comendador Caminha 286/501, Porto Alegre. Fone (51) 3346-2111.

Assinando este documento, você está concordando em participar da pesquisa e autorizando o uso dos dados do seu prontuário hospitalar.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____ .

Nome da participante

Assinatura da participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

6.2 ANEXO 2**FICHA DE DADOS DA PACIENTE**

(PRÉ-NATAL)

Nome:

Data:

Prontuário:

Idade materna:

Idade gestacional:

Peso:

Altura:

IMC:

Pressão arterial:

Paridade: GESTA: PARA: CESÁREAS: ABORTOS:

Localização da placenta: ANTERIOR (); POSTERIOR (); FÚNDICA ()

(PÓS-NATAL)

Peso ao nascimento:

Índice Apgar no quinto minuto:

Parto normal ou cesariana:

Complicações durante a gravidez ou parto? Quais?

ÍNDICES DO PRIMEIRO EXAME (11-14 SEMANAS):

Índice de vascularização (VI):

índice de fluxo (FI):

índice de fluxo de vascularização (VFI):

ÍNDICES DO SEGUNDO EXAME (16-20 SEMANAS):

Índice de vascularização (VI):

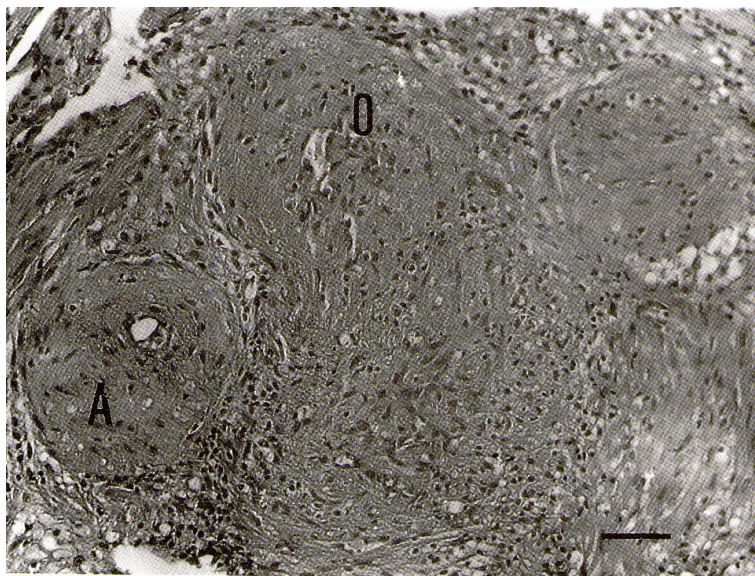
índice de fluxo (FI):

índice de fluxo de vascularização (VFI)

6.3 ANEXO 3

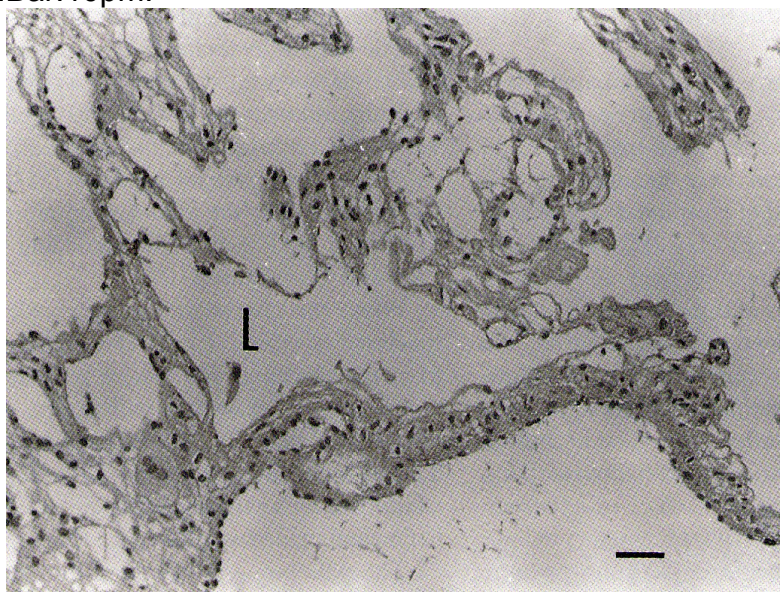
IMAGENS DA INTRODUÇÃO

Figura 1- A biópsia de leito placentário com lesões vasculares: vasos claramente engrossados com hiperplasia intima e ateromatose aguda (A) .Em um dos vasos há oclusão total (O) dos lúmen vascular. HE. Ampliação Original: 250X. Bar: 10 / jm.



Fonte: J.G. Ramos et al. Placental bed lesions in hypertensive pregnant women BrazJMed Biol Res28(4)1995.

Figura 2 - Biópsia do leito placentário sem lesões vasculares: lagos vasculares (L) são facilmente vistos, forrada com uma boa camada endotelial. HE. De ampliação Original: 160X.Bar:10pm.

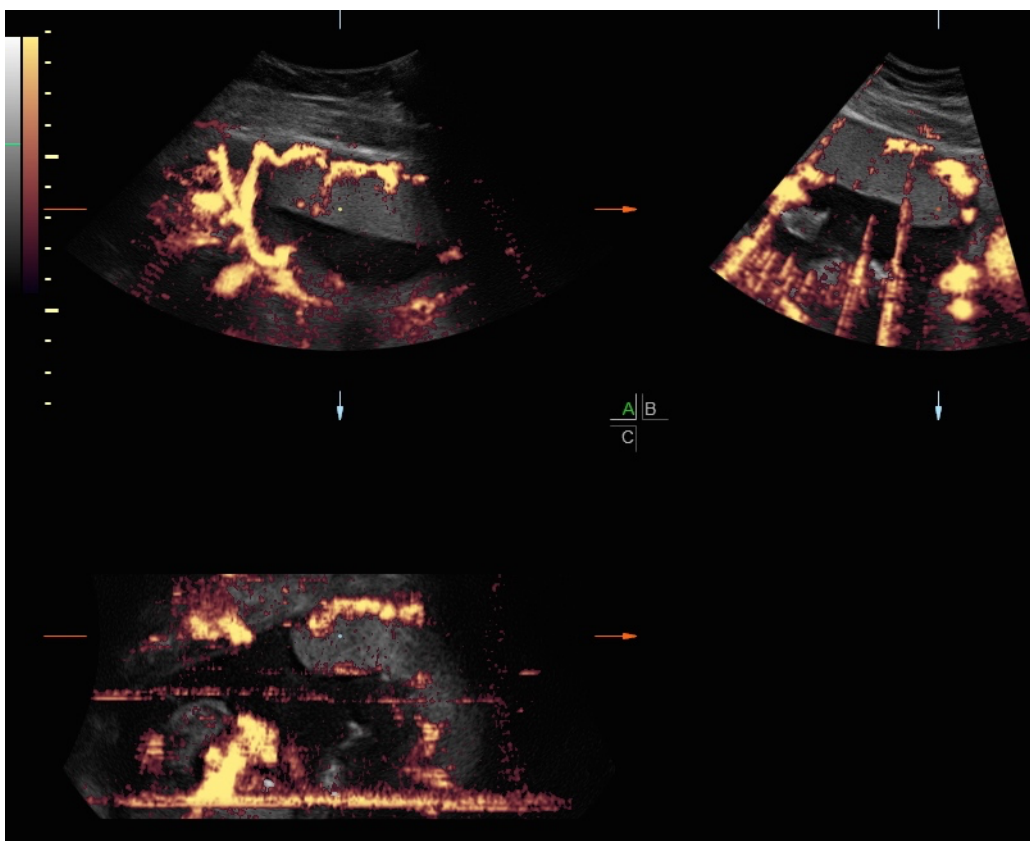


Fonte: J.G. Ramos et al. Placental bed lesions in hypertensive pregnant women BrazJMed Biol Res28(4)1995.

6.4 ANEXO 4

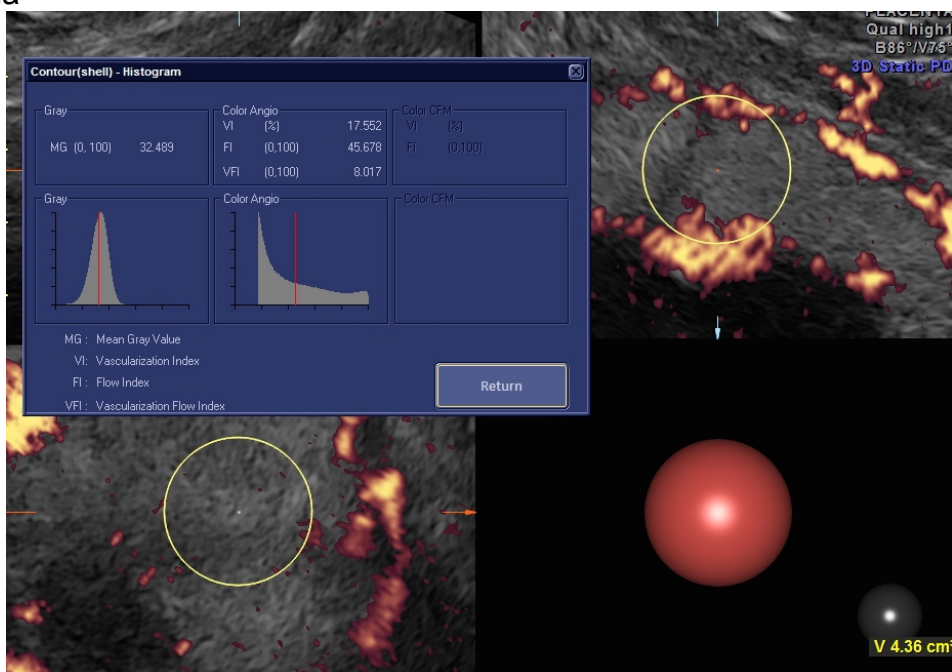
IMAGENS DO ARTIGO EM INGLÊS

Figura 1 - Artefatos na aquisição da imagem com power Doppler 3D



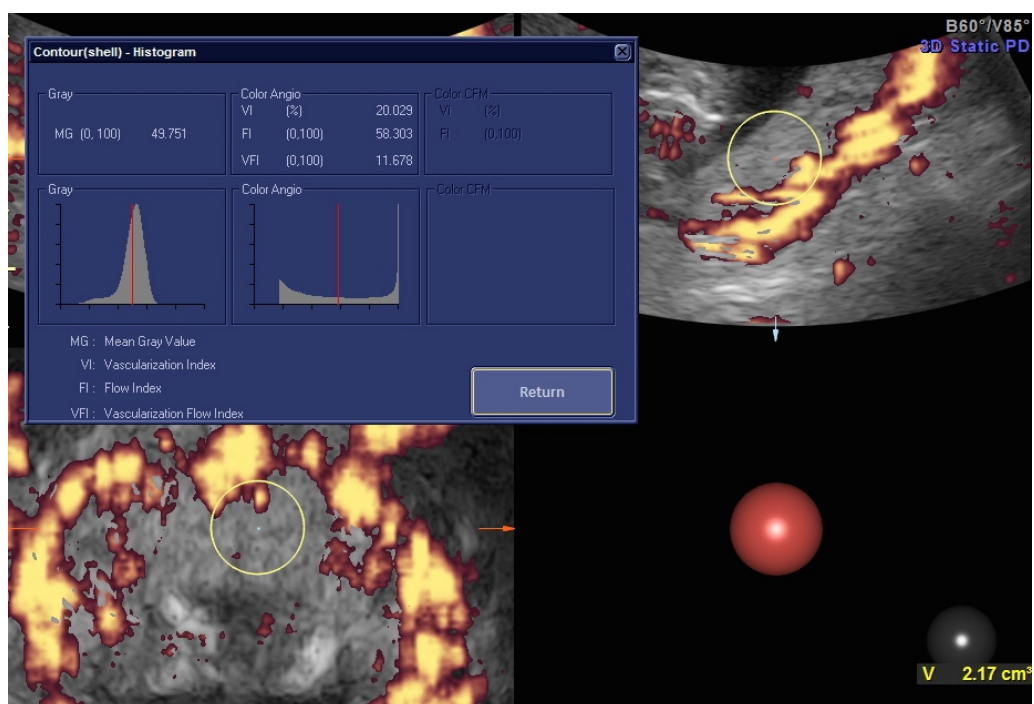
Fonte: O autor (2014).

Figura 2: exemplo do power Doppler 3D e do histograma em paciente com pré-eclâmpsia



Fonte: O autor (2014).

Figura 3: exemplo do power Doppler 3D e do histograma em paciente sem pré-eclâmpsia



Fonte: O autor (2014).