

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

**ELEVAÇÃO DA RAZÃO ENTRE PICOS DE VELOCIDADE NO
ESTUDO DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA DE PACIENTES COM
PRÉ-ECLAMPSIA**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.*

Nina Rodrigues Stein

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

2009

Dedico este estudo a todas as gestantes que tanto sofrem durante uma gestação de mal prognóstico e a todos os médicos e pesquisadores que se esforçam diariamente para melhorar a angústia e o sofrimento causados pelas enfermidades que insistem em ocorrer ao longo da vida.

_____ **Agradecimentos** _____

Ao concluir uma dissertação de mestrado, olhamos para trás e vemos todos que foram envolvidos e tudo que foi necessário ser feito para esta realização.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha família, que sempre se esforçou em me oferecer a melhor educação possível, me incentivando a avançar nos obstáculos e desafios da vida, e nunca me autorizando a prosseguir quando desistir fora um desejo.

Minha eterna gratidão ao meu orientador, **Prof. José Geraldo Lopes Ramos**, que sempre me incentivou e me ensinou o necessário para conclusão desta dissertação, tornando mais fácil o caminho que fora traçado para chegar ao fim.

Muito obrigado à **Maria Emília de Barba**, bolsista de iniciação científica, pelo maravilhoso trabalho executado e que, sem a participação e empenho da qual, esta dissertação não poderia ser concluída.

Agradeço ao meu colega de faculdade **Luís Osowsky** pela disponibilidade em participar deste estudo prestando seus serviços de oftalmologista, e a minha colega radiologista **Mariangela Gheller Friedrich** por ter me passado conhecimentos essenciais na área de Doppler e ultrassonografia.

Ao chefe do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, **Dr. Álvaro Porto Alegre**, agradeço pelos ensinamentos na área de radiologia ministrados no período de residência médica, e pelo incentivo e abertura de espaço para a realização desta pesquisa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Agradeço ao **Prof. Sérgio Martins Costa**, que como co-orientador sempre participou com muito afinco e muito gosto pelo projeto.

A presença de **Dra. Angélica Diniz** na banca avaliadora é também honrosa para mim, tendo em vista a importância de seus trabalhos científicos, os quais serviram de fonte inspiradora durante a elaboração do presente estudo.

Muito obrigado ao **Dr. Matteo Baldisserotto** em participar da banca de avaliação desta dissertação de mestrado, médico radiologista cuja experiência e conhecimentos sem dúvida irão acrescentar nos comentários e críticas que serão feitos.

Muito obrigado ao meu namorado **Ciro Paz Portinho** e minha prima **Ana Flávia Stein Ferreira**, que me ajudaram muito ao fornecer dicas, sugestões e críticas ao trabalho, baseados em sua experiência prévia na pós-graduação.

Agradeço meus amigos queridos do Serviço de Genética Médica, **Júlio César Loguercio Leite** e **Maria Teresa Vieira Sanseverino**, e meu colega ginecologista **Dr. Ricardo Palma Dias**, pessoas que, tão cedo em minha vida, me apresentaram ao prazer de executar e concluir um trabalho de pesquisa bem feito.

Aos meus professores orientadores de iniciação científica, Professores **Roberto Giugliani**, **José Antônio Magalhães** e **João Sabino**, que acreditaram no meu potencial e me deram espaço no campo de pesquisa, sempre aprimorando meus conhecimentos. É uma honra para mim, poder contar com o **Professor José Antônio Magalhães** agora como banca avaliadora da minha dissertação de mestrado.

Agradeço todos os médicos residentes do **Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre** que me ajudaram muito ao encaminhar as pacientes ao estudo.

E por último, agradeço à ciência, minha atual religião, crença diária que me faz ter esperança na resolução de vários problemas da vida.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	6
Lista de Figuras	7
Lista de Tabelas	8
Lista de Anexos	9
RESUMO	10
INTRODUÇÃO	12
1 REVISÃO DA LITERATURA	22
2 JUSTIFICATIVA	34
3 OBJETIVOS	35
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
5 ARTIGOS A SEREM SUBMETIDOS	42
5.1 Artigo 1.....	42
5.2 Artigo 2.....	55
5.3 Artigo 3.....	56
6 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	76
ANEXOS	77

Lista de Abreviaturas

Ac	Ácido
ACM	Artéria Cerebral Média
Alt	Altura
AO	Artéria Oftálmica
CA	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência Cefálica
CF	Comprimento do Fêmur
DBP	Diâmetro Biparietal
DN	Data de Nascimento
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
LDH	Lactato Desidrogenase
MCA	Artéria Cerebral Média (<i>Medial Cerebral Artery</i>)
MgSO₄	Sulfato de Magnésio
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PD	Pressão Diastólica
PPCe	Pressão de Perfusão Cerebral Estimada
OS	Pressão Sistólica
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RP	Razão dos Picos de Velocidade Mesodiastólica e Sistólica
TGO	Aminotransferase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TP	Tempo de Protrombina
Umb	Artéria Umbilical
UTd	Artéria Uterina Direita
UTe	Artéria Uterina Esquerda
VPD	Pico de Velocidade Diastólica
VPM	Pico de Velocidade Mesodiastólica
VPS	Pico de Velocidade Sistólica

Lista de Figuras

Figura 1 - Protocolo teórico adaptado de Belfort, 1999.	29
---	----

————— **Lista de Tabelas** —————

Tabela 1 - Critérios de gravidade para pré-eclampsia	13
Tabela 2 - Principais fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia	15
Tabela 3 - Estimativa dos percentis 5 e 95.....	23

Lista de Anexos

Anexo 1 - Tabelas anexadas do artigo de Belfort, 2001.....	77
Anexo 2 - Questionário de entrevista das pacientes em estudo.....	78
Anexo 3 - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido.....	79
Anexo 4 - Segurança Biológica	80

RESUMO

Pré-eclampsia é uma das mais importantes causas de mortalidade materna. Há muito tempo, pesquisadores tentam desenvolver um teste de detecção precoce para tentar evitar suas complicações e seguir mais próximo os casos graves. A razão entre os picos de velocidade mesodiastólica e sistólica é um parâmetro de estudo Doppler ainda não muito estudado na pré-eclampsia.

O objetivo desta pesquisa é comparar a razão entre picos de velocidade mesodiastólica e sistólica em pacientes com pré-eclampsia e gestantes normais.

Este estudo tem delineamento caso-controle, e foram incluídos 16 pacientes em cada grupo para se obter uma diferença estatística significativa de 1,2 vezes um desvio padrão. Além da razão dos picos de velocidade e da análise das medidas dos próprios picos mesodiastólico e sistólico isolados, foram estudados outros parâmetros Doppler como índice de resistência, índice de pulsatilidade e pico de velocidade diastólica.

Foi constatado que a razão entre picos de velocidade mesodiastólica e sistólica e o pico de velocidade mesodiastólica observado isoladamente, foram significativamente maiores, e o índice de resistência e índice de pulsatilidade foram menores no grupo de pacientes com pré-eclampsia. A média e desvio-padrão da razão dos picos no olho direito foi de $0,842 \pm 0,135$ e no olho esquerdo $0,827 \pm 0,151$ nas pacientes com pré-eclampsia, e $0,567 \pm 0,127$ no olho direito e $0,581 \pm 0,097$ no olho esquerdo nas gestantes normais. Não foi observada diferença significativa nas medidas realizadas no olho direito e esquerdo. Correlação positiva estatisticamente significativa só foi observada entre a razão entre picos de velocidade e a pressão arterial. A curva ROC observada na razão entre picos obtida nesta pequena amostra é promissora, apresentando área de 0,93. O ponto de corte da razão entre picos pode ser estimado em 0,72 com sensibilidade de 81% e especificidade de 93% para esta amostra de pacientes.

Os dados obtidos sugerem que a razão entre picos de velocidade deverá ser testada para se estabelecer seu futuro uso no controle de complicações e seguimento dos casos de pré-eclampsia, podendo até mesmo, eventualmente, se estabelecer alguma rotina de avaliação de prognóstico. Estudos com populações de menor tempo de gestação poderão demonstrar se este teste é sensível o suficiente para detectar precocemente os casos de pré-eclampsia. O uso de medicações anti-hipertensivas poderia ter seu efeito no sistema nervoso central melhor elucidado caso mais estudos sobre o Doppler da artéria oftálmica fosse realizado com populações de gestantes em uso deste tipo de drogas. Além disso, este teste poderá ser explorado para se aumentar o conhecimento da fisiopatologia da pré-eclampsia, já que os resultados obtidos demonstram a ocorrência de vasodilatação no território da artéria oftálmica e, tendo em vista que este vaso é o primeiro ramo da artéria carótida interna, muito provavelmente também o é no sistema nervoso central.

INTRODUÇÃO

A pré-eclampsia é uma entidade clínica com prevalência relativamente alta na população de gestantes, variando de 5 a 7% ^{1,45}. Apesar disto, sua real etiologia e fisiopatologia ainda não está completamente elucidada e as formas de prevenção ainda são frustras ¹. O estudo da fisiopatologia da pré-eclampsia e eclampsia tem recrutado esforços de muitos centros de pesquisa no mundo. Isto ocorre porque em muitos países desenvolvidos a principal causa de mortalidade materna são complicações relacionadas à hipertensão na gestação ². Nos países em desenvolvimento, apesar da primeira causa de óbitos maternos ser infecção pós-parto, a incidência de mortalidade materna por doença hipertensiva da gestação também é preocupante. No Brasil, em 2003, a doença hipertensiva específica da gestação – pré-eclampsia e eclampsia – foi a causa mais freqüente de mortalidade materna ³.

Os distúrbios hipertensivos da gravidez podem ser classificados da seguinte forma: (1) Pré-eclampsia; (2) Hipertensão arterial crônica; (3) Hipertensão arterial crônica com sobreposição de pré-eclampsia; e (4) Hipertensão arterial transitória ⁴.

A pré-eclampsia é definida como a doença hipertensiva (PA \geq 140/90 mmHg) que se manifesta após a vigésima semana de gestação associada à proteinúria significativa (\geq 300mg/24h, \geq 1+ no teste de Multistix, ou relação proteinúria/creatininúria \geq 0,5), podendo persistir por alguns dias após o parto e/ou evoluir para o quadro clínico de eclampsia ^{2,4}. Eclampsia é uma complicação definida como a ocorrência de convulsões tônico-clônicas em gestante com pré-eclampsia, freqüentemente associado à grande morbidade ^{2,4}.

A pré-eclampsia pode ainda ser diferenciada em quadro clínico leve ou grave (Tabela 1) ^{2,4}. Pacientes que desenvolvem hipertensão antes da gestação ou logo no início são consideradas hipertensas crônicas. Quando nestas pacientes, após a 20ª semana da gestação, surgir proteinúria significativa acompanhada de agravamento da hipertensão arterial, considera-se haver um quadro clínico de pré-eclampsia sobreposta ^{2,4}. Hipertensão arterial transitória é o surgimento de hipertensão arterial na gestação, em geral de início no terceiro trimestre, sem proteinúria significativa, que desaparece após o parto ^{2,4}. A pré-eclampsia grave se caracteriza por uma gama de sinais, sintomas e ou alterações laboratoriais, sendo que alterações visuais, como escotomas, visão turva, diplopia, ou cefaléia são considerados sinais de eclampsia iminente ^{2,4}. Já fora relatado que cerca de 30-100% das pacientes com pré-eclampsia apresentam algum tipo de sintoma visual ⁵.

Tabela 1- Critérios de gravidade para pré-eclampsia

-
1. PD \geq 110 mmHg ou PS \geq 160 mmHg
 2. Proteinúria 24 horas > 3,0g
 3. Perda de função renal (oligúria ou aumento da creatinina sérica)
 4. Disfunção hepática
 5. Sinais de hemólise microangiopática
 6. Plaquetopenia
 7. Eclampsia
 8. Sintomas de eclampsia eminente
 9. Insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar
 10. Alterações em fundo de olho
 11. Restrição de crescimento uterino
 12. Oligoidrâmnio
-

Adaptado de Rotinas em Obstetrícia, 2005

* PD – pressão diastólica; PS – pressão sistólica

Muito pouco se sabe sobre os mecanismos etiopatogênicos da hipertensão arterial na pré-eclampsia e eclampsia. Várias teorias foram formuladas para tentar explicar o que ocorre no organismo materno. A teoria mais aceita é a do vasoespasmo periférico associado à vasodilatação em órgãos maternos, levando à hiper-reatividade vascular diante de qualquer agente vasopressor. A maioria dos estudos que avaliam o Doppler da artéria oftálmica demonstra vasodilatação desta artéria em pacientes com pré-eclampsia. Dentre as teorias que tentam explicar este achado está a proposta por Easterling *et. al.*(1989), a chamada teoria hiperdinâmica, que descreve débito cardíaco aumentado na pré-eclampsia juntamente com vasodilatação periférica, mecanismo que tentaria manter a pressão arterial estável ⁶. A alteração do débito cardíaco estaria presente desde o início da gestação nos casos de pré-eclampsia ⁶. Outra possibilidade é de que haveria dilatação dos leitos vasculares secundários diante da hipertensão, com recrutamento dos shunts fisiológicos (artéria carótida externa versus carótida interna), para manter a adequada perfusão do sistema nervoso central e órbitas. Outra hipótese é de que a vasoconstrição na pré-eclampsia predominaria na microcirculação, levando à isquemia local e conseqüente vasodilatação compensatória de territórios vasculares a montante. Entretanto, a hipótese que está mais em voga é a de que a vasodilatação identificada no território orbitário de mulheres com pré-eclampsia seria uma forma de manter tecidos vitais, como o sistema nervoso central, com oxigenação adequada, semelhante ao que ocorre no processo de centralização do fluxo fetal ^{1,6}.

Sabe-se, a partir de estudos anatomopatológicos de placenta, que nas gestações das pacientes que desenvolvem pré-eclampsia não há invasão completa das arteríolas espiraladas uterinas pelo tecido placentário. Isto, teoricamente, causaria uma liberação de diversos fatores endoteliais, como prostaglandinas (PgE₂; tromboxano) e radicais livres de O², que causariam dano endotelial na circulação materna, ocasionando os sinais e sintomas desta entidade clínica. Muitos estudos já comprovaram as alterações bioquímicas relacionadas a dano endotelial em pacientes com pré-eclampsia, mesmo antes dos sintomas ocorrerem ^{7,8}. Um desequilíbrio entre a produção de fatores angiogênicos (VESGF) e antiangiogênicos

(sFlt-1; sEng) pela placenta, poderia também dar causa às alterações endoteliais na vasculatura materna ^{8,9}.

Embasados nestes trabalhos e teorias, diversos pesquisadores tentam criar métodos de triagem diagnóstica que permitam a tomada de condutas terapêuticas de prevenção secundária e terciária da pré-eclampsia/eclampsia.

Em 2008, foi publicado um trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em associação com a Fetal Medicine Foundation (Londres) que propôs a realização de Doppler de artérias uterinas em pacientes com 22 a 24 semanas de gestação como método de rastreamento de insuficiência placentária em uma população de baixo risco para desenvolvimento de pré-eclampsia. Este método provou ter alta sensibilidade para a detecção de casos de insuficiência placentária, mas não foi tão sensível para detectar futuros casos de pré-eclampsia especificamente, entretanto, conseguiu estratificar uma população de risco aumentado. A avaliação Doppler das artérias uterinas baseou-se nos estudos anatomopatológicos que demonstraram alteração na evolução da maturação vascular placentária, com um fluxo sanguíneo de alta impedância nestes vasos ¹⁰.

Tabela 2 - Principais fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia

Primigestação
Diabetes melitus
Gestação gemelar
Irmã com pré-eclampsia
Irmã, mãe, avó com pré-eclampsia
Hipertensão crônica
Pré-eclampsia em gestação prévia
Hidropsia fetal não imune
Gestação molar
Nova paternidade

Adaptado de Rotinas em Obstetrícia, 2005

Alguns estudos tentaram estratificar as pacientes conforme os fatores de risco demográficos (Tabela 2), enquanto outros testaram substâncias endógenas ou estudaram o método Doppler de outros vasos maternos como método de triagem ⁴.

A fisiologia do fluxo sanguíneo corpóreo depende de vários fatores, dentre eles: função cardíaca, elasticidade das paredes dos vasos (complacência), tônus do músculo liso vascular, e os diferentes padrões de ramificação e dimensões dos vasos ¹¹. Para que ocorra fluxo sanguíneo entre dois pontos, é necessário que haja diferença de energia entre eles. Em geral, esta diferença de energia costuma ser definida pela diferença de pressão sanguínea, que é continuamente restaurada pelo funcionamento cardíaco ¹¹. O problema é que dentro de qualquer sistema existe dissipação de energia, e a lei de Poiseuille consegue resumir estas relações (Equação 1). Esta lei descreve que a velocidade média do fluxo laminar é diretamente proporcional à diferença de energia entre as extremidades de um tubo e ao quadrado do seu raio, e é inversamente proporcional ao comprimento do tubo e à viscosidade do líquido ¹¹. A viscosidade do líquido está diretamente relacionada ao componente de energia cinética do sistema, diferente da energia potencial que está relacionada à diferença de pressão. A energia cinética é proporcional a densidade do líquido e ao quadrado da sua velocidade. A viscosidade do sangue pode ser afetada por alterações no hematócrito, temperatura, diâmetro do vaso e taxa de velocidade de fluxo ¹¹.

$$Q = \frac{\pi (P_1 - P_2) r^4}{8L\eta} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde Q é o fluxo de volume, P1 e P2 são as pressões nas extremidades, r é o raio, L o comprimento e η a viscosidade ¹¹. Outro princípio importante é que o fluxo no interior dos vasos costuma ser laminar, sendo a velocidade próxima a zero junto às paredes dos vasos e maior no centro do vaso. O atrito e a perda de energia no fluxo aumentam se o fluxo laminar for perturbado. Nos vasos de menor calibre, as perdas friccionais são grandes pois as paredes são próximas, reduzindo o padrão de fluxo laminar e aumentando a resistência. Os fatores que determinam o

desenvolvimento de turbulência são expressos no número de Reynolds (Equação 2)¹¹.

$$Re = \frac{vq2r}{\eta} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde v é velocidade, q é densidade do líquido, r é o raio e η viscosidade. Em um modelo tubular, o fluxo laminar tende a ser perturbado se este número ultrapassar 2.000¹¹.

O estudo ultrassonográfico com Doppler procura estimar o funcionamento da dinâmica circulatória nos vasos. Existem dois fatores físicos que influenciam a passagem do som nos tecidos: a atenuação e a reflexão¹¹. O coeficiente de atenuação é diretamente proporcional à frequência. Sendo assim, quanto maior a frequência utilizada, maior a atenuação. É por este motivo que para se examinar estruturas superficiais se utiliza transdutores de alta e, para estruturas profundas, de baixa frequência¹¹.

O sinal Doppler produzido por um equipamento é obtido através das mudanças de fase dos sinais de eco dos alvos móveis (hemácias) de uma seqüência de eco pulsado para outra¹¹. Desta forma, a frequência de repetição de pulsos (FRP) deve ser suficientemente alta para não se perder informações importantes. Entretanto, o aumento da frequência de repetição também determina maior atenuação do feixe sonoro, impedindo a avaliação de estruturas mais profundas¹¹. Quanto maior a distância do transdutor da estrutura a ser estudada, maior é a demora para se captar os ecos de resposta, e menor deve ser a FRP. Outro fator de confusão que pode estar relacionado à FRP é o *aliasing*¹¹. O *aliasing* é um artefato de baixa frequência que ocorre quando a FRP está menor que duas vezes a frequência do sinal Doppler. Para corrigir este artefato pode-se elevar a FRP, pode-se reduzir a linha de base (o zero referencial) ou trocar o transdutor por outro de frequência menor¹¹.

A frequência Doppler é a diferença entre as frequências recebida e transmitida pelo aparelho e a fórmula é conforme a equação 3 ¹¹.

$$F = 2.f_0.V.\cos \theta / c \quad (\text{Equação 3})$$

Onde c é a velocidade do som no tecido, V é a velocidade do fluxo e θ é o ângulo entre a direção do fluxo e o eixo do feixe ultrassônico.

O ângulo considerado é o resultado da incidência do feixe sonoro do transdutor e o eixo do vaso estudado. Tendo em vista que o cosseno de 90° é zero não se detecta sinal Doppler nesta angulação. Já com ângulo zero, o cosseno é um. Na prática, o feixe do transdutor é geralmente orientado entre 30° a 60° , recebendo-se um sinal Doppler confiável, com menor margem de erro na estimativa da velocidade ¹¹.

Outros parâmetros comumente ajustados na análise espectral Doppler são o filtro de parede e o volume amostral. O primeiro elimina sinais de baixa frequência, aparentemente originados do movimento das paredes dos vasos. O segundo localiza a estrutura a ser estudada com o Doppler pulsado. É importante ressaltar que, apesar de durante o exame o sinal gráfico do volume de amostra ser bidimensional, este é tridimensional, e a espessura da amostra também pode determinar ruídos ou mesmo misturar o sinal de dois vasos diferentes na mesma análise ¹¹.

Os resultados do estudo Doppler se baseiam na análise do espectro de onda. Este nada mais é que o gráfico do sinal Doppler, demonstrado no eixo X o fator tempo, no eixo Y velocidade e no eixo Z a distribuição das velocidades ¹¹. O eixo Z costuma demonstrar se o fluxo do vaso está laminar ou não e sua análise está relacionada ao brilho do pixel do gráfico. Se não há brilho em certo pixel, significa que não há células sanguíneas naquela velocidade, naquele instante ¹¹. Para a realização de uma análise espectral adequada, é necessário que todos os fatores passíveis de artefatos e controláveis como, FRP, volume da amostra e filtro, sejam

devidamente corrigidos, para que a onda formada seja a mais representativa possível ¹¹.

O método Doppler transcraniano e o Doppler da artéria oftálmica são técnicas recentes e muito promissoras no estudo das patologias do sistema nervoso central. Elas vêm sendo utilizadas no estudo da cefaléia, encefalopatia hipertensiva, enxaqueca, diabetes, glaucoma, e, entre outras patologias, a pré-eclampsia e eclampsia.

O Doppler transcraniano é um exame de mais difícil realização, pois é necessária a utilização de um transdutor especial, de baixa frequência, para que seja possível detectar sinal Doppler através da calota craniana. Além disso, o médico que realiza este exame precisa aprimorar a sua técnica para efetuá-lo com precisão ¹².

O estudo Doppler da artéria oftálmica é um exame que rotineiramente já é feito por médicos que realizam estudo Doppler de artérias carótidas. Para ser efetuado é necessário um transdutor linear de superfície, com frequências que costumam variar de 5 a 10 MHz ¹². Este equipamento costuma ser utilizado também em vários outros exames e os médicos ultrassonografistas, em geral, já apresentam um bom treinamento com este transdutor, pois ele também é utilizado em exames músculo-esqueléticos, estudo das mamas, partes moles, exames cervicais, etc.

Estudos sobre reprodutibilidade intraobservador de Doppler de artéria oftálmica demonstraram índices de reprodutibilidade elevados ^(12,13), especialmente para a obtenção de índice de resistência. Isto é verdade porque, tendo em vista que o índice de resistência é uma razão matemática entre o pico de velocidade sistólica e o pico de velocidade diastólica, o ângulo de correção para a medida das velocidades não interfere no resultado final do índice já que as duas velocidades foram aferidas sob a mesma angulação. O coeficiente de variação das medidas de picos de velocidade foi um pouco maior, indicando menor reprodutibilidade ¹³. A artéria oftálmica foi o vaso intraorbitário que demonstrou melhor reprodutibilidade, sendo que é sugerido por este autor que o seu fluxo seja medido o mais profundo o

possível na órbita, porque a artéria oftálmica rapidamente se ramifica após penetrar na fissura orbitária superior ¹³.

A técnica de realização do Doppler da artéria oftálmica já foi descrita com várias pequenas variações. O exame pode ser realizado em posição supina, com o transdutor posicionado sobre a pálpebra, com os olhos fechados, após a colocação de uma camada de gel, com o cuidado de não efetuar pressão sobre o globo ocular, pois isto sabidamente pode interferir na aferição das velocidades de fluxo sanguíneo ¹². Diniz, *et. al.* (2004), autora de vários trabalhos nesta área, sugere que as medições devem ser feitas logo após o cruzamento da artéria oftálmica sobre o nervo óptico, sob ângulo de insonação menor que 20 graus, filtro de 50Hz, frequência de repetição de pulso (PRF) de 125kHz e amostra com volume de 2 mm ¹⁴. Belfort, *et. al.* (1999) também utilizou técnica semelhante ¹². Entretanto, outros trabalhos como o de Németh, *et. al.* (2002), utilizaram tamanhos de amostra maiores, de 5 mm, e não especifica o PRF ou o filtro utilizado ¹³. Outros trabalhos que também descrevem a artéria oftálmica, nem mesmo especificam tantas características da técnica utilizada, como o de Ohno, *et. al.* (1999) ⁵.

A artéria oftálmica é o primeiro ramo intracraniano da artéria carótida interna: sendo assim, ela é uma amostra do que pode estar ocorrendo na pequena circulação cerebral. Raramente ela se origina da artéria menígea média ou da artéria comunicante anterior ¹⁴. Depois de cruzar o nervo óptico, a artéria oftálmica dá origem à maior parte de seus ramos (artéria central da retina, artérias ciliares posteriores e artéria lacrimal) ¹⁴. Estudos realizados em cadáveres demonstram grande variação anatômica na ramificação da artéria oftálmica ¹⁴. A grande importância que a artéria oftálmica representa para o sistema nervoso central é que ela faz parte de um dos principais shunts fisiológicos da circulação intra com a extracraniana, servindo de suporte vascular quando algum problema ocorre na circulação da artéria carótida interna, invertendo o sentido do seu fluxo de extra para intracraniano ¹⁴.

Sendo a pré-eclampsia uma entidade clínica que altera a perfusão cerebral, o estudo Doppler da artéria oftálmica poderia ser utilizado para medir esta alteração,

ajudando a desvendar algo a mais sobre a fisiopatologia da doença e podendo se tornar um dos métodos de rastreamento dos casos de pré-eclampsia.

Em geral, os poucos estudos existentes até hoje sobre Doppler transcraniano e Doppler da artéria oftálmica na pré-eclampsia contém um número muito pequeno de pacientes, são transversais ou do tipo caso-controle.

1 REVISÃO DA LITERATURA

Autores japoneses, como Hata *et. al.*, vêm estudando há algum tempo a técnica Doppler de artéria oftálmica em gestantes.

O primeiro estudo de Hata *et. al.* foi publicado em 1992, onde ele descreveu que não há diferença nos índices do Doppler da artéria oftálmica em pacientes normais não-gestantes e gestantes com pré-natal normal ¹⁵. Entretanto, neste estudo, ele verificou que duas pacientes que desenvolveram pré-eclampsia leve evoluíram com alteração destes índices ¹⁵. Sendo assim, em 1995, este autor publicou um estudo comparando um grupo de 20 pacientes gestantes normotensas com sete pacientes com pré-eclampsia leve, todas não fumantes e com mais de 32 semanas de gestação, verificando diferenças significativas nos índices ¹⁶. Neste grupo de pacientes ficou demonstrado que durante a pré-eclampsia ocorre redução da resistência vascular periférica ¹⁶. Duas pacientes com pré-eclampsia grave foram avaliadas neste trabalho, sendo descrito elevação da resistência com a piora da doença ¹⁶. É importante ressaltar que a técnica utilizada nestes dois estudos é um pouco diferente da utilizada em trabalhos subseqüentes realizados por outros autores. Nestes trabalhos de Hata *et. al.*, os índices foram mensurados através de transdutor 5 MHz (Aloka 680), com as pacientes sentadas e após em decúbito lateral esquerdo ^{15,16}. Não foi observada diferença significativa nas medidas realizadas nas diferentes posições. Igualmente, não foi observada diferença significativa entre as medidas realizadas no olho direito e esquerdo ^{15,16}.

Verificando a importância dos resultados que estavam sendo obtidos com este método até aquele momento, Mackenzie *et. al.*, em 1995, descreveram os índices de normalidade numa população de 126 gestantes normais com 20 a 40

semanas de gestação ¹⁷. Neste estudo, eles incluíram pacientes fumantes, porém que não fumaram nas últimas horas anteriores ao exame. As medições foram realizadas em 15 graus de decúbito lateral esquerdo com frequência de 5 MHz (ATL Ultramark 8) ¹⁷. Ainda na pesquisa, além de descreverem a média e o desvio-padrão para cada intervalo de 4 semanas de idade gestacional, os autores realizaram testes de correlação dos dados com a pressão intra-ocular e a pressão arterial, observando uma fraca correlação negativa da pressão intra-ocular com os índices Doppler da artéria oftálmica ¹⁷. Também observaram fraca correlação negativa da pressão arterial com os índices da oftálmica, porém este último dado não foi significativo ¹⁷. A correlação negativa entre o índice de pulsatilidade e a idade gestacional não foi significativa ¹⁷.

Tabela 3 - Estimativa dos percentis 5 e 95 dos índices de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade de pico diastólico (VPD), velocidade de fluxo diastólico final (VFDF) e razão dos picos (RP) (mesodiastólico/sistólico) de acordo com a idade gestacional (IG).

IG	IR		IP		VPS		VPD		VFDF		RP	
	5	95	5	95	5	95	5	95	5	95	5	95
20	0,67	0,91	1,32	2,66	25,90	37,90	10,57	20,30	3,20	9,60	0,33	0,62
21	0,63	0,88	1,30	2,58	26,35	43,60	11,40	24,00	3,48	11,10	0,36	0,62
22	0,64	0,88	1,22	2,52	26,22	45,87	12,08	25,83	3,75	11,83	0,38	0,63
23	0,64	0,87	1,18	2,48	26,54	47,47	11,96	27,20	4,03	12,57	0,39	0,64
24	0,63	0,87	1,17	2,38	26,62	50,40	12,45	29,50	4,30	13,74	0,41	0,65
25	0,61	0,85	1,16	2,35	25,52	49,23	12,91	30,00	4,57	15,05	0,39	0,65
26	0,65	0,83	1,19	2,34	25,73	50,40	11,46	28,60	4,85	15,60	0,38	0,65
27	0,67	0,83	1,19	2,33	24,77	50,40	10,60	28,00	5,10	15,70	0,37	0,65
28	0,66	0,83	1,19	2,30	24,00	51,50	11,25	28,10	4,85	15,30	0,37	0,65
29	0,64	0,84	1,16	2,25	25,05	52,60	12,20	29,67	4,60	16,12	0,38	0,67
30	0,64	0,85	1,14	2,29	26,10	54,60	12,97	30,90	4,87	17,50	0,40	0,68
31	0,63	0,85	1,12	2,33	27,00	51,47	12,86	31,95	4,92	17,54	0,41	0,70
32	0,62	0,86	1,08	2,37	27,90	49,60	12,70	27,45	4,90	15,74	0,40	0,71
33	0,61	0,86	1,04	2,31	26,93	45,20	11,82	27,30	4,53	13,80	0,39	0,71
34	0,63	0,86	1,06	2,25	25,80	45,00	11,23	26,90	4,17	13,50	0,37	0,68
35	0,63	0,84	1,06	2,16	24,42	44,80	10,58	26,58	4,15	14,60	0,37	0,66
36	0,62	0,82	1,09	2,07	22,67	44,60	10,45	25,85	4,80	15,00	0,38	0,71
37	0,60	0,81	1,01	1,98	23,80	47,13	10,47	26,10	5,30	16,73	0,38	0,73
38	0,58	0,79	0,94	1,86	24,73	52,20	10,20	40,70	6,00	21,70	0,39	0,77
39	0,71	0,77	1,50	1,75	25,40	45,50	12,70	24,70	6,80	13,00	0,45	0,66

Carneiro RS, et al. (2008) - Adaptado das tabelas 1 e 2

Recentemente, dois estudos sobre Doppler de artéria oftálmica foram realizados em amostras de população brasileira^{18,43}. O maior deles determinou os percentis de uma população de gestantes normais maior que a de Mackenzie *et. al.* (1995)¹⁸. O objetivo deste trabalho foi estabelecer os parâmetros normais de fluxo da artéria oftálmica nas gestantes, estudando 276 pacientes entre 20 a 39 semanas de gestação, com pré-natal normal, normotensas e não-fumantes¹⁸. Mulheres acima de 40 anos e gestações gemelares foram excluídas, assim como doenças crônicas e patologias oculares. O exame foi realizado em posição supina após 10 minutos de repouso, sendo utilizado transdutor linear com 7,5MHz (Toshiba Powervision, 6000)¹⁸. Os resultados deste estudo estão resumidos na tabela 3¹⁸. Além dos critérios de avaliação do espectro de onda usuais, foi incluída neste estudo a avaliação da razão de pico mesosistólico/sistólico, somente descrita em dois estudos prévios sobre pré-eclampsia Nakatsuda e Takata *et. al.* (2002), e que, em ambos, demonstrou-se ser um marcador sensível de alteração na circulação orbitária¹⁸. Neste estudo não foi observado nenhum tipo de correlação entre os desfechos estudados e a idade gestacional das pacientes. Não foi relatado nenhum outro tipo de estudo de correlação nos dados deste trabalho¹⁸.

Em 1997, Hata *et. al.* voltam a publicar estudo nesta área do conhecimento, ampliando os grupos de comparação para diferentes tipos de apresentação de hipertensão na gestação¹⁹. Foram incluídas 17 pacientes normotensas não-grávidas, 29 grávidas normotensas, 9 pacientes com pré-eclampsia leve, 6 pacientes com pré-eclampsia grave, 6 pacientes com hipertensão transitória da gestação e 9 gestantes hipertensas crônicas¹⁹. A idade gestacional variou de 7 a 40 semanas de gestação e todas as pacientes eram não-fumantes. O exame foi realizado em decúbito lateral esquerdo com transdutor de 5 MHz (Aloka 2000)¹⁹. Neste trabalho não se verificou diferença estatística no índice de pulsatilidade (IP) entre o grupo normotenso não-gestante e entre gestantes normotensas. A diferença do IP entre os grupos de pré-eclampsia leve e hipertensão crônica não foi significativa, assim como a comparação entre hipertensão crônica e hipertensão transitória, diferentemente da comparação entre o IP da pré-eclampsia leve e hipertensão transitória que foi

significativamente menor no primeiro grupo ¹⁹. O IP no grupo de pré-eclampsia grave foi o menor de todos os grupos, e o das grávidas normotensas o maior ($P < 0,05$) ¹⁹. O interessante deste último estudo é que o próprio autor contradiz os dados primeiramente publicados por ele, de que a resistência vascular na pré-eclampsia grave estaria maior do que na pré-eclampsia leve, verificando neste último trabalho exatamente o contrário ¹⁹. Hata *et. al.* (1997) corroboram a teoria da fisiopatologia hiperdinâmica da pré-eclampsia sugerida por Easterling *et. al.* (1989) ¹⁹. Entretanto, em seu próprio artigo, Easterling *et. al.* ressalta que não existe um padrão hemodinâmico uniforme em gestantes com pré-eclampsia, mas que a maioria dos dados evidencia aumento do débito cardíaco e vasodilatação periférica ⁶.

Hata *et. al.* (1997) também verificou uma correlação negativa muito boa entre a pressão arterial e o índice de pulsatilidade ¹⁹.

Em 1999, Belfort *et. al.* publicaram dados extremamente opostos aos anteriormente publicados por Hata *et. al.* (1997) ²⁰. Seus dados foram coletados em 24 pacientes gestantes normais e 18 com pré-eclampsia, sem subdividi-las em pré-eclampsia grave ou leve. Ele coletou dados em decúbito lateral esquerdo com transdutor de 2MHz para avaliar a artéria cerebral média e transdutor de 7,5MHz para avaliação da artéria oftálmica ²⁰. Não há referência sobre o uso de tabaco nestas pacientes. Seus dados demonstraram aumento da resistência da artéria oftálmica conforme a elevação da pressão arterial, com correlação de r de Pearson de 0,54, estatisticamente diferente da população normal que apresentou um r de Pearson de -0,43 ²⁰. Foi observada correlação positiva da pressão arterial média (PAM) e o índice de resistência (IR) da artéria cerebral média em pacientes com pré-eclampsia sem cefaléia e correlação negativa das com cefaléia. Este autor sugere que o aparecimento da cefaléia coincide com a perda da autorregulação da artéria cerebral média. Ele também sugere que o aumento da PAM causaria o aumento do índice de resistência na artéria oftálmica como mecanismo de proteção da circulação distal ao hiperfluxo ²⁰. Curiosamente, este autor não cita Hata *et. al.* em nenhuma de suas referências, apesar de ambos terem publicado seus artigos no mesmo periódico.

Em 2002, Ayaz *et. al.* publicou um estudo com delineamento semelhante ao de Hata *et. al.* (1995) na população de Istambul, comparando 30 pacientes gestantes normotensas e 30 com pré-eclampsia leve a moderada, todas com mais de 32 semanas de gestação e não fumantes ²¹. Os exames foram realizados com transdutor de 10 MHz, no olho direito das pacientes, em posição supina com as pacientes em apnéia durante a avaliação. Neste estudo eles corroboram os resultados anteriormente publicados por Hata *et. al.* (1995) e os resultados publicados por Belfort *et. al.* em 1999, demonstrando redução dos índices de resistência e pulsatilidade nas pacientes com pré-eclampsia, e elevação com a piora da hipertensão ²¹.

Outro estudo comparando pacientes normais e pacientes com pré-eclampsia leve e grave foi recentemente publicado por Diniz *et. al.*, (2008). Neste estudo, foram incluídas 51 gestantes normais, 20 pacientes com pré-eclampsia leve e 20 pacientes com pré-eclampsia grave ²². Pacientes com pré-eclampsia grave determinada por plaquetopenia não foram excluídas do estudo e tabagismo foi critério de exclusão. As pacientes eram examinadas em posição supina com transdutor multifrequencial de 7-10 MHz. Foi demonstrado IP e IR significativamente menor no grupo de pré-eclámplicas do que nos controles, assim como picos de velocidade sistólica, diastólica final e razão mesodiastole/sístole maiores ²². Também foram verificadas médias significativamente maiores de picos de velocidade sistólica, diastólica final e razão mesodiastole/sístole em pacientes com pré-eclampsia grave. Estes resultados corroboram com os previamente publicados por Hata *et. al.* (1997) e Takata *et. al.* (2002) ²².

Assim como Belfort *et. al.* (1999) que estudaram a cefaléia, que é um sinal de eclampsia iminente, Ohno *et. al.* (1999) publicaram um estudo comparando grupos de pré-eclámplicas com e sem fotofobia (outro sinal de eclampsia iminente) ⁵. Eles estudaram 118 gestantes normais, 20 pré-eclámplicas sem fotofobia e 11 pré-eclámplicas com fotofobia. As mensurações foram realizadas com pacientes em 15 graus de decúbito lateral esquerdo com transdutor de 5 MHz (LOGIK 500, GE) ⁵. Não há relato sobre o uso ou não de tabaco nesta população. Foi demonstrado que pacientes com fotofobia tinham índice de pulsatilidade (IP) menor que as que não

tinham fotofobia, e que os dois grupos com pré-eclampsia tinham IP menor e velocidade média maior que as gestantes normais⁵. Foi verificada correlação negativa significativa da idade gestacional e IP, diferentemente do que Mackenzie havia obtido. Neste trabalho o autor relata que redução da resistência vascular e aumento da perfusão orbitária identificada poderiam estar relacionados à fotofobia e edema de retina⁵. Os dados por ele encontrados reforçam a teoria de que a eclampsia ocorre por quebra da autorregulação hemodinâmica cerebral e não por isquemia cerebral causada por vasoconstrição⁵. Entretanto, ele ressalta que a autorregulação cerebral funciona normalmente com PAM entre 60 e 150 mmHg, e que em seu estudo todas as pacientes apresentavam PAM menor que 150 mmHg⁵.

Em 1998, Hata *et. al.* publicaram um artigo que demonstrou relação de restrição de crescimento fetal com redução da resistência vascular na circulação orbitária materna em grupos de pacientes normotensas²³.

Takata *et. al.*, em 2002, publicaram um estudo com 32 gestantes normais em um grupo controle, 15 pacientes normotensas mas com restrição do crescimento fetal, 25 pacientes com pré-eclampsia leve e 27 pacientes com pré-eclampsia grave, realizando aferições de IP, IR, picos de velocidade e razão mesodiastole/sístole na artéria oftálmica, além de mensurar o IP e IR das artérias uterinas e realizar teste de estresse na artéria braquial, que comprovadamente estima o estresse endotelial através da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico, determinada pela hipoxemia distal causada pela compressão da artéria braquial²⁴. Todas as pacientes em estudo eram não fumantes. Além dos resultados já esperados de aumento do IP da artéria uterina e umbilical em pré-eclampticas, observou-se que a vasodilatação pós-compressão da artéria braquial, assim como o tempo de recuperação do fluxo, foram menores nas pacientes com pré-eclampsia, especialmente as com doença grave, do que nas pacientes não hipertensas²⁴. Com estes dados, os autores corroboraram com a idéia de que a via do óxido nítrico estaria envolvida na disfunção endotelial da pré-eclampsia²⁴. Foi também observada neste estudo correlação direta da pressão arterial com a razão mesodiastole/sístole. Diferentemente de Hata *et. al.* (1998), não foi verificado diferença significativa entre os grupos quando o critério de comparação foi restrição de crescimento fetal. O autor critica Hata *et. al.* (1998) em seu estudo de

correlação com restrição de crescimento intra-uterino por não ter feito controle de seus dados através da aferição dos índices Doppler da artéria uterina ²⁴.

Para testar de outra forma a hipótese de envolvimento do óxido nítrico na fisiopatologia da pré-eclampsia, Nakatsuka *et. al.*, (2002) compararam um grupo de 10 gestantes normais com 10 pacientes com pré-eclampsia grave que receberam dinidrato de isossorbida por *patch* de 20 mg com liberação transdérmica ²⁵. A avaliação ultrassonográfica era feita 24 horas antes do início do tratamento e após 5 a 7 dias de duração de tratamento. As pacientes eram examinadas em posição supina com transdutor de 5MHz (Aloka 2200) ²⁵. Eles demonstraram que a média do IP e IR da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclampsia era menor do que em pacientes normotensas, que a razão entre picos de velocidade era significativamente maior, e que a isossorbida tinha a tendência de normalizar o fluxo na oftálmica ²⁵. Foi visto que o IP apresenta correlação negativa com a idade gestacional em pacientes normais, assim como o que é observado no Doppler da artéria uterina. Entretanto, na pré-eclampsia, a artéria uterina costuma apresentar um padrão de alta resistência, enquanto a oftálmica apresenta um padrão de mais baixa resistência ainda ²⁵.

Belfort *et. al.* (1992) verificaram através do Doppler da artéria oftálmica e do Doppler transcraniano a ação do sulfato de magnésio ²⁶ e nimodipina ¹², um bloqueador de canais de cálcio cérebro-seletivo. Foi observado que o sulfato de magnésio causaria redução do índice de pulsatilidade e aumento da velocidade média da artéria cerebral média, além de reduzir a pressão de perfusão estimada. A nimodipina, por ser seletiva, somente teria ação na vasodilatação cerebral, sem alterar significativamente a pressão arterial, ou seja, não reduziria significativamente a pressão de perfusão ¹². Com base nestes estudos, Belfort *et. al.* (1999) sugeriram um protocolo teórico, nunca testado, de prevenção da eclampsia, procurando um método para evitar os casos refratários ao sulfato de magnésio (Figura 1) ¹².

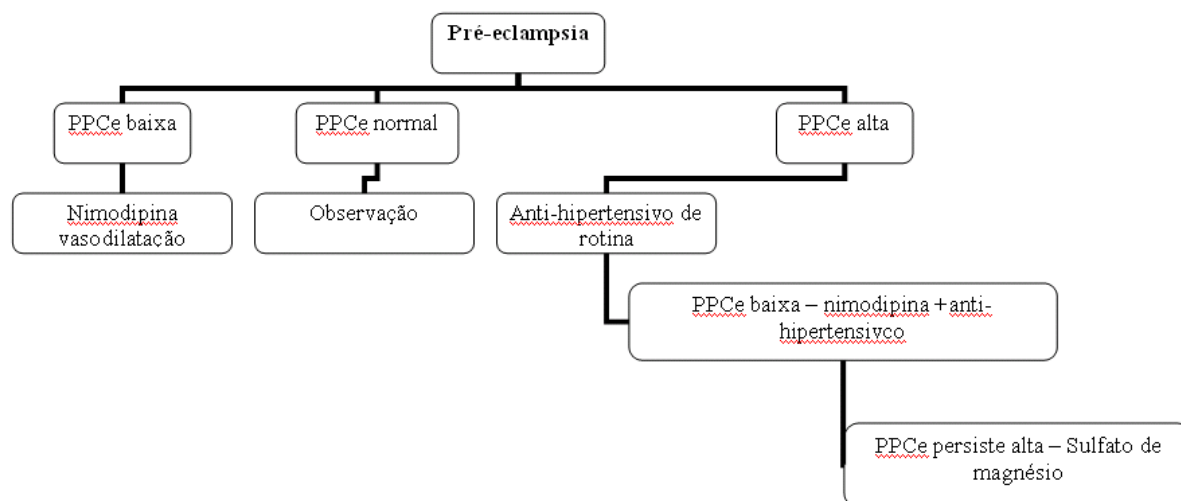


Figura 1 - Protocolo teórico adaptado de Belfort, 1999.¹²
PPCe – pressão de perfusão cerebral estimada

Cabe lembrar que nenhum estudo até hoje foi realizado para avaliar a ação da Metildopa na circulação do sistema nervoso central, apesar desta droga ser de ampla utilização no manejo da hipertensão das pré-eclâmpticas.

Estudos realizados com Doppler transcraniano algumas vezes se mostraram contraditórios, mas a maioria mostra que o perfil cerebrovascular da pré-eclâmpsia é de hiperfluxo e que os mecanismos de auto-regulação estariam alterados. O estudo de Riskin-Mashiad (2001) demonstrou que as pacientes com pré-eclâmpsia apresentam um quadro de hiperfluxo cerebral e autoregulação cerebrovascular alterada²⁷.

Já o trabalho realizado por Belfort (1999) demonstrou que pacientes com pré-eclâmpsia leve podem ter pressão de perfusão cerebral estimada normal ou diminuída, e com pré-eclâmpsia grave, normal ou elevada²⁸. Estes achados possibilitaram o autor a formular uma nova hipótese: vasoespasmo inicial é seguido de isquemia cerebral (por redução da pressão de perfusão) que, através da auto-regulação, causa aumento da pressão de perfusão até níveis normais.²⁸ Se o vasoespasmo persiste a pressão arterial se eleva, melhorando a perfusão cerebral. Se o mecanismo falha ocorre isquemia cerebral novamente, e se não falha, causa um hiperfluxo cerebral com pressão de perfusão normal, evoluindo para

encefalopatia hipertensiva ²⁸. Tanto a isquemia quanto o hiperfluxo poderiam desencadear uma convulsão eclâmpica ²⁸. Em 2000, Belfort *et. al.* publicou um estudo validando seu método Doppler de estimativa da pressão de perfusão cerebral ⁴⁴.

Zatik (2001) demonstrou aumento da velocidade da artéria cerebral média em gestantes pré-eclâmpicas e associou o achado a uma possível vasodilatação de arteríolas, ou seja, um quadro de hiperfluxo ²⁹.

Sabe-se que a inalação de CO₂, por seu efeito de vasodilatação cerebral, é um método de avaliação da reserva vasomotora cerebral, e que outros testes, como do exercício isométrico (*hand grip*) e a mudança de decúbito, são capazes de avaliar a hemodinâmica cerebral. Diversos estudos com Doppler transcraniano foram realizados em gestante utilizando-se destes métodos, e a maioria demonstrou que os mecanismos de autoregulação estão alterados. Williams *et. al.* (1994) demonstraram que pacientes pré-eclâmpicas apresentam aumento da velocidade na artéria cerebral média sem alterar a pressão arterial à mudança de decúbito, diferente das gestantes normais que não alteram nem a velocidade, nem a pressão arterial à mudança de decúbito ³⁰. Riskin-Mashiad (2001) realizou testes de inalação de CO₂ e *hand grip* em normotensas e pré-eclâmpicas, demonstrando que as pré-eclâmpicas apresentam déficit no processo de vasodilatação após os testes, aumentando a pressão de perfusão estimada ²⁷. O autor especula que isto pode ser uma resposta cerebral de autoproteção com vasoconstricção permanente ou um déficit nos mecanismos de auto-regulação.

Para facilitar o entendimento dos estudos com pré-eclâmpicas através do Doppler transcraniano, foram realizadas investigações para determinar as medidas de gestantes e puérperas normais. Entre todos os estudos, o único realizado de forma longitudinal foi o de Belfort *et. al.* (2001), inclusive com determinação dos percentis 5 e 95 (Anexo 1) ³¹. Os demais estudos até hoje realizados têm delineamento transversal.

Sanchez-Arjona (2003) e Franco-Macias (2004) caracterizaram em estudos transversais o comportamento do Doppler da artéria cerebral média no puerpério.

Eles demonstraram que as puérperas normotensas apresentam aumento da velocidade da artéria cerebral média que gradativamente retorna ao normal^{32,33}.

Kyle *et. al.* (1993) estudou a artéria cerebral média após a infusão de angiotensina II em gestantes normotensas, observando aumento da pressão de perfusão estimada (vasodilatação cerebral com redução do índice de resistência), possivelmente relacionado à liberação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio normal³⁴.

Praticamente todos os estudos realizados para avaliação da circulação no sistema nervoso central em pacientes com pré-eclampsia excluíram da análise as pacientes tabagistas. Comprovadamente a nicotina altera o padrão de fluxo e a autorregulação dos vasos no sistema nervoso central, entretanto, quase todos os estudos demográficos que avaliaram fatores de risco para pré-eclampsia demonstraram que o tabagismo é um fator de proteção dose-dependente³⁵. Estudos realizados por Terborg *et. al.* (2002) em populações não gestantes comprovaram através da avaliação por Doppler transcraniano que o tabagismo aumenta a velocidade de fluxo e causa disfunção na reatividade vasomotora da circulação cerebral, possivelmente por disfunção endotelial^{36,37}. Entretanto, sendo este um mecanismo comprovado, como pode o tabagismo ser um fator de proteção na pré-eclampsia, já que os estudos por Doppler desta entidade clínica também demonstram alteração na autorregulação vascular e aumento de fluxo na circulação do sistema nervoso central? Outros estudos sobre nicotina na gestação demonstraram que esta bloqueia a ação do tromboxano A2, inibindo a enzima tromboxano sintetase, e também que receptores de nicotina na placenta são capazes de liberar acetilcolina, e esta estimularia a liberação de NO2 e outros vasodilatadores³⁵.

Estudos com tomografia computadorizada e ressonância magnética realizados em pacientes no período pós-ictal em pacientes eclâmpicas demonstraram áreas de edema cerebral e hemorragias focais intraparenquimatosas, principalmente no território da artéria cerebral posterior (Zunker, 2000), achados semelhantes ao da encefalopatia hipertensiva³⁸. Existem também estudos de relato de casos de eclampsia com avaliação por Doppler transcraniano em período pré e pós-ictal que demonstraram inicialmente um quadro cerebral de

vasoconstrição e após a crise convulsiva vasodilatação que persistiu por muitos dias³⁹.

Há pelo menos um estudo sugerindo que o Doppler transcraniano de pacientes pré-eclámpicas poderia prever o desenvolvimento de eclampsia antes mesmo do desenvolvimento de sintomas iminentes⁴⁰.

Pelo menos dois estudos com Doppler transcraniano foram realizados no segundo trimestre da gestação com vistas a estabelecer se o método é capaz de realizar rastreamento populacional. Em 2002, Riskin-Mashiah publicou um trabalho caso-controle com 166 pacientes em que foi realizado Doppler transcraniano após testes provocativos como inalação de CO₂ e *hand grip*⁴¹. Este autor demonstrou que pacientes que mais tarde desenvolveram pré-eclampsia tinham índices de pulsatilidade e resistência mais baixos que as gestantes normais, mas não apresentaram alteração da regulação vasomotora cerebral aos testes⁴¹. O próprio autor sugere que a associação deste método com o Doppler das artérias uterinas poderia servir como método de rastreamento⁴¹. Em 2004, Williams e colaboradores publicaram um estudo caso-controle a partir de uma coorte de 1400 pacientes que tinha como objetivo verificar se o Doppler transcraniano serviria como fator preditivo de pré-eclampsia⁴². Estes autores verificaram que não ocorreu diferença no grupo caso e controle, indicando que seriam necessários testes provocativos, como os realizados no estudo de Riskin-Mashiah *et. al.* (2002), para se obter alguma diferença significativa⁴².

Por ser um método mais simples de ser efetuado, o Doppler da artéria oftálmica parece ser a técnica mais promissora para a utilização futura na prática clínica em comparação com o Doppler transcraniano. Este último deverá continuar sendo utilizado em nível de pesquisa, sendo uma técnica que aparentemente pode ajudar muito a desvendar o que ocorre no sistema nervoso central na pré-eclampsia e em muitas outras patologias.

Existem poucos estudos de Doppler da artéria oftálmica na gestação, sendo que, em todos, esta técnica apresentou resultados promissores.

Tendo em vista que ainda existem poucos estudos utilizando o Doppler da artéria oftálmica para avaliação de gestantes, que este método tem mostrado resultados positivos e colabora para o entendimento da fisiopatologia desta doença, faz-se necessário que mais pesquisas sejam realizadas para que se expandam os conhecimentos na fisiopatologia e na prevenção secundária e terciária da pré-eclampsia/eclampsia.

2 JUSTIFICATIVA

- 1) Existem somente dois estudos publicados sobre Doppler da artéria oftálmica em gestantes brasileiras. Sendo assim, faz-se necessário melhorar a caracterização de nossa população;
- 2) Poucos estudos sobre Doppler da artéria oftálmica foram realizados, sendo, necessário ampliar e difundir o método, para que se explore melhor o seu potencial;
- 3) A fisiopatologia da pré-eclampsia não está determinada, sendo o método Doppler da artéria oftálmica um coadjuvante nos estudos para esclarecê-la;
- 4) A realização de Doppler da artéria oftálmica em pacientes gestantes pode vir a ser um método de detecção da população em risco juntamente com o Doppler das artérias uterinas para que a prevenção secundária venha a ser feita;
- 5) Caracterizar as diferenças na autorregulação cerebral das diferentes formas de doença hipertensiva na gestação poderia esclarecer tanto a fisiopatologia da enfermidade como também poderia ajudar a estratificar grupos com potencial para se beneficiar com intervenções terapêuticas como AAS, cálcio ou vitaminas;
- 6) As diferenças na autorregulação cerebral das diferentes formas de doença hipertensiva na gestação poderiam ajudar a estratificar grupos com potencial para se beneficiar com diferentes tipos de intervenções terapêuticas como diferentes tipos de anti-hipertensivos;
- 7) O estudo Doppler da artéria oftálmica ajudaria a esclarecer o que ocorre na microcirculação cerebral das pacientes com pré-eclampsia e eclampsia iminente;
- 8) O estudo Doppler da artéria oftálmica ajudaria a esclarecer o que ocorre na microcirculação cerebral no estado pós-ictal das pacientes com pré-eclampsia e eclampsia iminente.

3 OBJETIVOS

Primário

Comparar a razão dos picos de velocidade mesodiastólica e sistólica em gestantes normais e pacientes com pré-eclampsia no terceiro trimestre da gestação.

Secundários

1) Comparar as diferenças de velocidade de fluxo e índice de resistência e pulsatilidade na artéria oftálmica em pacientes com pré-eclampsia e gestantes normais;

2) Formar uma linha de pesquisa nesta área de atuação no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Hipótese

Hipótese de Nulidade: Pacientes com pré-eclampsia apresentam a razão dos picos de velocidade mesodiastólica e sistólica igual ao estudo Doppler da artéria oftálmica de gestantes normais.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diniz AL, Moron AF, Sass N, Santos MC, Pires CR, Carneiro RS, Diniz CL. **Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclampsia.** FEMINA 2008;36(4): 249-254.
2. Wagner L. **Diagnosis and Management of Preeclampsia.** American Family Physician 2004; 70: 12 – 2317-2324.
3. Ministério da Saúde, Manual dos Comitês de Mortalidade Materna, 3ª edição, Brasília, DF. 2007, p11.
4. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. **Rotinas em Obstetrícia.** 5ª edição. Porto Alegre, 2005. Capítulos 32, 33 e 34 – páginas 389-423.
5. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. **Ophthalmic artery Velocimetry in Normotensive and Preeclamptic Women with and without Photophobia.** Obstet Gynecol 1999; 94(3): 361-363.
6. Easterling TR, Benedetti TJ. **Preeclampsia: A hyperdynamic disease model.** Am J Obstet Gynecol 1989; 160(6): 1447-1453.
7. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. **Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia.** The Lancet 2003; 361: 1511-1517.
8. Carthy D, Delles C, Dominiczak AF. **Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia.** Trends Cardiovasc Med 2008;18:186–194.

9. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. **Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.** N Engl J Med 2006; 355:992–1005.
10. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann C, Stein NR, Magalhães JA. **Screening for Placental Insufficiency by Transvaginal Uterine Artery Doppler at 22-24 Weeks of Gestation.** Fetal Diagn Ther 2008;24: 462-469.
11. Zwiebel W, Pellerito J. **Introdução à ultra-sonografia vascular.** 5ª edição, 2005. Saunders-Elsevier. Capítulos 1, 2 e 3; 3-64.
12. Belfort MA, Giannina G, Herd JA. **Transcranial and Orbital Doppler Ultrasound in Normal Pregnancy and Preeclampsia.** Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 479-500.
13. Németh J, Kovács R, Harkányi Z, Knézy K, Sényi K, Marsovsky I. **Observer Experience Improves Reproducibility of Color Doppler Sonography of Orbital Blood Vessels.** J Clin Ultrasound 2002; 30(6): 332-335.
14. Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Sass N. **Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal.** Radiol Bras 2004; 37(4): 287-290.
15. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. **Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women.** Lancet 1992; 340: 182-183.
16. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. **Ophthalmic artery velocimetry in Preeclampsia.** Gynecol Obstet Invest 1995; 40: 32-35.
17. Mackenzie F, Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. **Doppler Sonographic Studies on Ophthalmic and Central Retinal Arteries in the Gravid Woman.** J Ultrasound Med 1995; 14: 643-647.
18. Carneiro RS, Sass Nelson, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. **Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy.** Int J Gynecol Obstet 2008; 100: 211-215.

19. Hata T, Hata K, Moritake K. **Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders.** Am J Obstet Gynecol 1997; 177(1): 174-178.
20. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. **Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia.** Am J Obstet Gynecol 1999; 180(3): 601-607.
21. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. **Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia.** Eur J Radiol 2003; 46: 244-249.
22. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. **Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia.** Int J Gynecol Obstet 2008; 100: 216-220.
23. Hata T, Miyazaki K. **Maternal Ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age infants.** Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11(5): 328-331.
24. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. **Differential Blood Flow in Uterine, Ophthalmic, and Brachial Arteries of Preeclamptic Women.** Obstet Gynecol 2002; 100: 931-938.
25. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. **Effect of a Nitric Oxide Donor on the Ophthalmic Artery Flow Velocity Waveform in Preeclamptic Women.** J Ultrasound Med 2002; 21: 309-313.
26. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. **The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia: A randomized placebo-controlled study.** Am J Obstet Gynecol 1992; 167(6): 1548-1553.
27. Riskin-Mashiad S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. **Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia.** Am J Obstet Gynecol 2001; 98: 827-832.

28. Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner M, Nisell H. **Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: A cerebral perfusion based model.** Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(7):586-91.
29. Zatik J, Aranyosi J, Mihalka L, Pall D, Major T. **Comparison of Cerebral Blood Flow Velocity as Measured in Preeclamptic, Health pregnant, and Non-pregnant Women by Transcranial Doppler Sonography.** Gynecol Obstet Invest 2001; 51: 223-227.
30. Williams K, MacLean C. **Transcranial Assessment of Maternal Cerebral Blood Flow Velocity in Normal vs. Hypertensive States: Variations with Maternal Posture.** J Reprod Med 1994; 39: 685-688.
31. Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC, Saade GR, Dildy GA, Grunewald C, Nissel H, Herd JA. **Changes in flow velocity, resistance indices, and cerebral perfusion pressure in the maternal middle cerebral artery distribution during normal pregnancy.** Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 104-112.
32. Sanchez-Arjona MB, Franco-Macias E, Casado-Chacon JL, Diaz-Espejo, Gil-Peralta A, Cayuela-Dominguez A. **Velocimetria Doppler transcraneal em puerperas normotensas.** Rev Neurol 2003; 36:101-104.
33. Franco-Macias E, Quesada CM, Miranda-Guisado ML, Cayuela-Dominguez A, Gil-Peralta A. **Velocimetria Doppler transcraneal em gestantes y, posteriormente, puérperas normotensas.** Rev Neurol 2004; 38: 1006-1008
34. Kyle PM, de Swiet M, Buckley D, Serra Serra V, Redman CW. **Noninvasive assessment of the maternal cerebral circulation by transcraneal Doppler ultrasound during angiotensin II infusion.** Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 85-91.
35. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. **Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review.** Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 1026-1034.

36. Terborg C, Birkner T, Schack B, Witte OW. **Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics: a combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography.** J Neurol Sci 2002; 205(1): 71-75.
37. Terborg C, Bramer S, Weiller C, Röther J. **Short-term effect of cigarette smoking on CO(2)-induced vasomotor reactivity in man: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography.** J Neurol Sci 2002; 205(1): 15-20.
38. Zunker P, Happe S, Georgiadis AL, Louwen F, Georgiadis D, Ringelstein B, Holzgreve W. **Maternal cerebral hemodynamics in pregnancy-related hypertension. A prospective transcranial Doppler study.** Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 179-187.
39. Williams K, Wilson S. **Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: a report of three cases.** Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1162-1165.
40. Demarin V, Rundek T, Kodek B. **Maternal cerebral circulation in normal and abnormal pregnancies.** Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 619-624.
41. Riskin-Mashiah S, Belfort M, Saade GR, Herd JA. **Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia.** Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1667-1672.
42. Williams KP, Moutquin JM. **Do maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial Doppler antedate pré-eclampsia?** Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 254-256.
43. Diniz ALD, Moron AF, Santos MF, Sass Nelson, Pirez CR. **Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais.** Bras Ginecol Obstet 2005; 27(4):168-173.
44. Belfort MA, Tooke-Miller C, Varner M, Saade G, Grunewald C, Nisell H, Herd JA. **Evaluation of a noninvasive transcranial Doppler and blood**

pressure-based method for the assessment of cerebral perfusion pressure in pregnant women. Hypertens Pregnancy 2000; 19: 331-340.

45. Wagner L. **Diagnosis and Management of Preeclampsia.** Am Fam Physician 2004;70:2317-24.

5 ARTIGOS A SEREM SUBMETIDOS

** Estes artigos foram formatados para encaminhar a revista Hypertesion in Pregnancy.*

5.1 Artigo 1

Elevated Peak Ratio in Ophthalmic Artery Doppler Studies of Preeclamptic Patients

Shortened version of the title: PREECLAMPSIA: VASODILATATION IN MATERNAL CIRCULATION?

Nina Rodrigues Stein, MD; Maria Emilia de Barba; Luis Osowsky, MD; Sérgio Martins-Costa, MD, PhD, MPH; Álvaro Porto Alegre Furtado, MD; José Geraldo Lopes-Ramos, MD, PhD, MPH

City: Porto Alegre State: Rio Grande do Sul Country: Brazil

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Department: Obstetrics and Gynecology Service and Diagnostic Imaging Service

Financial Support: FIPE

Reprint requests and correspondence to: Nina Rodrigues Stein

Rua Itaboraí, 1428, Bairro Jardim Botânico, Porto Alegre, RS. Brazil, CEP 0670-030

Email: nina_stein@terra.com.br

Phone number: 55 51 91288252

Home number: 55 51 3336 12 54

Fax number: 55 51 3336 12 54

Business number: 55 51 3583 20 01

Condensation:

The comparison of the mesodiastolic/systolic velocity peak of the ophthalmic artery between normal and preeclamptic pregnancies demonstrating vasodilatation and hyperdynamic flow in the preeclamptic group.

Abstract

Objective: To compare the peak ratio of ophthalmic artery Doppler studies between third trimester normal and preeclamptic pregnancy patients.

Methods: Case-control study with 16 patients in each group.

Results: The peak ratio and mesodiastolic peak velocity were statistically significantly higher and the resistance index and pulsatility index were lower in the preeclamptic group.

Conclusion: The results reflect vasodilatation of ophthalmic artery territory, and the peak ratio had the best effect size of Doppler measurements to demonstrate it. More research should be done to improve knowledge about ophthalmic Doppler in preeclampsia and its use for further purposes, such as screening and the morbimortality marker.

Key Words/Phrases: Preeclampsia, Pregnancy, Doppler, Ophthalmic Artery, Peak Ratio

Introduction

Preeclampsia has a high morbimortality and is prevalent in around 5%-7% of pregnancies.^{1,2} It is the main cause of maternal death in most developed countries and the second cause in undeveloped countries. Not much is known about its physiopathology or etiology. The diagnosis is possible when the pathology is completely installed and the treatment during pregnancy is palliative, being cured only with birth delivery.^{1,2}

Pathology studies of placentas verified that preeclampsia was the result of a failed implantation process of the corium into the miometrium around the twentieth week of gestation.³ This error process would create a series of vascular damage. Vascular biomarker dosages revealed that higher prostaglandins and free radical levels are present in preeclamptic pregnant women, and this could be responsible for vasoconstriction and high blood pressure.³ Doppler studies of the uterine arteries

demonstrated a higher resistance in these vessels in preeclamptic patients, reinforcing this thought.⁴

Many hypotheses have been formulated to explain the mechanism of preeclampsia. Easterling in 1989, based on cardiac debit studies, created the hyperdynamic theory, which describes a high cardiac debit with peripheric vasoconstriction to explain the high blood pressure in preeclampsia.⁵ The compensatory vasodilatation of minor vessels secondary to hypertension could recruit physiology shunts to protect organs like the brain and orbits. Others think that the vasodilatation found in some organs, like the eyes, could function in the same way as the fetus to protect the vital organs.⁵

Since the 90's, researchers have been studying the ophthalmic artery function in preeclamptic patients, although not a big population has been tested yet. This artery is the first branch of the internal carotid artery, and would work as a sample of what happens in the microcirculation of the brain.^{6,7} Most of these studies demonstrated vasodilatation of this artery in preeclamptic patients measuring the resistance and pulsatility index. Only three studies have included peak ratio in the analysis (relation of the mesodiastolic peak velocity to the systolic peak velocity) demonstrating interesting and promising results.^{8,9,10}

Trying to better understand what happens to the ophthalmic artery during preeclampsia could improve knowledge about its physiopathology, develop new screening and monitoring tests, as well as creating new strategies for therapy.

The aim of this study is to compare the peak ratio of the ophthalmic artery Doppler between normal third trimester pregnant women and preeclamptic patients.

Methods

This is a case control study that recruited patients from July, 2007 to July, 2008, approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Bioethics Commission. The sample size was determined using the software Pepi 1.31 version, based on the

fact that with sixteen patients in each group we could detect a difference of 1.2 times in the standard deviation of any variable studied, with statistical power of 90% and α error of 0.05. All the patients freely signed an informed consent.

The case group was defined as any preeclamptic inpatient in the third trimester consulted in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Preeclampsia was defined as blood pressure higher than 140 mmHg for systolic pressure and higher than 90mmHg for diastolic pressure plus proteinuria (>+ protein in uroanalysis, or >300mg of protein in a 24h sample or proteinuria creatininuria ratio ≥ 0.5). No distinction between preeclampsia gravidity was done.

The control group was defined as any normal pregnant woman in the third trimester that had her prenatal counseling at the same hospital.

Smokers were included and defined as users of at least one cigarette a day.

Patients with eye disease (blindness, glaucoma or retinal problems), chronic disease, previous hypertension, diabetes or vasculopathy, and those treating high blood pressure with metildopa or using magnesium sulfate were excluded.

All the patients filled out a demographic data form and had a hemogram and eye examination (fundoscopy) done before the Doppler study. Control patients had to have at least one recent negative uroanalysis test for proteinuria or negative proteinuria creatininuria ratio sample urine. Case patients had to collect a 24 hour urine sample for proteinuria analysis.

Following up the cases were not an aim for this study and no methodology for it was set. Nevertheless, because all the cases were inpatients, the authors were not blinded for complications and knew about some of them.

Ultrasound was performed in the dorsal decubit, after ten minutes of resting. Doppler parameters were adjusted for each patient to get the best wave spectrum, and the acoustic window was set just after the intersection of the ophthalmic artery and the nerve, on the medial side. The angle correction was maintained between 0° - 60° , with a mean of around 20° because of anatomic reasons. Peak ratio, resistance

index, pulsatility index, systolic peak velocity, mesodiastolic peak velocity and diastolic peak velocity were measured in both eyes. Blood pressure was also obtained soon after the Doppler study was done, with the patient lying down.

Quantitative variables were described by mean \pm SD and compared by an independent sample t-test. Categorical variables were compared by the Fisher exact or chi-square test. SPSS 15.0 was used for statistical analysis.

The analysis was performed for each eye separately. None of the results were demonstrated with the mean of the measurements between the eyes.

Results

There was no statistical difference in the demographic data between groups. The age, body mass index, gestational age, hemoglobin, hematocrit, ethnicity, use of tobacco, history of preeclampsia in the family, and fetal weight had no statistical difference between cases and controls. The blood pressure was significant higher in preeclamptic patients (Table 1).

There was no significant difference between measurements obtained in the right and left eye. (Table 2)

Peak ratio and the mesodiastolic velocity peak were significantly elevated, and the resistance and pulsatility index were significant lower in preeclamptic patients. The effect size of the peak ratio was much higher than the resistance and pulsatility index. The systolic velocity peak and diastolic peak velocity were not significantly different (Table 3).

Mesodiastolic peak velocity is a measurement that varies depending on the angle correction. In practical terms, differences of mesodiastolic peak velocities between groups are more easily verified by checking the wave spectrums (Figure1).

Comment

Our results detected vasodilatation and hyperdynamic flow in the ophthalmic artery region of preeclamptic patients. Since this artery is the first branch of the internal carotid artery, it could be assumed that there is a vasodilatation of cerebral vasculature.^{6,7} These results suggest that the theory which states that the body of the mother functions in the same way as the fetus in preeclampsia could be right.⁵

Hata et al. (1992) published a comparison of ophthalmic Doppler measurements in non-pregnant and normal pregnant normotensive women showing no difference between the groups.¹¹ In 1995, the same author published results demonstrating a low resistance index in a preeclamptic population, but verified that in two cases in which the preeclampsia developed into a worse prognosis, the resistance rose again.¹² After two years, studying another sample of the population, this same author concluded that the worse the hypertension is in pregnancy, the lower the resistance index gets.¹³ Belfort et al (1999) published contradicting data, verifying that as the blood pressure rises, the resistance index rises too.¹⁴ Ayaz et al. (2002) published results similar to Hata et al. in 1995,¹⁵ although Diniz et al. (2008) published results similar to Hata et al. in 1997.¹⁰ The truth is that all the results are still very contradictory and more studies with a bigger population are needed to clarify what really happens in the central nervous system vasculature during preeclampsia.

Takata and Nakatsuda were the first authors, in 2002, to study peak ratio in ophthalmic Doppler studies.^{8,9} Takata was studying endothelial dysfunction in preeclampsia, and Nakatsuda the effect of isosorbide in preeclamptic patients. In both studies, peak ratio was not the main aim.^{8,9} The most similar work to this one published was written by Diniz et al, which studied 51 normal pregnant women and 40 preeclamptic pregnant women, subdividing the preeclamptic patients into two groups by severity, and measuring all the Doppler parameters.¹⁰ All these authors also verified vasodilatation in the ophthalmic artery territory.^{8,9,10}

In our study, the peak ratio difference was extremely significant in this small group of patients, demonstrating that it has a moderate to large effect size to detect the changes that occurred in the ophthalmic artery. The resistance and pulsatility indexes, although also significantly different between the groups, do not seem to have such a magnitude of effect. The systolic peak velocity and diastolic peak velocity were not significantly different between groups, probably because the sample was too small to verify it. The mesodiastolic peak velocity also had a large effect size to demonstrate its difference, but, because it depends on angle correction, the wave pattern should be used for analysis. Because the mesodiastolic peak velocity is so high in the preeclamptic group, it deforms the wave pattern of this cardiac cycle phase, becoming more rounded.

The angle correction protocol already published for the ophthalmic artery Doppler research is a subject for discussion. Diniz et al., 2008, have postulated that the angle should be kept below 20°, but did not offer any explanation for it.⁷ Doppler is the difference between the frequencies received and those transmitted by the machine and it is the result of: $F = 2.f_0.V.\cos \theta / c$ (f_0 = frequency transmitted; c = sound velocity in the tissues; V is the flow velocity; θ is the angle between the flow direction and the acoustic sheaf; \cos = cosine).¹⁶ Above 60°, if a minimum change in angulation occurs, the change in the cosine determines a bias in the formula results, increasing the error.¹⁶ Zwiebel et al. advocate that 60° is the limit angle for an accurate measurement, so that is why we used this angle as the limit.¹⁶ Since peak ratio is a division of two parameters that have the same unit and suffer the same influence of the angle, it does not depend on angle adjustment, working the same way as the resistance index. This is another advantage that this Doppler parameter has above the others.

None of the studies published about ophthalmic Doppler in pregnancy has included smokers in the analysis before. Tobacco is known to be a protection factor for preeclampsia¹⁷, although vascular brain analysis in a non-pregnant population demonstrated that nicotine is a powerful cerebral vasoconstrictor.^{18,19} In our study, smoking analysis was a secondary aim. Because there were not a significant number of smokers included and there was no significant difference in the number of smokers

between the groups, more research should be done to clarify the effect of tobacco on the ophthalmic artery.

Although follow up was not the aim of our study, it became to our knowledge that two cases evolved to retinal detachment during puerperium and coincidentally this were the only two cases that peak ratio was above 1.0. Ohno et al. (1999) demonstrated that preeclamptic patients with photophobia had lower resistance indexes and it could be related to retinal edema.²⁰ In 1999, Belfort et al. demonstrated a negative correlation of the resistance index and mean arterial pressure in preeclamptic patients with headache. Positive correlation was checked in preeclamptic patients without headache. This author suggests that headache would be the set point for loss of the brain vascular autoregulatory mechanism.¹⁴ All this evidence suggests that ophthalmic Doppler could be used as a marker for secondary complications of preeclampsia. None of the patients included in our analysis had headache during the Doppler measurements.

Patients using metildopa as a hypertension treatment were excluded because of the effect of this drug on the central nervous system. Nevertheless, to our knowledge, there are no studies yet published about the effect of this drug on ophthalmic Doppler studies. Nakatsuda et al (2002) verified that isosorbide tends to normalize the resistance index in the ophthalmic artery⁹ and Belfort (1994) demonstrated that nimodipine causes cerebral vasodilatation without changing cerebral perfusion pressure significantly.²¹ Some of our patients took nifedipine sporadically to control hypertensive peaks. Although there are no studies about this drug, it is also a calcium channel blocker, as well as nimodipine, but it does not have the same effect on the nervous central system. We recognize that it could be a bias in our study, but we preferred to treat our patients with this drug, because it has a short half life (around 2-3 hours). The patients received nifedipine only if the systolic pressure was above 160 mmHg and/or diastolic pressure above 100 mmHg and an adequate interval was set until the Doppler study could be done.

We concluded that vasodilatation occurs, at least in the ophthalmic artery, during preeclampsia. Peak ratio has the larger effect size of the Doppler parameters to detect this alteration and seems to be a promising test. Studies working in

screening and the morbimortality marker potential of this test should be done. It could also be used to monitor the benefit of preeclamptic treatment and the post-partum prognosis of hypertension.

References

1. Carneiro RS, Sass Nelson, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. **Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy.** Int J Gynecol Obstet 2008; 100: 211-215.
2. Wagner L. **Diagnosis and Management of Preeclampsia.** Am Fam Physician 2004;70:2317-24.
3. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. **Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia.** The Lancet 2003; 361: 1511-1517.
4. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann C, Stein NR, Magalhães JA. **Screening for Placental Insufficiency by Transvaginal Uterine Artery Doppler at 22-24 Weeks of Gestation.** Fetal Diagn Ther 2008; 24: 462-469.
5. Easterling TR, Benedetti TJ. **Preeclampsia: A hyperdynamic disease model.** Am J Obstet Gynecol 1989; 160 (6): 1447-1453.
6. Diniz AL, Moron AF, Sass N, Santos MC, Pires CR, Carneiro RS, Diniz CL. **Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclampsia.** FEMINA 2008; 36(4): 249-254.
7. Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Sass N. **Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal.** Radiol Bras 2004; 37(4): 287-290.

8. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. **Differential Blood Flow in Uterine, Ophthalmic, and Brachial Arteries of Preeclamptic Women.** *Obstet Gynecol* 2002; 100: 931-938.
9. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. **Effect of a Nitric Oxide Donor on the Ophthalmic Artery Flow Velocity Waveform in Preeclamptic Women.** *J Ultrasound Med* 2002; 21: 309-313.
10. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. **Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia.** *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100: 216-220.
11. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. **Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women.** *Lancet* 1992; 340: 182-183.
12. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. **Ophthalmic artery velocimetry in Preeclampsia.** *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 32-35.
13. Hata T, Hata K, Moritake K. **Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders.** *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 174-178.
14. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. **Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia.** *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3): 601-607.
15. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. **Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia.** *Eur J Radiol* 2003; 46: 244-249.
16. Zwiebel W, Pellerito J. *Introdução à ultra-sonografia vascular.* 5 nd ed. Saunders-Elsevier, 2005: 1, 2, 3.
17. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. **Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review.** *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 1026-1034.

18. Terborg C, Birkner T, Schack B, Witte OW. **Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics: a combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography.** J Neurol Sci 2002; 205(1): 71-75.
19. Terborg C, Bramer S, Weiller C, Röther J. **Shot-term effect of cigarette smoking on CO(2)-induced vasomotor reactivity in man: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography.** J Neurol Sci 2002; 205(1): 15-20.
20. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arie Y. **Ophthalmic artery Velocimetry in Normotensive and Preeclamptic Women with and without Photophobia.** Obstet Gynecol 1999; 94(3): 361-363
21. Belfort MA, Giannina G, Herd JA. **Transcranial and Orbital Doppler Ultrasound in Normal Pregnancy and Preeclampsia.** Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 479-500.

Table 1 - Demographic characteristics of the groups

Variable	Case	Control	p
Age (years) *	26.4 ± 4.5	28.9 ± 7.6	0.26
BMI *	28.5 ± 4.8	27.1 ± 2.7	0.31
Gestational age (days) *	232.6 ± 20.6	232.8 ± 16.6	0.99
Fetal growth percentile ***	10-50	50	
Hb (g/dl)*	11.8 ± 0.8	11.5 ± 1.0	0.40
Ht (%)*	35.8 ± 2.1	35.1 ± 3.2	0.46
Chronic disease **	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0.99
Tobacco use **	4 (25%)	1 (6.3%)	0.33
Caucasian race **	8 (50%)	9 (56.3%)	0.99
Positive family history for PE **	4 (26.7%)	1 (6.3%)	0.17
SAP (mmHg)*	148.9 ± 18.1	112.8 ± 8.8	<0.001
DAP (mmHg)*	92.9 ± 10.4	69.9 ± 9.0	<0.001
MAP (mmHg)*	111.5 ± 12.0	84.2 ± 8.2	<0.001
Fetal weight (g)*	1899.8 ± 755.4	2079 ± 391.3	0.41

BMI = body mass index; Hb= hemoglobin; Ht= hematocrit; PE= preeclampsia; SAP= systolic artery pressure; DAP= diastolic artery pressure; MAP= mean artery pressure

* Mean \pm SD

** Frequency

*** Mode

Table 2. - Difference between left and right eye in normal and preeclamptic patients

	Left mean\pmsd	Right mean\pmsd	p ($<0,05$)
Peak ratio	0.70 \pm 0.17	0.70 \pm 0.19	0.96
Systolic peak velocity	40.89 \pm 10.64	37.12 \pm 13.19	0.08
Mesodiastolic peak velocity	29.44 \pm 12.05	26.38 \pm 12.49	0.12
Diastolic peak velocity	12.59 \pm 5.31	11.61 \pm 6.08	0.36
IR	0.70 \pm 0.07	0.69 \pm 0.07	0.68
IP	1.54 \pm 0.40	1.46 \pm 0.38	0.27

IR= resistance index; IP= pulsatility index

Table 3 - Doppler index measurements

	Case*	Control*	p	Effect size
Peak ratio R	0.842 \pm 0.135	0.567 \pm 0.127	$<0.001^{**}$	2.17 (+1.19 - +2.90)**
Peak ratio L	0.827 \pm 0.151	0.581 \pm 0.097	$<0.001^{**}$	2.54 (+1.06 - +2.72)**
Systolic Peak R	36.6 \pm 15.2	37.7 \pm 11.3	0.82	-0.10 (-0.77 - +0.61)
Systolic Peak L	44.1 \pm 11.9	37.7 \pm 8.5	0.09	0.75 (-0.11- +1.31)
Mesodiastolic Peak R	31.0 \pm 14.0	21.8 \pm 9.0	$<0.001^{**}$	1.02 (+0.04 - +1.48)**
Mesodiastolic Peak L	36.8 \pm 11.9	22.1 \pm 6.5	$<0.001^{**}$	2.26 (+0.71- +2.28)**
Diastolic Peak R	12.8 \pm 6.9	10.4 \pm 5.1	0.26	0.47 (-0.31 - +1.08)
Diastolic Peak L	14.2 \pm 5.5	11.0 \pm 4.7	0.09	0.68 (-0.10- +1.32)
RI R	0.67 \pm 0.08	0.73 \pm 0.07	0.02**	-0.86 (-1.50 - -0.06)**
RI L	0.68 \pm 0.09	0.73 \pm 0.09	0.04**	-1.00 (-1.38- -0.04)**
PI R	1.25 \pm 0.29	1.68 \pm 0.44	0.009**	-0.98 (-1.87- -0.38)**
PI L	1.34 \pm 0.43	1.65 \pm 0.33	0.04**	-0.94 (-1.51- -0.07)**

R = right; L= left; RI= resistance index; PI = pulsatility index;

Effect size: 0.6-1.2: moderate

1.2-2.0: large

2.0 – 4.0: very large

* Mean +/- SD

** Statistical significant for t-test analysis

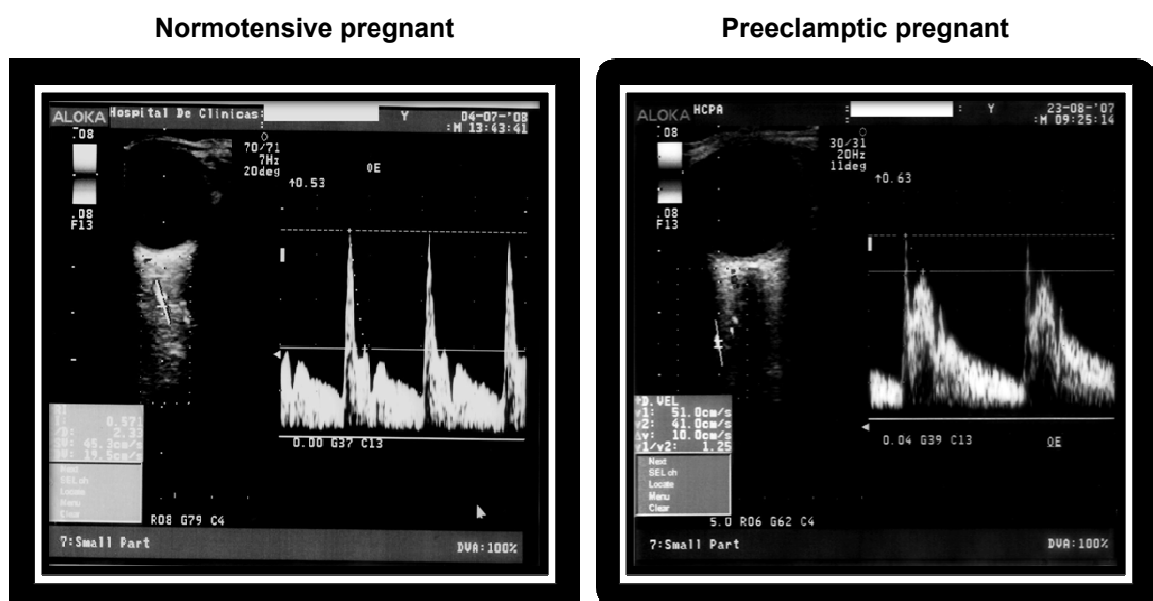


Figure 1: Wave spectrum comparison

5.2 Artigo 2

Correlations of Ophthalmic Artery Peak Ratio and Clinical Data in Preeclamptic Patients

Nina Rodrigues Stein, MD; Maria Emilia de Barba; Luis Osowsky, MD; Sérgio Martins-Costa, MD, PhD, MPH; Álvaro Porto Alegre Furtado, MD; José Geraldo Lopes-Ramos, MD, PhD, MPH

City: Porto Alegre State: Rio Grande do Sul Country: Brazil

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Department: Obstetrics and Gynecology Service and Diagnostic Imaging Service

Financial Support: FIPE

Reprint requests and correspondence to: Nina Rodrigues Stein

Rua Itaboraí, 1428, Bairro Jardim Botânico, Porto Alegre, RS. Brazil, CEP 0670-030

Email: nina_stein@terra.com.br

Phone number: 55 51 91288252

Home number: 55 51 3336 12 54

Fax number: 55 51 3336 12 54

Business number: 55 51 3583 20 01

Condensation

There was a statically significant positive correlation between the peak ratio of ophthalmic artery Doppler studies and blood pressure in a preeclamptic population.

Abstract

Objective: To correlate clinical data of normotensive pregnant and preeclamptic patients with peak ratio of the ophthalmic artery.

Methods: Data was collected from sixteen pregnant women in the third trimester for each group.

Results: Significant positive correlation was found between peak ratio with blood pressure and with uterine artery Doppler analyzing both groups. No significant correlation was obtained analyzing obstetric measurements and prognostic markers, such as 24h calciuria, lactate dehydrogenase, uric acid and proteinuria. There was no significant correlation of peak ratio with the patient's age, gestational weeks or body mass index.

Conclusion: Although peak ratio was positively correlated with blood pressure, more studies following pregnant women after labor should be done to clarify if this correlation exists because of preeclampsia or because of hypertension. Uterine artery Doppler correlation with peak ratio corroborates with the idea that it could be a test for risk stratification.

Key Words/Phrases: Preeclampsia, Pregnancy, Doppler, Ophthalmic Artery, Peak Ratio

Introduction

Preeclampsia is a critical pregnancy disease because it can cause serious damage to the fetus, such as fetal death and intrauterine growth restriction, and to the mother. Its prevalence is estimated in 5%-10% and, in Brazil, it is the main cause of maternal mortality, accounting for 29% of declared maternal deaths.¹

Ophthalmic artery Doppler analysis has been recently studied for many purposes. Since 1992, research has been done with this test in the obstetrics area, demonstrating promising results. Peak ratio (ratio of mesodiastolic peak velocity to systolic peak velocity) is a Doppler parameter not much studied in obstetrics, but

recent works have shown good results and it seems to be an excellent test for preeclamptic patients.^{2,3}

The aim of this study is to correlate clinical and obstetric data with the ophthalmic artery peak ratio in a sample of normal and preeclamptic pregnant women in the third trimester of pregnancy.

Methods

The data used to perform the analysis was obtained from a case-control study in which the main aim was to compare the peak ratio between a population of sixteen normal pregnant women and sixteen preeclamptic patients. The size of this sample was estimated to demonstrate a difference of 1.2 times the standard deviation of any variable studied, with statistical power of 90% and α error of 0.05.

Preeclampsia was defined as blood pressure higher than 140 mmHg for systolic pressure and higher than 90mmHg for diastolic pressure plus proteinuria (>+ protein in uroanalysis, or >300mg of protein in a 24h sample or proteinuria creatininuria ratio ≥ 0.5). No distinction between preeclampsia severity was made. Prognostic markers, such as 24h calciuria, lactate dehydrogenase (LDH) and uric acid, were obtained from the chart. Case patients had to collect a new 24 hour urine sample for proteinuria analysis.

The control group was defined as any normal pregnant woman in the third trimester that had her prenatal counseling at the same hospital.

All the patients filled out a demographic data form and had hemogram and eye examinations (fundoscopy) performed before the Doppler study. Control patients had to have at least one recent negative uroanalysis test for proteinuria or a negative proteinuria creatininuria ratio urine sample.

Eye ultrasound was performed in the dorsal decubit, after ten minutes of resting. Doppler parameters were adjusted for each patient to get the best wave spectrum, and the acoustic window was set just after the intersection of the

ophthalmic artery and the nerve, on the medial side. The angle correction was maintained between 0° - 60° , with a mean of around 20° because of anatomic reasons. Peak ratio, resistance index, pulsatility index, systolic peak velocity, mesodiastolic peak velocity and diastolic peak velocity were measured in both eyes.

Fetal biometry and Doppler measurements from the uterine, umbilical and medial cerebral arteries were obtained using a 3.5 mHz transducer with the same careful technique was applied to obtain the wave spectrums. Blood pressure was also measured after all Doppler studies was done, with the patient lying down.

Pearson's correlation test was performed with all these variables. SPSS 15.0 was used for statistical analysis.

The analysis was performed for each eye separately. None of the results were demonstrated with the mean of the measurements between the eyes.

This project was approved by the Ethics Committee from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All the patients that participated signed an informed consent.

Results

Significant positive correlation was found between peak ratio and blood pressure measurements (table1) only when the groups were analyzed together.

Uterine artery Doppler was significantly positive correlated with peak ratio (table 3). Graphic one shows the positive correlation between the right uterine artery Doppler and the peak ratio in the right eye ($r=0.53 - p<0.01$) and graphic two shows the positive correlation between the left uterine artery Doppler and the peak ratio in the right eye ($r=0.61 - p<0.01$).

There was no significant correlation of peak ratio with the patient's age, gestational weeks or body mass index, and prognostic markers for preeclampsia (table 2).

No significant correlation was obtained analyzing fetal biometry and umbilical artery and medial cerebral artery Doppler measurements (table3) in any of the groups.

The two patients who had PR above 1.0 had retinal detachment.

Comments

An elevated peak ratio represents vasodilatation and hyperflow in the ophthalmic artery territory. Correlating peak ratio with other observations is a way to try to find out why this happens.

We observed a moderate positive correlation of PR and blood pressure. Age and body mass index could be a bias in the interpretation of this result, but no correlation was found between these and PR. Belfort et al. (1999), published a statistically significant positive correlation of resistance index and blood pressure in a preeclamptic population without headache.⁷ These results contradict ours, representing exactly the opposite.

Mackenzie et al. (1995), determined a normative data of ophthalmic Doppler studies in a population of 126 normotensive pregnant women between 20-40 weeks of gestation. They also correlate their findings of intraocular pressure and mean arterial pressure with Doppler indices. No significant correlation between mean arterial pressure and Doppler indices was found in their normotensive sample of pregnant women, corroborating with our results in the control group. Their results also demonstrated significant negative correlation of advancing gestational age with resistance index (RI) and systolic to diastolic ratio (S/D), but not with PI. A weak negative correlation between intraocular pressure and ophthalmic Doppler indices

(RI, PI and S/D) was found.⁵ Our results did not show any correlation of peak ratio and gestational age. Nevertheless, we studied a population with restricted gestational age, from 30-40 weeks, which could be a limitation in the comparison with Mackenzie's data. There was no data recorded from intraocular patients in our sample to pursue this kind of correlation as Mackenzie et al. performed.

In 1998, Hata et al. published an article comparing the ophthalmic artery pulsatility index (PI) and mean velocity between normotensive pregnant women with (13 cases) and without (16 cases) an intrauterine growth restriction. They demonstrated that PI was statistically significantly lower and mean velocity significantly higher in the intrauterine growth restriction group.⁴ Differently from Hata et al. (1998), we did not find any correlation between peak ratio and fetal biometry. We also did not find any correlation between peak ratio and Doppler obstetric measurements except for the left uterine artery in the control group, which there was a significant positive correlation. We think that there is no pathophysiological explanation for this finding and it is an occasional finding, probably due to alpha error.

Ohno et al. (1999), published a significantly negative correlation of PI with gestational age, but not for mean velocity, studying a preeclamptic population with and without photophobia of 31 patients and 118 normotensive pregnant women from 20-41 weeks of gestation.⁶ In their work, they also describe that the resistance reduction and hyperflow in the ophthalmic artery territory could be related to the photophobia and retinal edema. This last observation corroborates with the two patients in the sample who had retinal detachment. The high peak ratio in these patients could be related in some way with retinal edema, and it suggests that, although PR seems to be a poor marker for fetal complications, it could be studied and used to predict maternal complications.

Nakatsuda et al. (2002), described a significantly negative correlation of PI and gestational age in the normotensive group of pregnant patients.

In 2002, Takata et al. published a significantly positive correlation of blood pressure and PR. To our knowledge, Takata's study was the first to use peak ratio for correlation analysis.⁸ They also did not verify any significant correlation between

intrauterine growth restriction and Doppler index, different from Hata et al. (1998) and corroborating with our results.⁸

Another study, published by Diniz et al. (2005), evaluating a population of 51 normotensive pregnant women between 20-38 weeks of gestation, did not find the correlation of Doppler indices with gestational age or fetal biometry as previously described by Mackenzie et al. and Ohno et al.. Their study included PR in its analysis. We found no significant correlation of peak ratio (PR) and gestational age or fetal biometry, corroborating also with Diniz et al. (2005).¹

No correlation was observed between PR and proteinuria, 24h calciuria, uric acid and LDH. This is the first study published to describe this kind of correlation. It could represent that PR is not a good marker for the fetal prognosis.

All this heterogeneous literature could be due to the size of the samples in each study being too different from each other. Obviously, a study with a greater amount of patients should be done to confirm the correlations found in this small study.

The finding of a significantly positive correlation of blood pressure and PR could be an explanation why this Doppler parameter is high in preeclamptic patients. In order to verify if this finding happens directly because of preeclampsia or only because of high blood pressure, a study with puerperal preeclamptic patients should be done. If the patient maintains high blood pressure and the PR becomes normal, it is probably the result of preeclampsia, itself.

Uterine artery Doppler correlation with peak ratio corroborates with the idea that it could be a test for risk stratification. This is the first time that this kind of correlation was shown. Studies with a pregnant population during the placental implantation phase (around second trimester) could be useful to determine if peak ratio is a good screening test for preeclampsia.

Determining the cause of PR elevation in preeclampsia could provide substrata to develop new forms for following hypertension treatment, preeclampsia complication, and the puerperal follow up of these patients.

The most important thing is that almost all the studies in which the correlation tests were performed, including this one, had a small sample. To be sure about these results and the real practicable applicability of it, studies with a large population size should be performed.

References

1. Diniz ALD, Moron AF, Santos MF, Sass Nelson, Pirez CR. **Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais.** Bras Ginecol Obstet 2005; 27(4):168-173.
2. Diniz AL, Moron AF, Sass N, Santos MC, Pires CR, Carneiro RS, Diniz CL. **Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclampsia.** FEMINA 2008;36(4): 249-254.
3. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. **Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia.** Int J Gynecol Obstet 2008; 100: 216-220.
4. Hata T, Miyazaki K. **Maternal Ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age infants.** Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11(5): 328-331.
5. Mackenzie F, Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. **Doppler Sonographic Studies on Ophthalmic and Central Retinal Arteries in the Gravid Woman.** J Ultrasound Med 1995; 14: 643-647.
6. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. **Ophthalmic artery Velocimetry in Normotensive and Preeclamptic Women with and without Photophobia.** Obstet Gynecol 1999; 94(3): 361-363.

7. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. **Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia.** Am J Obstet Gynecol 1999; 180(3): 601-607.
8. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. **Differential Blood Flow in Uterine, Ophthalmic, and Brachial Arteries of Preeclamptic Women.** Obstet Gynecol 2002; 100: 931-938.
9. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. **Effect of a Nitric Oxide Donor on the Ophthalmic Artery Flow Velocity Waveform in Preeclamptic Women.** J Ultrasound Med 2002; 21: 309-313.

Table 1 - Correlation of Blood Pressure and Peak Ratio

	r Pearson (both groups)		r Pearson (PE)		r Pearson (control group)	
	RE	LE	RE	LE	RE	LE
SBP	0.67*	0.69*	0.30	0.33	0.03	0.19
DBP	0.60*	0.62*	0.19	0.27	-0.03	0.01
MAP	0.65*	0.67*	0.26	0.32	-0.01	0.07

* p<0.01

Systolic blood pressure - SBP

Diastolic blood pressure - DBP

Mean arterial pressure – MAP

Right eye – RE

Left eye - LE

Table 2 - No significant correlations to peak ratio ($p < 0.05$).

	r Pearson	
	Right eye	Left eye
Proteinuria[‡]	0.24	0.24
24 h Calciuria[‡]	0.17	0.09
LDH[‡]	0.25	0.17
Uric acid[‡]	-0.25	0.04
Body mass index	0.10	0.14
Age	0.16	0.11
Weeks	0.13	0.21

‡ Analysis only for cases of preeclampsia

Table 3 - Non significant correlations of fetal obstetric Doppler measurements to Peak Ratio ($p < 0.05$)

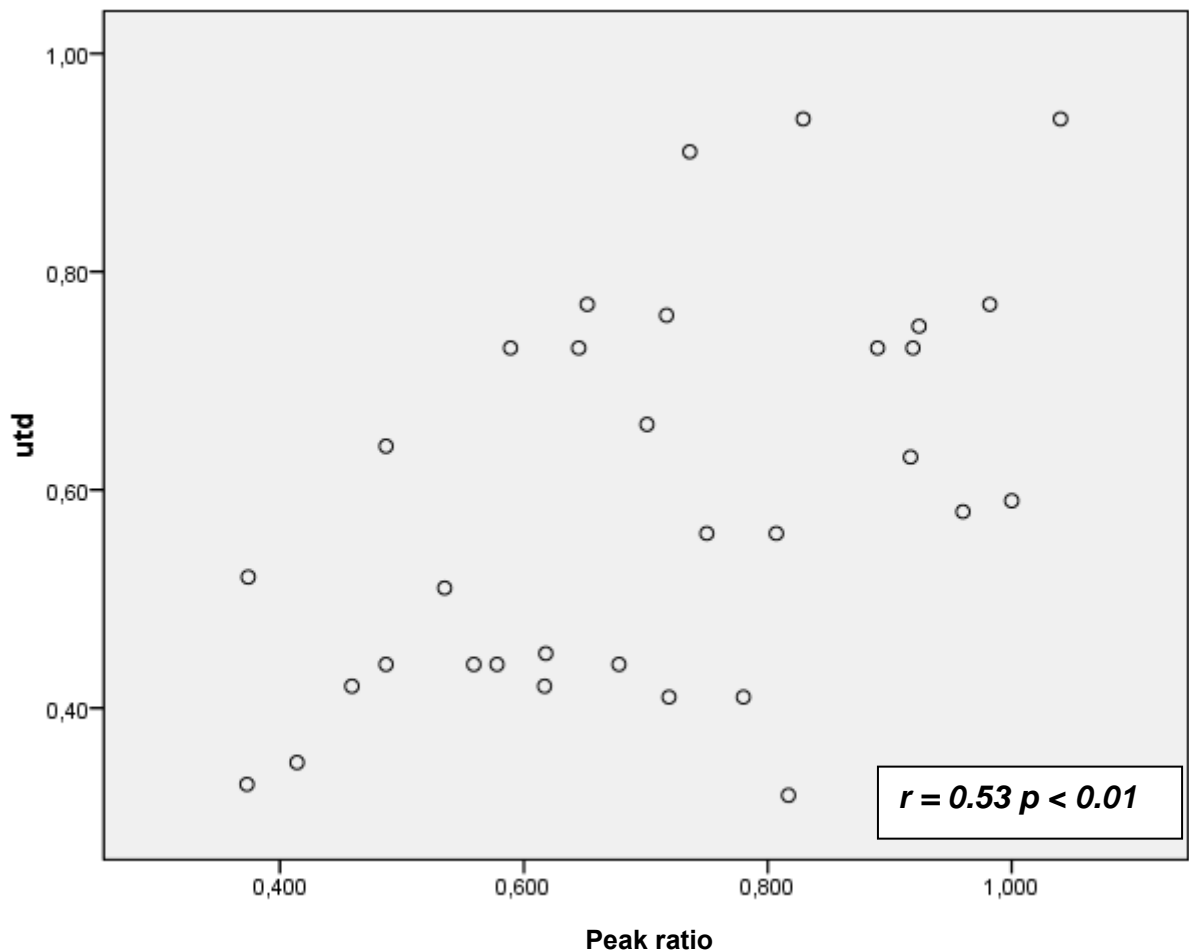
	r Pearson		r Pearson		r Pearson	
	(both groups)		(PE)		(control group)	
	RE	LE	RE	LE	RE	LE
RUA	0.53**	0.38*	0.24	-0.07	0.32	0.29
LUA	0.61**	0.51	0.20	-0.01	0.51*	0.57*
UmA	0.17	0.02	0.11	-0.22	-0.39	-0.43
MCA	-0.15	0.06	0.05	0.48	-0.08	-0.18
BPD	-0.11	0.01	0.05	0.32	0.19	0.10

HC	-0.12	0.01	0.01	0.32	0.02	-0.12
AC	-0.05	0.11	0.08	0.46	0.30	0.10
FL	-0.03	0.05	0.04	0.33	0.26	-0.01

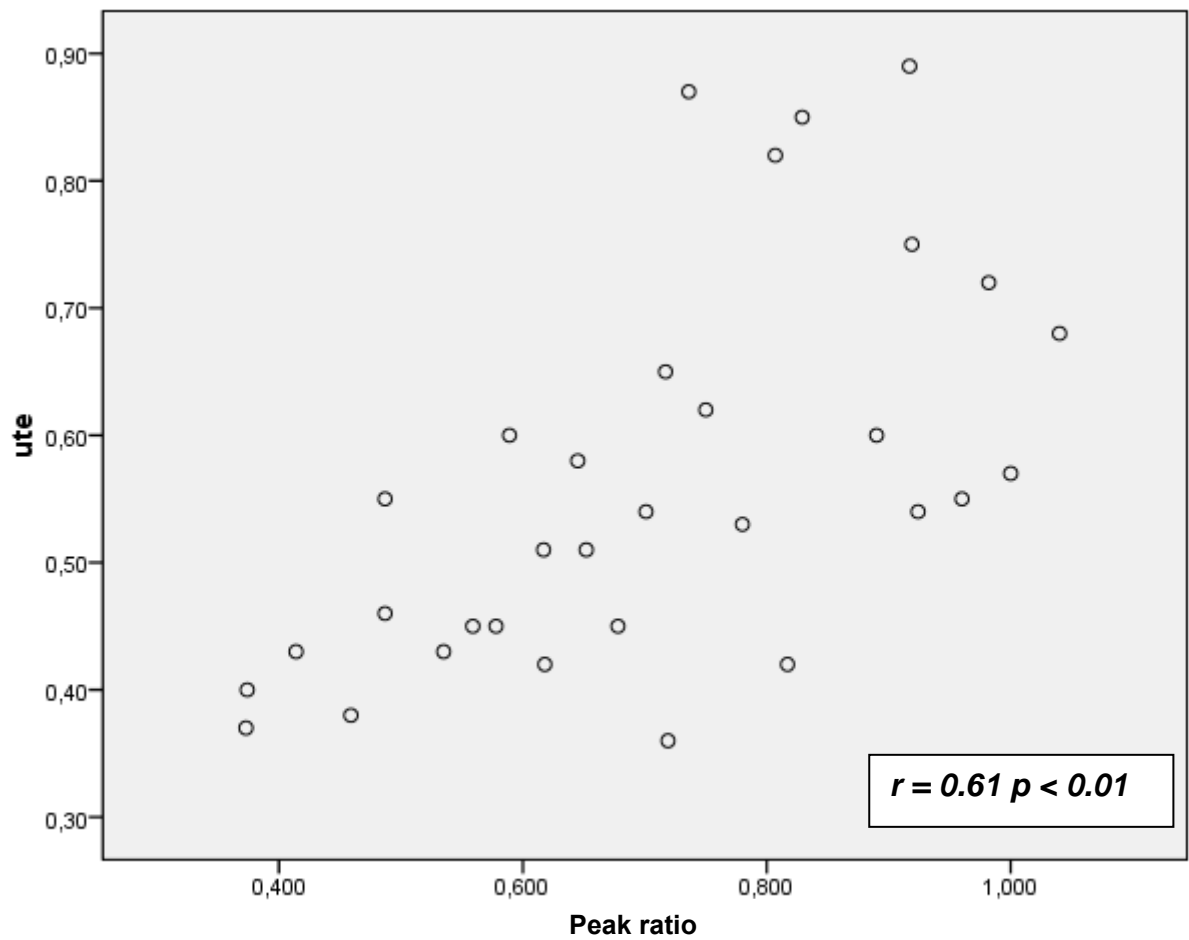
RE – right eye; LE- Left eye; RUA - Right Uterine Artery; LUA – Left Uterine Artery; UmA – Umbilical Artery; MCA – Medial Cerebral Artery; BPD – Biparietal diameter; HC – head circumference; AC – abdominal circumference; FL – femur length

** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

Graphic 1 - Correlation between the right uterine artery Doppler and peak ratio of the right eye.



Graphic 2 - Correlation between the left uterine artery Doppler and peak ratio of the right eye.



5.3 Artigo 3

Estimated ROC Curve of Ophthalmic Artery Doppler in a Preeclamptic Population

Nina Rodrigues Stein, MD; Maria Emilia de Barba; Luis Osowsky, MD; Sérgio Martins-Costa, MD, PhD, MPH; Alvaro Porto Alegre Furtado, MD; José Geraldo Lopes-Ramos, MD, PhD, MPH

City: Porto Alegre State: Rio Grande do Sul Country: Brazil

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Department: Obstetrics and Gynecology Service and Diagnostic Imaging Service

Financial Support: FIPE

Reprint requests and correspondence to: Nina Rodrigues Stein

Rua Itaboraí, 1428, Bairro Jardim Botânico, Porto Alegre, RS. Brazil, CEP 0670-030

Email: nina_stein@terra.com.br

Phone number: 55 51 91288252

Home number: 55 51 3336 12 54

Fax number: 55 51 3336 12 54

Business number: 55 51 3583 20 01

Condensation

We estimated the ROC curve for peak ratio in ophthalmic artery Doppler studies based on a small sample of preeclamptic patients.

Abstract

Objective: To describe the estimated ROC curve of peak ratio of ophthalmic Doppler studies in a small preeclamptic population.

Methods: a case-control study with 16 patients assigned to each group. An ophthalmic Doppler examination was performed and ROC curve, sensibility and specificity were extrapolated from this data.

Results: Peak ratio had a normal distribution in this small sample. It had the best effect size of the Doppler measurements and its ROC curve had an area of 0.93 (CI 95% 0.84 – 1.01). The best cut off was 0.72 with a sensibility of 81% and specificity of 93%.

Conclusion: this extrapolation suggests that peak ratio seems to be a promising test for preeclamptic follow up. A study with a bigger population should be done to better characterize this test. More research should also be done to analyze this Doppler measurement as a screening test and morbimortality marker.

Key Words/Phrases: Preeclampsia, Pregnancy, Doppler, Ophthalmic Artery, Peak Ratio

Introduction

One of the most important causes of maternal death is preeclampsia. Because of its high prevalence, researchers have been trying to develop tests for early detection and methods to follow these patients and better understand what happens in the maternal body.¹

The uterine artery Doppler is one example of this kind of test. Because it is a non-invasive test and it directly studies the placental circulation, it was logical that modifications of flow in these arteries could be related to preeclampsia, since anatomopathologic studies associated this pathology with an error in the placental invasion in the uterine wall. The results attempting to correlate amended uterine artery Doppler with early detection of preeclampsia at twenty weeks of pregnancy

found that patients with a high resistance index and/or protodiastolic notch in one of the arteries had a higher risk of developing preeclampsia, but its specificity was not good, although the negative predictive value was high.²

Biochemical and serological markers, for example, asymmetric dimethylarginine plasma concentrations (an endothelial dysfunction marker), have also been studied to be applied in the practical management of preeclampsia, but for reasons of expense it has not yet been used, although it has had good results.³

Ophthalmic Doppler studies in preeclampsia are based on another theory. Symptoms in the central nervous system are common in preeclampsia and one of the main complications of preeclampsia is convulsive seizures (eclampsia). Since this artery is the first branch of the main vessel of the central nervous system (the carotid internal artery) it could reflect the behavior of maternal cerebral circulation during preeclampsia.¹

The aim of this study was to estimate the ROC curve of data collected from another study that was comparing peak ratio of ophthalmic Doppler studies in samples of normotensive and preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy.

Methods

The data used for performing the analysis was obtained from a case-control study in which the main aim was to compare the peak ratio between a population of sixteen normal pregnant women and sixteen preeclamptic patients. The size of this sample was estimated to demonstrate a difference of 1.2 times the standard deviation of any variable studied, with statistical power of 90% and α error of 0.05.

Bioethical approval was obtained from the Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All the patients that participated signed an informed consent.

Preeclampsia was defined as blood pressure higher than 140 mmHg for systolic pressure and higher than 90mmHg for diastolic pressure plus proteinuria (>+ protein in uroanalysis, or >300mg of protein in a 24h sample or proteinuria creatininuria ratio ≥ 0.5). The control group was defined as any normal pregnant woman in the third trimester that had her prenatal counseling at the same hospital.

Exclusion criteria were eye disease (blindness, glaucoma or retinal problems), chronic disease, previous hypertension, diabetes or vasculopathy, and those treating high blood pressure with metildopa or using magnesium sulfate.

Ophthalmic artery Doppler was performed in dorsal decubit, after ten minutes of resting in both eyes, and systolic peak velocity, mesodiastolic peak velocity, diastolic peak velocity, resistance index, pulsatility index and peak ratio (ratio of mesodiastolic peak velocity to systolic peak velocity) was measured. Doppler parameters were set to obtain the best wave spectrum, and the measurements were always performed in the medial side of the intersection of ophthalmic artery and ophthalmic nerve. The ROC curve was calculated by SPSS 15.0 and the best cut off was chosen based on the result of the highest number from sensibility versus specificity.

Results

The peak ratio ROC curve area was 0.93 (IC 95% 0.84-1.01) (table 1 and figure 1). The best cut off calculated was 0.72, which showed a sensibility of 81% and specificity of 93% (table 2).

The ROC curve was calculated for the other Doppler measurements (systolic, mesodiastolic and diastolic peak velocities, resistance index and pulsatility index), but none of them had such a good result as the peak ratio (table 1).

The cut off calculated for the other Doppler measurements did not show such a good relation between sensibility and specificity as the peak ratio (table 2).

Comments

Peak ratio is a mathematic ratio of mesodiastolic peak velocity and systolic peak velocity. Since both of these Doppler measurements have the same unit and both are submitted to the same angle correction, the final result of this ratio does not depend on the angle correction. Another benefit of this test is the anatomic position of the ophthalmic artery. This vessel is easy to identify since it is the biggest vessel inside the orbit. Because of this characteristic, the author's opinion is that this test is easy to perform, even more than uterine artery Doppler studies, making it a practical test for routine use.

To our knowledge, this is the first study to estimate the peak ratio ROC curve, cut off and its sensibility and specificity. Although it was performed in a small population, the area of the ROC curve of 0.93 and the confidence interval 95% of 0.84-1.01 represents a good to excellent performance of the test, justifying efforts for larger studies. Comparing the peak ratio ROC curve to the other Doppler measurements, it is clear that peak ratio had a better performance. We could say that in future studies, peak ratio might be the only variable analyzed, making it much easier and practical to collect the data, and requiring much less experience from the observer who performs the Doppler examination because it does not require an accurate angle correction.

Mackenzie et al. (1995) and Carneiro et al. (2008) established parameters for ophthalmic artery Doppler studies in a normal population of pregnant women, but only Carneiro et al. included peak ratio in its analysis.^{4,5}

Diniz et al. (2008), Nakatsuda et al. (2002) and Takata et al. (2002) were the only authors who have compared peak ratio between normotensive pregnant and preeclamptic patients. Their studies demonstrated promising results, observing that peak ratio is always elevated in the preeclamptic group, which represents vasodilatation and hyperflow in the ophthalmic territory.^{6,7,8}

The fact that vasodilatation occurs in the ophthalmic artery could be extrapolated to vasodilatation in the central nervous system, since this artery is the first branch of the carotid internal artery.

The truth is that no one knows why this happens in the ophthalmic territory of preeclamptic patients. It could be because of the direct effect of preeclampsia or it could be due to the high blood pressure observed in this group of patients.⁸

Understanding the mechanism of peak ratio elevation could be the key to using it as another tool for following preeclamptic patients. The doubt is: how could this test be helpful? Is it as a prognostic marker for pregnancy and puerperal complications, as a test to check if the blood pressure treatment is working, or as a screening test for early detection? Only studies with a bigger sample and different delineation could answer this question. The results presented here represents a hope that peak ratio could be used for at least one of these purposes.

References

1. Diniz AL, Moron AF, Sass N, Santos MC, Pires CR, Carneiro RS, Diniz CL. **Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclampsia.** FEMINA 2008;36(4): 249-254.
2. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann C, Stein NR, Magalhães JA. **Screening for Placental Insufficiency by Transvaginal Uterine Artery Doppler at 22-24 Weeks of Gestation.** Fetal Diagn Ther 2008;24: 462-469.
3. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. **Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia.** The Lancet 2003; 361: 1511-1517.

4. Mackenzie F, Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. **Doppler Sonographic Studies on Ophthalmic and Central Retinal Arteries in the Gravid Woman.** J Ultrasound Med 1995; 14: 643-647.
5. Carneiro RS, Sass Nelson, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. **Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy.** Int J Gynecol Obstet 2008; 100: 211-215.
6. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. **Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia.** Int J Gynecol Obstet 2008; 100: 216-220.
7. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. **Effect of a Nitric Oxide Donor on the Ophthalmic Artery Flow Velocity Waveform in Preeclamptic Women.** J Ultrasound Med 2002; 21: 309-313.
8. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. **Differential Blood Flow in Uterine, Ophthalmic, and Brachial Arteries of Preeclamptic Women.** Obstet Gynecol 2002; 100: 931-938.

Table 1- ROC curve areas for each Doppler measurement

	Area	CI 95%	Academic Point System
Peak ratio	0.93	0.84 – 1.01	good to excellent
Systolic peak velocity	0.67	0.48 – 0.86	poor to good
Mesodiastolic peak velocity	0.88	0.75 – 1.01	good to excellent
Diastolic peak velocity	0.71	0.53 – 0.89	poor to good
Resistance Index	0.28	0.09 – 0.48	poor
Pulsatility Index	0.28	0.06 – 0.51	poor

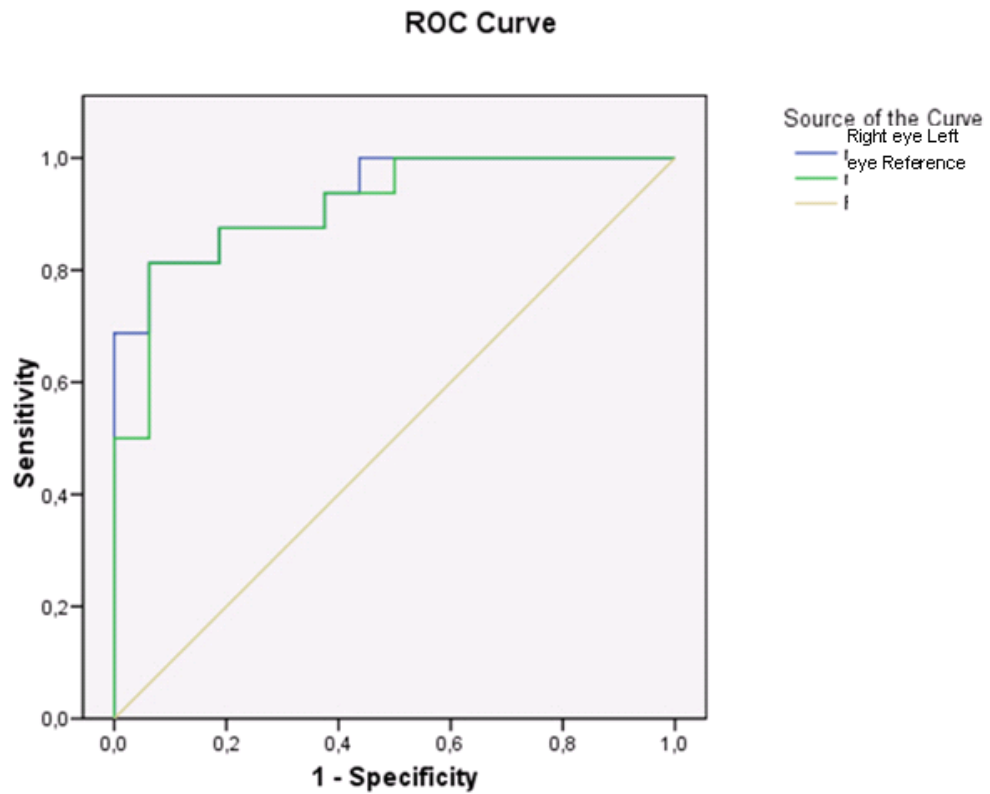


Figure 1 - Peak Ratio ROC Curve

Table 2 - Cut Off, Sensibility and Specificity for Ophthalmic Artery Doppler measurements

	Cut off	Sensibility (%)	Specificity (%)
Peak ratio	0.72	81	93
Systolic peak velocity	38.75 cm/s	75	56
Mesodiastolic peak velocity	29.0 cm/s	87	87
Diastolic peak velocity	9.9 cm/s	81	62
Resistance Index	0.74	90	63
Pulsatility Index	1.56	81	63

6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A análise dos dados deste estudo nega a hipótese nula previamente formulada. A comparação da razão dos picos de velocidade mesodiastólica e sistólica entre os grupos de gestantes normais e com pré-eclampsia demonstrou que essa variável encontra-se significativamente maior no grupo da pré-eclampsia.

Além da razão dos picos, o índice de resistência, índice de pulsatilidade e pico de velocidade mesodiastólica também se mostraram significativamente diferente entre os grupos. As pacientes com pré-eclampsia apresentam índice de resistência e pulsatilidade menores e picos de velocidade mesodiastólica maiores que pacientes normais.

A idealização de uma linha de pesquisa no HCPA está sendo construída para ampliar o conhecimento deste novo método de exame, especialmente após a obtenção de resultados positivos nessa população estudada.

A necessidade de aumentar os conhecimentos na área da fisiopatologia da pré-eclampsia urge e a artéria oftálmica, por ser o primeiro ramo do principal vaso que nutre o sistema nervoso central, a artéria carótida interna, parece ser uma excelente porta para expandir esse conhecimento.

Estudo com um número maior de pacientes, capaz de determinar um ponto de corte ideal para a razão dos picos de velocidade mesodiastólica e sistólica seria o primeiro passo para, posteriormente, poder-se avaliar a possibilidade de o teste tornar-se um teste de rastreamento ou mesmo de estratificação de risco para complicações da pré-eclampsia peri e pós-parto.

ANEXOS

Anexo 1 - Tabelas anexadas do artigo de Belfort, 2001⁽³¹⁾.

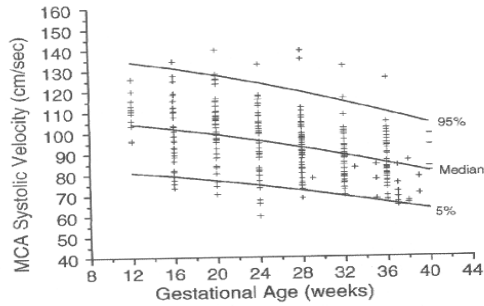


Fig. 1. This figure shows the change in MCA systolic velocity (cm/sec) during normal gestation. The lines depict the 5th and 95th percentiles, as well as the median, of the normative data. Individual datapoints from each of the patients at each visit are depicted by the + symbols.

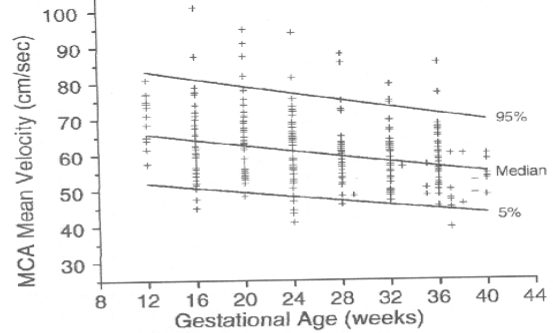


Fig. 2. This figure shows the change in MCA mean velocity (cm/sec) during normal gestation. The lines depict the 5th and 95th percentiles, as well as the median, of the normative data. Individual datapoints from each of the patients at each visit are depicted by the + symbols.

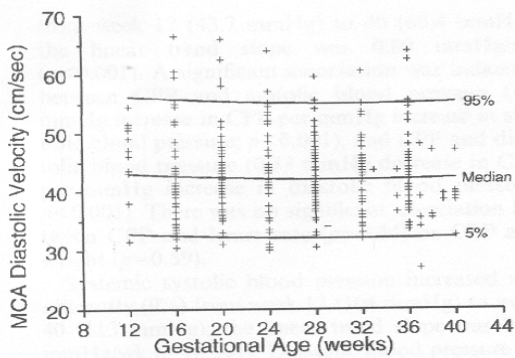


Fig. 3. This figure shows the change in MCA diastolic velocity (cm/sec) during normal gestation. The lines depict the 5th and 95th percentiles, as well as the median, of the normative data. Individual datapoints from each of the patients at each visit are depicted by the + symbols.

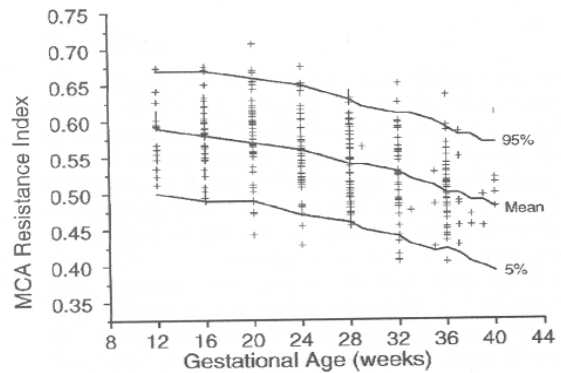


Fig. 4. This figure shows the change in MCA resistance index (RI) during normal gestation. The lines depict the 5th and 95th percentiles, as well as the mean, of the normative data. Individual datapoints from each of the patients at each visit are depicted by the + symbols.

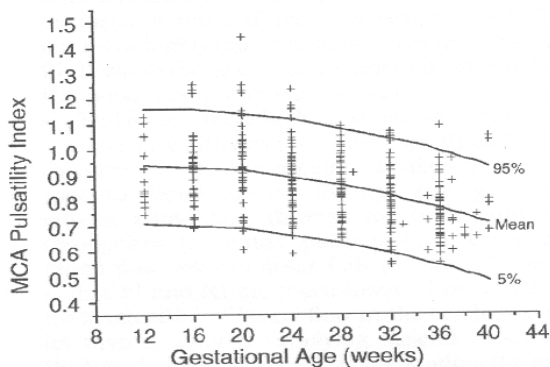


Fig. 5. This figure shows the change in MCA pulsatility index (PI) during normal gestation. The lines depict the 5th and 95th percentiles, as well as the mean, of the normative data. Individual datapoints from each of the patients at each visit are depicted by the + symbols.

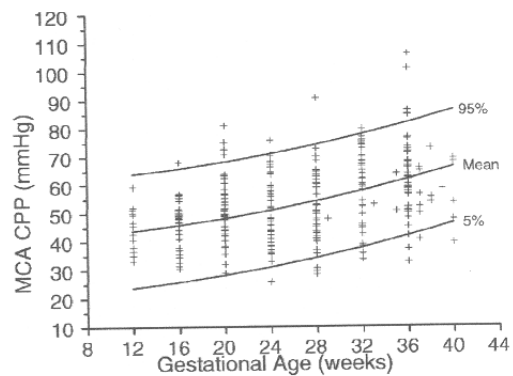


Fig. 6. This figure shows the change in MCA cerebral perfusion pressure (mmHg) during normal gestation. The lines depict the 5th and 95th percentiles, as well as the mean, of the normative data. Individual datapoints from each of the patients at each visit are depicted by the + symbols.

Anexo 2 - Questionário de entrevista das pacientes em estudo

Questionário (nº prontuário: _____)

Nome: _____ Idade: _____

Raça: ()caucasiano ()afro-brasileiro ()índio ()asiático ()pardo

Telefone contato: _____

História familiar de pré-eclampsia: ()sim () não

Peso: ___Kg Alt: ___ m IMC: ___ Paridade: ___ 1º filho casamento? : 1) sim 2) não

Doenças Crônicas: 1)sim 2)não Qual? _____

Tabagista? : 1) sim 2) não

Uso de medicações: 1)sim 2)não Qual? _____

Proteinúria: _____ Creatininúria: _____ Eclampsia iminente: 1) sim 2) não

1) Cefaléia 2) déficit visual/escotomas 3) edema pulmonar 4) dor epigástrica

PA ___/___ Ht ___ Hb ___ Plaquetas _____

Ecografia obstétrica: DBP: ___ CC: ___ CA: ___ CF: ___ IG: ___ sem ___d

Percentil crescimento: ___ IR UTd: ___ IR Ute: ___ Umb: ___ ACM: _____

	Direita	Esquerda
Velocidade sistólica AO		
Velocidade mesodiastólica AO		
Velocidade diastólica AO		
IR AO		
IP AO		
RP		

Exames de gravidade das pré-eclampticas:

Ac. Úrico _____ Albumina _____ TGO _____ TGP _____

TP _____ LDH _____

DN: ___/___/___ Peso ao nascimento: _____g IG/CAPURRO: _____

Pressão arterial materna no parto: _____

Pressão arterial materna na alta hospitalar: _____

Tempo de internação: _____

Intercorrências maternas no parto: _____

Uso de MgSo4: _____

Anexo 3 - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

Estudo Doppler das artérias oftálmicas em pacientes com pré-eclampsia.

A pré-eclampsia é uma doença que ocorre somente na gestação e apresenta chances de complicação tanto maternas como fetais. Ela é definida como o surgimento de hipertensão arterial após a vigésima semana de gestação e proteína na urina. Não se sabe muito do porquê de a pré-eclampsia ocorrer e como podemos preveni-la. Por essa razão estudos devem ser realizados para que o mecanismo da doença fique esclarecido e, assim, formas de tratamento melhores que as atuais e formas de prevenção possam ser criadas. Isso evitará que bebês nasçam desnutridos e que mães sofram devido a complicações da pré-eclampsia.

O trabalho de pesquisa que está sendo proposto é a realização de uma ecografia dos vasos do olho da mãe. Serão necessários também o preenchimento de um questionário com dados obstétricos, a coleta de sangue para verificar anemia, a realização de uma ecografia obstétrica para avaliar o crescimento do bebê, a coleta de urina para avaliar a presença de proteína e um exame de fundo de olho. Nenhum dos exames propostos apresenta risco para a mãe, feto ou gestação.

Em qualquer momento do estudo a paciente poderá desistir de sua participação.

Todas as pacientes que participarem serão acompanhadas até o momento da alta hospitalar após o parto.

Eu, _____, entendi os objetivos e o modo como será realizada a pesquisa e aceito participar do presente estudo.

Pesquisador responsável: José Geraldo Lopes Ramos

Telefone para contato: (051) 9128-8252 (Dra. Nina Stein)

Anexo 4 - Segurança Biológica

Os principais efeitos relatados até hoje sobre o ultrassom nos tecidos vivos são aquecimento e cavitação. Em seres humanos, o ultrassom em frequências outras que não a de diagnóstico é usado para tratamento fisioterápico utilizando-se o seu efeito de aquecimento. Até o presente momento, não foi descrito efeito de cavitação na utilização do ultrassom em humanos.

Embora tais efeitos não tenham sido demonstrados sob condições diagnósticas, qualquer risco potencial dessas ocorrências pode ser minimizado pela limitação do tempo de exame e pela diminuição da intensidade de insonação do feixe sonoro. O parâmetro mais utilizado para controlar tais efeitos é o SPTA (*spatial peak temporal average*).¹

A FIGO (Federation International Gynecology and Obstetrics) determinou que no primeiro trimestre da gestação, período de maior risco de teratogênese, o STPA de qualquer exame de ultrassom não deveria ultrapassar 100 mW/cm².¹

Os estudos de Doppler transcraniano publicados relatam que o STPA desses exames fica em torno de 1,28 W/cm².²

Os exames idealizados neste trabalho serão realizados em pacientes no terceiro trimestre de gestação, período de menor risco teratogênico, e o ultrassom será aplicado para estudar a circulação cerebral materna, e não fetal.

1. Pastore & Cerri. **Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia**. Livraria e editora REVINTER. 2003. Capítulo 34. Dopplervelocimetria em Obstetrícia. Pg. 483-515.

2. Williams K, MacLean C. **Transcranial Assessment of Maternal Cerebral Blood Flow Velocity in Normal vs. Hypertensive States: Variations with Maternal Posture**. J Reprod Med 1994; 39: 685-688.