

Márcia Aires Rodrigues de Freitas

**Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Gestantes
Portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico Sem Atividade
de Doença Renal**

Uberlândia-MG
2009

Márcia Aires Rodrigues de Freitas

**Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Gestantes
Portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico Sem Atividade
de Doença Renal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof^a.Dr^a. Angélica Lemos Debs Diniz.

Co-orientadores: Prof^a.Dr^a. Maria Célia dos Santos e Prof. Dr. Ben Hur Braga Taliberti.

Uberlândia-MG
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F866d Freitas, Márcia Aires Rodrigues de, 1976-

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico sem atividade de doença renal / Márcia Aires Rodrigues de Freitas. - 2009.

76 f. : il.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.

Co-orientadores: Maria Célia dos Santos e Bem-Hur Braga Taliberti.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

Ultra-som em obstétrica - Teses. 2. Lúpus eritematoso sistêmico - Teses. I. Diniz, Angélica Lemos Debs, 1966 - II. Santos, Maria Célia dos. III. Taliberti, Ben-Hur Braga. IV. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. V. Título

CDU: 618.2-073.43

Elaborado pelo Sistema de Bibliotecas da UFU / Setor de Catalogação e Classificação

Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Uberlândia

Departamento de Obstetrícia

Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia: Profº Drº Miguel Hernandes
Neto

Chefe do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Profº Drº Carlos
Henrique Martins da Silva

Uberlândia
2009

Márcia Aires Rodrigues de Freitas

Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Gestantes
Portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico Sem Atividade de
Doença Renal

Presidente da Banca: Profª Drª Angélica Lemos Debs Diniz

Banca Examinadora:

Profº. Drº. Claudio Rodrigues Pires- UNIFESP/ São Paulo

Profº. Drº. Miguel Hernandes Neto- FAMED/Uberlândia

Profº. Drº. Luiz Carlos Marques de Oliveira- FAMED/Uberlândia

Dedicatória

Durante a minha formação acadêmica, aprendi que o médico tem a função de curar, mas quando esta não é possível, deverá minimizar a dor do paciente. Mas dessa vez, a relação se inverteu. É para você Josiane de Fátima Batista e Silva que dedico este trabalho como agradecimento a toda a possibilidade de aprendizado que me proporcionou.

Agradecimentos

À Profª Drª Angélica Lemos Debs Diniz, Professora da Pós-graduação de Ciências da Saúde, minha orientadora, a quem carinhosamente sempre me refiro como a responsável por minhas boas escolhas. Minha gratidão por ensinar o pensar científico, a capacidade de síntese e o compromisso com a publicação dos resultados tão necessários a um bom pesquisador. Obrigada pelo contínuo incentivo à execução deste trabalho e por me permitir mais uma conquista.

À Profª Drª Maria Célia Santos, Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, minha co-orientadora, sou grata por ter me conduzido nos conhecimentos de Obstetrícia e pelo incentivo diário ao aprimoramento técnico-científico da Equipe de Gestação de Alto Risco. O seu auxílio na elaboração do texto, ensinando a dispor as idéias de forma lógica e empregando com elegância os recursos da gramática, foi essencial na produção do mesmo.

Ao Profº Drº Ben Hur Braga Taliberti, Professor Titular do Departamento de Clínica Médica, obrigada por acreditar neste trabalho e permitir a coleta de dados em seu ambulatório.

Ao Drº Roberto Ranza, Médico-Assistente do Departamento de Reumatologia, por permitir a coleta de dados das pacientes previamente incluídas em seu estudo e pelas informações repassadas.

Ao Profº Drº Miguel Hernandes Netto, chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pela atenção especial dedicada a este.

Ao Profº Drº Carlos Henrique Martins Silva, chefe da Pós- Graduação de Ciências da Saúde pelo esforço contínuo em manter a excelência da mesma.

Ao Profº. Drº, Rogério de Melo Costa Pinto e   querida Maria Ign s de Assis Moura, obrigada pelas sugestões e orientações dos cálculos estatísticos.

  Elaine de Fátima Silvério, secret ria da Pós-graduação, pela generosidade com que sempre me recebeu.

Muito obrigada às pacientes, que com sua disposição em participar deste estudo, permitiram ampliar os conhecimentos científicos.

  Luciana Maradei Carneiro de Rezende, obrigada pelo capricho na formatação de tabelas e da dissertação

Aos meus pais Gerson Rodrigues de Freitas (*in memoriam*) e Heloísa Aires Rodrigues de Freitas que proporcionaram todos os recursos para minha formação. Incansavelmente, repetiam ser o estudo a maior herança de uma pessoa.

Aos meus irmãos Elisa Aires Rodrigues de Freitas e Paulo Henrique Aires de Freitas, meu avô Ant nio Ayres da Silva e   querida Marli Cecília Souza sou grata pelo companherismo e grande incentivo nesta jornada.

A todos os funcionários da Maternidade, do setor Ultra-Som que contribuiram para a realização deste estudo, fica a sensação de acolhimento e fraternidade que jamais me esquecerei.

“As verdadeiras ciências são aquelas que a experiência fez penetrar através dos sentidos, silenciando a língua dos litigantes, e que não adormecem seus pesquisadores, mas sempre procedem a partir de verdades primordiais e princípios notórios...”

Leonardo da Vinci

Lista de Figuras

- Figura 1** - Representação esquemática dos principais vasos arteriais (A) e venosos (B) da região orbital (Figura adaptada de Erickson et al., 1989).....29
- Figura 2** - Dopplervelocimetria colorida, demonstrando o trajeto da artéria oftálmica cruzando o nervo óptico.....39
- Figura 3** - Representação da onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria oftálmica com padrão dicrótico. (P1 pico de velocidade sistólica, P2: velocidade mesodiastólica).....39

Lista de Gráficos

- Gráfico 1** - Valores das médias e desvios padrão dos Índices de Pulsatilidade (IP) da artéria oftálmica para grávidas normais (IPGN), gestantes com lúpus (IPGLUP) e não-grávidas com lúpus (IPNG).....45
- Gráfico 2** - Valores das médias e desvios padrão dos Índices de Resistência (IR) da artéria oftálmica para grávidas normais (IRGN), gestantes com lúpus (IRGLUP) e não-grávidas com lúpus (IRNG)..... 46
- Gráfico 3** - Valores das médias e desvios padrão da Razão entre Picos de Velocidade Sistólica (RPV) da artéria oftálmica para grávidas normais (RPVGN), gestantes com lúpus (RPVGLUP) e não-grávidas com lúpus (RPVNG).....47
- Gráfico 4** - Valores das médias e desvios padrão da Velocidade Diastólica Final (VDF) da artéria oftálmica para grávidas normais (VDFGN), gestantes com lúpus (VDFGLUP) e não-grávidas com lúpus (VDFNG).....48
- Gráfico 5** - Valores das médias e desvios padrão do Pico de Velocidade Sistólica (PVS) da artéria oftálmica para grávidas normais (PVSGN), para gestantes com lúpus (PVSGLUP) e não-grávidas com lúpus (PVSNG).....49

Lista de Tabelas:

- Tabela 1** - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão, relativos às idades das mulheres, de acordo com os grupos.....42
- Tabela 2** - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão, relativos às idades gestacionais, de acordo com os grupos.....42
- Tabela 3** - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão relativos ao tempo de evolução do LES nos grupos.....43
- Tabela 4** - Descrição das características dos três grupos estudados com ênfase no pareamento quanto à idade, idade gestacional e tempo de evolução da doença.....43
- Tabela 5** - Médias e desvio padrão dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica analisadas nos três grupos de pacientes estudados.....44
- Tabela 6** – Valores de r e das probabilidades a eles associadas, obtidos quando da aplicação dos Coeficientes de Correlação de Pearson, aos dados relativos ao tempo de evolução da doença e às medidas das variáveis: IR, IP, PVS, RPV e VDF, obtidos pelas mulheres do grupo de gestantes com lúpus50
- Tabela 7** – Valores de r, e das probabilidades a eles associadas, obtidos quando da aplicação dos Coeficientes de Correlação de Pearson aos dados relativos ao tempo de evolução da doença e às medidas das variáveis: IR, IP, PVS, RPV e VDF, obtidos pelas mulheres do grupo das não-grávidas com lúpus.....50

Lista de abreviaturas e Siglas:

A – abortos

ACM - artéria cerebral média

ACR - American College of Reumatism

AU - artéria umbilical

DBP - diâmetro biparietal

CA - circunferência abdominal

CC - circunferência craniana

DLE - decúbito lateral esquerdo

DUM - data da última menstruação

FAN – fator antinúcleo

G – gestações

GLUP - gestantes com lúpus eritematoso sistêmico

GN - grávidas normais

HC-UFU - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

IG - idade gestacional

ILA - índice de líquido amniótico

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

IP - índice de pulsatilidade

IR - índice de resistência

NG - não-grávidas com lúpus eritematos sistêmico

OMS - Organização Mundial de Saúde

P - paridade

P1 - pico de velocidade sistólica

P2 - pico de velocidade mesodiastólica

PVS - pico de velocidade sistólica

RPV - razão entre picos de velocidade

SAF - Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC/ACR - Systemic Lupus International Colaborating Clinics/ American College of Rheumatology

US - ultrassom

VDF - velocidade diastólica final

Resumo

Objetivo: Analisar os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes portadoras de LES, sem doença renal em atividade, em relação às mulheres não-grávidas com LES sem atividade de doença renal e grávidas normais. Determinar a associação entre o tempo de evolução do LES e os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de mulheres gestantes e não-grávidas portadoras de LES sem atividade de doença renal. **Métodos:** Estudo observacional que analisou o padrão Doppler da artéria oftálmica de 20 grávidas normais, 10 gestantes com LES e 17 mulheres não-grávidas com LES. As variáveis analisadas foram os índices de pulsatilidade e resistência (IP, IR), os picos de velocidade sistólico e diastólico (PVS, PVD) e a razão entre picos de velocidade (RPV). Para comparação dos índices Doppler utilizou-se o teste de variância (ANOVA) e prova pós-análise de Tukey. Para avaliar a correlação entre o tempo de evolução de LES no grupo de gestantes e não-grávidas com as variáveis dopplervelocimétricos da artéria oftálmica utilizou-se o Coeficiente de Correlação Linear de Pearson. Adotou-se o intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$) para os testes estatísticos. **Resultados:** Não houve diferenças significativas entre as médias dos índices Doppler entre os dois grupos de pacientes com LES, exceto pelo PVS ($p=0,026$). Porém quando comparadas às médias do IR, IP, VDF e RPV das artérias oftálmicas entre os grupos de grávidas normais e gestantes com LES observou-se diferenças significativas ($p=0,010$; $p=0,019$; $p=0,050$; $p=0,044$, respectivamente). Os índices IR e IP, nos dois grupos de mulheres com LES, demonstraram valores inferiores aos encontrados no grupo de grávidas normais. Já a RPV e VDF, nos dois grupos de mulheres com LES, apresentaram valores superiores aos encontrados no grupo de grávidas normais. Não houve correlação significativa entre o tempo de evolução do LES e as variáveis dopplervelocimétricas IP, IR, PVS, VDF, RPV para o grupo de grávidas ($r=0,509$, $r=0,462$; $r=0,738$; $r=0,578$; $r=0,422$) e para o grupo de não-grávidas ($r=0,840$; $r=0,005$, $r=0,063$; $r=0,284$; $r=0,323$, respectivamente) **Conclusões:** Houve queda da impedância vascular da artéria oftálmica nos dois grupos de pacientes com LES em relação às gestantes normais. Não houve diferença estatística significativa entre os índices Doppler da artéria oftálmica nos grupos de gestantes com LES e não-grávidas com LES. Não houve associação entre o tempo de doença e os índices Doppler nos dois grupos de pacientes avaliadas.

Palavras Chave: Artéria oftálmica. Doppler. Lúpus Eritematoso Sistêmico, Gestação.

Abstract

Purpose: To analyze the patterns of dopplervelocimetry of the ophthalmic artery in pregnant and no-pregnant patients with systemic lupus erythematosus (SLE) without renal disorder flares, and to compare the Doppler indexes of normal pregnant women. **Methods:** an observational study was carried out through Doppler indexes evaluation of the ophthalmic artery of 20 normal pregnant women, 10 pregnant women with SLE, and 17 non-pregnant women with SLE. The variables analyzed were: pulsatility and resistance indexes (PI, RI), peaks systolic velocity, and the end-diastolic flow velocity (PSV, EDV) and peak ratio (PR). For the comparison of the Doppler indices the test of variance (ANOVA) and the post-analysis test of Tukey were used. The Pearson linear correlation analysis was performed to study the values changes at the time of the disease. The level of significance determined in the study was 5%. **Result:** there were no significant differences between the two SLE groups, concerning the Doppler values, except for PSV ($p=0,026$). Nevertheless, the means of RI, PI, EDV and PR of the ophthalmic arteries were compared, between the groups of normal pregnant women and pregnant women with SLE, significant differences were observed ($p=0,01$; $p=0,02$; $p=0,05$; $p=0,04$) The RI and PI, in both groups of women with ESL, were lower than the indexes of normal pregnant. But PR and EDF were higher in women with ESL when compared with normal pregnant. There were no significant correlation between time of lupus and Doppler indexes PI, RI, SVF, EDV, PR, for pregnant groups ($r=0,509$, $r=0,462$; $r=0,738$; $r=0,422$) and non-pregnants ($r=0,840$; $r=0,005$; $r=0,063$; $r=0,284$; $r=0,323$). **Conclusions:** There was ophthalmic artery impedance flow reduction in both groups of patients with SLE compared to normal pregnant. Concerning the Doppler variables of the ophthalmic arteries, there were no significant differences between the groups of pregnant and non-pregnant women with SLE. No association of time of disease and ophthalmic artery Doppler indexes, in both pregnant groups, was found.

Keywords: Ophthalmic artery; Doppler, Systemic Lupus Erythematosus, Pregnancy

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	22
3. REFERENCIAL TEÓRICO	24
3.1. Lupus eritematoso sistêmico	24
3.1.1. Epidemiologia	24
3.1.2. Etiopatogenia	24
3.1.3. Manifestações clínicas	25
3.1.4. Acometimento ocular	26
3.1.5. Acometimento renal	27
3.2. Gestação e LES	27
3.3. Circulação orbital	28
3.4. Dopplervelocimetria (Dopplervel.)	30
3.4.1. Dopplervel.dos vasos orbitais normais	30
3.4.2. Dopplervel.dos vasos orbitais em gestantes normais	31
4. MÉTODOS	34
4.1. Tipo de estudo	34
4.2. Seleção de paciente	34
4.3. Critérios de inclusão	35
4.4. Critérios de exclusão	36
4.5. Metodologia	36
4.5.1. Variáveis estudadas	36
4.5.2. Definição das variáveis	37
4.6. Equipamento utilizado	38
4.7. Técnica de exame	38
4.8. Análise estatística	39
5. RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO	52
7. CONCLUSÃO	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

APÊNDICE A.....	65
APÊNDICE B.....	68
APÊNDICE C.....	70
APÊNDICE D.....	72
ANEXO.....	74

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma desordem auto-imune, em que há produção exacerbada de auto-anticorpos e imunocomplexos dirigidos, principalmente, contra componentes nucleares, resultando em lesão tecidual progressiva. Os complexos imunes depositam-se nos vasos sanguíneos e capilares, determinando inflamação local e causando grande parte das manifestações clínicas da doença. O estímulo responsável pelas alterações imunológicas ainda é desconhecido, mas acredita-se decorrer da associação de fatores genéticos, ambientais e hormonais (BORBA et al., 2008). No período gestacional, a doença está associada a risco maior de complicações materno-fetais (FIGUERÓ-FILHO et al. 2005; SIBAI, 2007; BERTSIAS et al., 2008; KAMASHTA et al., 2006).

A doença atinge em maior número as mulheres (9:1), principalmente, entre 15 e 35 anos. Como a fertilidade, em geral, não é afetada pela enfermidade, a gravidez associada ao LES é evento comum (FIGUERÓ-FILHO et al., 2005; BERTSIAS et al., 2008). A incidência da doença entre as gestantes varia de 1: 660 à 1: 2952 (GADELHA et al., 2008).

A ação da gestação sobre o LES é controversa. Enquanto alguns autores observaram aumento da atividade da doença com a gravidez, descrevendo taxas de exacerbação de 40% a 50% (GADELHA et al., 2008; BERTSIAS et al., 2006), outros não encontraram diferenças significativas na atividade lúpica entre pacientes grávidas e não-grávidas (FIGUERÓ-FILHO et al., 2005). Isto ocorre devido às diferenças clínicas entre as populações estudadas e às divergências entre as escalas de atividade da doença na gravidez. (AQUINO et al., 2005).

Durante o pré-natal há dificuldades no acompanhamento clínico de gestantes com LES, uma vez que algumas alterações podem ser confundidas com a atividade da doença (FIGUERÓ-FILHO et al., 2005; GADELHA et al., 2008; BERTSIAS et al., 2006). A lombalgia, o leve edema de joelhos, a alopecia e o cloasma gravídico podem ocorrer na gestação, sem significar que a doença esteja em atividade (SATO, 2006).

O aumento dos níveis pressóricos, após a 20^o semana de gestação, associado à proteinúria, pode levar a dificuldades na diferenciação entre a atividade da nefrite lúpica e a instalação de pré-eclâmpsia (EGERMAN & SIBAI, 1999). Porém, o obstetra pode se deparar com paciente já portadora de hipertensão arterial e proteinúria prévia, com piora clínica após a 24^a semana de gestação, o que torna complicada a caracterização precisa da instalação da pré-eclâmpsia, influenciando diretamente nas condutas a serem tomadas.

Determinadas características clínicas e laboratoriais podem ser úteis para se diferenciar a atividade do lúpus da instalação de outras enfermidades neste grupo de gestantes. Apesar dos indicadores de atividade de doença serem úteis, nem sempre é possível a diferenciação, sendo necessário recorrer-se a procedimentos invasivos, como a biópsia renal (GADELHA et al., 2008). Além disso, os instrumentos comumente utilizados para quantificar a atividade de doença são controversos para uso em grávidas (AQUINO et al., 2005). Portanto, torna-se importante a descrição de novos parâmetros diagnósticos que poderão ser empregados na rotina de diagnóstico diferencial em gestantes com LES.

A análise dopplervelocimétrica dos vasos orbitais está ganhando destaque no contexto da medicina moderna, tanto na Oftalmologia quanto na Obstetrícia. Esta técnica além de tornar factível a avaliação de gestantes que apresentam doenças sistêmicas com repercussões no território vascular central pode ser, também, utilizada no estudo da ação de drogas vasoativas (BERFOT & SAADE, 1992, NAKATSUKA et al., 2002).

O aprimoramento da técnica permitiu inferir sobre a hemodinâmica vascular no compartimento cerebral pela análise das artérias retrobulbares. Isto só foi possível devido às similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais da artéria oftálmica com os vasos de pequeno calibre do sistema nervoso central (BERFORT et al., 2001; DINIZ et al., 2004; CARNEIRO et al., 2008). Visto que a artéria oftálmica dá origem aos vasos que formam a circulação orbital, ela é o principal vaso utilizado no estudo Doppler do leito orbital (DINIZ et al., 2005).

A dopplervelocimetria da artéria oftálmica é método não-invasivo cujo emprego em gestantes foi descrito inicialmente por Hata et al. em 1995, que

analisaram um grupo de pacientes com pré-eclâmpsia. Os autores identificaram queda importante nos índices de pulsatilidade (IP) desta artéria associada à hiperperfusão orbital, contrariando a hipótese fisiopatológica clássica de vasoconstrição sistêmica nesta doença (HATA et al., 1995). A partir desta publicação, vários autores identificaram o mesmo padrão de baixa impedância na artéria oftálmica, por meio de análise Doppler, no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia (NAKATSUKA et al., 2002; DINIZ et al., 2008). Diferentes variáveis Dopplervelocimétricas foram estudadas nos últimos anos, sendo a mais acurada na identificação das formas graves de pré-eclâmpsia, a razão entre picos de velocidade (RPV) (DINIZ et al., 2008). Além disso, estão descritos na literatura os parâmetros de normalidade dos índices Doppler da artéria oftálmica de gestantes normais (CARNEIRO et al., 2008, OLIVEIRA et al., 2009).

O interesse relativo à dopplervelocimetria da artéria oftálmica em Obstetrícia deve-se à capacidade do método em auxiliar no diagnóstico diferencial de casos suspeitos de pré-eclâmpsia em pacientes com proteinúria ou hipertensão crônica pré-instalada (HATA et al., 1995; NAKATSUKA et al., 2002; DINIZ et al., 2005). Portanto, postulamos a hipótese de que o método poderá ser de grande valor na diferenciação de quadros hipertensivos durante a gestação de pacientes com LES. Para tanto, inicialmente, torna-se importante a análise do padrão Doppler da artéria oftálmica em pacientes lúpicas sem pré-eclâmpsia.

Ainda não está descrito na literatura, se o LES altera a impedância vascular das artérias retrobulbares. Nos vasos sanguíneos, a enfermidade associa-se à aterosclerose acelerada, a vasculites diversas e a fenômenos trombóticos; (TELLES et al., 2007; BERTSIAS et al., 2008). No entanto, ainda é desconhecido o mecanismo de auto-regulação e a resposta à produção de óxido nítrico e prostaciclina nos vasos sanguíneos previamente lesados pela doença (BOOTH et al., 2004).

2. Objetivos:

- 2.1. Analisar os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes portadoras de LES, sem doença renal em atividade, em relação a mulheres não-grávidas com LES sem atividade de doença renal e grávidas normais.
 - 2.2. Determinar a associação entre tempo de evolução do LES e os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de mulheres gestantes e não-grávidas portadoras de LES sem doença renal em atividade.
-

3. Referencial Teórico

3.1. Lúpus Eritematoso sistêmico

3.1.1. Epidemiologia.

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) caracteriza-se pela produção de conjunto de auto-anticorpos dirigidos, principalmente, contra constituintes nucleares. O auto-anticorpo mais comum, presente em 95% das pacientes, é o fator antinúcleo (FAN); os outros são específicos para a dupla fita de DNA e para pequenas ribonucleoproteínas (DEVALLANCE et al., 2007).

Em estudos norte-americanos, a prevalência do LES varia de 14 a 50 casos para 100.000 habitantes (SATO, 2006; BORBA et al., 2008). No único estudo avaliando a incidência do LES no Brasil, foram estimados 8,7 casos novos por 100.000 habitantes, no ano de 2000, na cidade de Natal (FIGUERÓ-FILHO et al., 2005; SATO, 2006) Essa incidência foi maior que a descrita em estudos internacionais (3,3 a 5,5/100.000 habitantes) realizados por volta de 1990 (SATO, 2006).

A doença acomete principalmente mulheres jovens, ou seja, em fase reprodutiva (BORBA et al. 2008, SATO 2006) com maior incidência em torno de 28 anos (SATO, 2006). O LES ocorre de maneira mais grave em pacientes negros e latinos. Apresenta padrão bimodal de mortalidade com um pico precoce decorrente da atividade de doença ou por infecção e outro, tardio devido à doença cardiovascular (BERTSIAS et al., 2008).

3.1.2. Etiopatogenia

A etiologia do LES é multifatorial e envolve predisposição genética e fatores ambientais. Agentes infecciosos, como o Epstein Barr vírus, algumas drogas, como procainamida, hidralazina, exposição à radiação ultravioleta e fatores hormonais (aumento da relação estrógeno/andrógeno) são possíveis fatores desencadeantes da doença. (SATO, 2006; BERTSIAS et al., 2007)

O distúrbio imunológico na paciente com LES é complexo. Acredita-se estar associado à perda de tolerância imunológica, ativação policlonal de linfócitos B com produção de vários auto-anticorpos, e às falhas nos mecanismos supressores e reguladores da atividade imunológica. Acredita-se que os auto-anticorpos provocam lesão nos diversos tecidos pela reação com antígenos próprios, resultando em deposição de imunocomplexos na parede dos vasos. Isto seria responsável pela liberação de mediadores inflamatórios e pela ativação do sistema complemento causando vasculite e formação de trombos que seriam os responsáveis pela agressão aos tecidos (SATO, 2006; FIGUERÓ-FILHO et al., 2005)

3.1.3. Manifestações clínicas

Apresenta espectro extenso de expressões clínicas, variando de doença branda cutâneo-articular até formas graves com doença renal, do sistema nervoso central, hemólise e plaquetopenia. O conjunto particular de acometimento do paciente (subset) tende a aparecer nos primeiros cinco anos de doença. O LES evolui com períodos de exacerbações e remissões em pacientes cronicamente enfermos (BORBA et al., 2008).

Não havendo manifestações clínicas patognomônicas do lúpus e testes laboratoriais sensíveis, o diagnóstico de certeza da doença é dificultado. Para isso, utilizam-se os critérios de classificação propostos pelo American College of Rheumatology, no ano de 1982, e revisados em 1997. O diagnóstico se fundamenta na presença de pelo menos quatro dos 11 critérios em qualquer fase de evolução da doença (BORBA et al., 2008), com sensibilidade de 97% e especificidade de 98%. (FIGUERÓ-FILHO, 2006).

Critérios de Classificação do LES proposto pelo American College of Rheumatology, revisados em 1997:

- a) Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
 - b) Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratócitas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
 - c) Fotossensibilidade: exantema cutâneo com reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com história do paciente ou observado pelo médico.
-

-
- d) Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente, indolores, observadas pelo médico.
 - e) Artrite: não-erosiva, usualmente envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor e edema ou derrame articular.
 - f) Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentada por eletrocardiograma, atrito, ou evidência de derrame pericárdico).
 - g) Comprometimento renal: proteinúria (> de 500 mg/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal. (presença de cilindros hemáticos, tubulares, granulados ou mistos).
 - h) Alterações neurológicas: convulsões (na ausência de outras causas) ou psicose (na ausência de outra causa).
 - i) Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4000 mm³ em duas ocasiões ou mais) ou linfopenia (menor que 1500mm³ em duas ocasiões ou mais) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm³ na ausência de outra causa).
 - j) Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípídeo com base em: a) níveis anormais de IGG e IGM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso positivo para sífilis, por no mínimo seis meses.
 - k) Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas á síndrome de lúpus induzido por drogas.

3.1.4. Acometimento ocular

O acometimento dos olhos pelo LES é muito raro. As manifestações clínicas variam desde acometimento de pálpebras pela doença mucocutânea até perda visual decorrente de doença vascular retiniana e envolvimento neuro-oftálmico. Pode ocorrer, também, espasmo e trombose de grandes arteríolas na presença de anticorpos anticardiolipina positivos (BIGOLIN et al., 2000).

O sinal histológico patognomônico da retinopatia lúpica é a inflamação de pequenos vasos retinianos que são obliterados por material amorfo formando áreas

de necrose fibrinóide e hialinização. As manifestações fundoscópicas geralmente consistem de manchas algodinosas com ou sem hemorragias intra-retinianas, papiledema, hiperemia e edema retinianos, os quais ocorrerem mesmo na ausência de hipertensão intracraniana. (DAVIES & RAO, 2008).

3.1.5. Acometimento renal

O envolvimento renal pelo LES é causa de elevada morbidade e mortalidade devido à possibilidade de progressão para insuficiência renal terminal e necessidade de transplante. A nefrite lúpica (NL) é observada em até 35% dos pacientes. (GORDON et al., 2009).

As manifestações clínicas da NL são edema, oligúria e hipertensão arterial, embora número significativo de casos possa ser assintomática. Os achados laboratoriais são a presença no sedimento urinário de cilindros hemáticos, leucocitários ou misto, proteinúria de 24 horas superior a 500 mg/dl, aumento de creatinina e redução de albumina séricas associada à queda dos níveis séricos de complemento e anti-DNA positivo. (MELO et al., 2009).

Para melhor definição do padrão histológico da glomerulonefrite deve-se recorrer à biópsia renal. Entre os padrões morfológicos da NL, elaborados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) representa o subtipo mais prevalente e de pior prognóstico. (Robbins et al., 1994).

3.2. Gestação e Lúpus Eritematoso Sistêmico

Em 1950, a gravidez ocorria somente em uma paciente entre 1.500 portadoras de lúpus eritematoso sistêmico e esta, aparentemente, cursava com exacerbações da doença, óbito fetal e até morte materna. Nos últimos vinte anos, o maior entendimento dos aspectos imunológicos da doença permitiu melhor tratamento, resultando em aumento tanto da longevidade quanto qualidade de vida destas pacientes (Aquino et al., 2005).

Várias das manifestações anteriormente atribuídas à atividade lúpica foram identificadas como modificações fisiológicas da gestação. Na gravidez, o volume

circulante se eleva, ocasionado aumento da taxa de filtração glomerular. Concomitantemente, há redução dos níveis séricos de uréia, creatinina e ácido úrico, (SILVA et al., 2006) além de elevação da proteinúria preexistente. O aumento do volume intravascular, de até 50%, pode causar anemia leve por hemodiluição. Plaquetopenia entre 100.000 e 150.000/ml pode ocorrer devido a aumento de *turnover* plaquetário (SATO, 2006).

A velocidade de hemossedimentação também se eleva na gestação, devido ao aumento de proteínas séricas, sobretudo do fibrinogênio, podendo chegar a 40 mm na 1ª hora. No entanto, este aumento não pode ser considerado um marcador de atividade da doença durante o período gestacional. Durante a gravidez, normalmente, ocorre aumento dos níveis de complemento, sua queda, especialmente de C3 e C4, sugere que a doença encontra-se em atividade (SATO, 2006).

Até um quarto de gestantes com LES desenvolvem hipertensão e proteinúria, na segunda metade da gestação, isso gera controvérsias: se essa situação clínica significa a atividade de doença renal ou a instalação da pré-eclâmpsia. (SATO, 2006, SIBAI 2007). Nestas duas situações há envolvimento do sistema imune em sua patogenia, resultando em lesões que afetam o componente funcional glomerular (Silva et al., 2006).

A exacerbação da nefrite lúpica pode ocorrer em 25% a 30% das gestações, podendo até mesmo, ser desenvolvida pela primeira vez durante o ciclo grávido-puerperal. (KLUM et al., 2005; GARDELHA et al., 2008). A presença nefrite lúpica durante a gestação ou em período de até seis meses antes da concepção pode levar a resultados desfavoráveis. As grávidas com nefrite lúpica em atividade tem maior risco de complicações em relação a gestantes com LES sem envolvimento renal. Nestas pacientes, há maior risco de parto prematuro e óbito fetal. A ocorrência destas complicações é dependente do grau de comprometimento renal pela doença (WAGNER et al., 2009).

3.3. Circulação Orbital

A circulação orbital é composta por vasos originados da artéria oftálmica, que, na maioria dos casos, é ramo direto da carótida interna, responsável por grande parte da irrigação cerebral (ERICKSON et al., 1989). A artéria carótida interna não apresenta ramos cervicais e praticamente todo o seu fluxo se destina à irrigação do tecido cerebral de baixa resistência (PIMENTEL et al., 1993). A artéria oftálmica, raramente, poderá originar-se da artéria meníngea média ou da artéria comunicante anterior (CERRI et al., 1996) e, na órbita, encontra-se localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. Este vaso tem origem na região temporal e posterior ao nervo óptico, dirigindo-se anteriormente para a região nasal. Depois de cruzar o nervo, dá origem à grande parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supra-trocLEAR e artéria supra-orbital (figura 1).

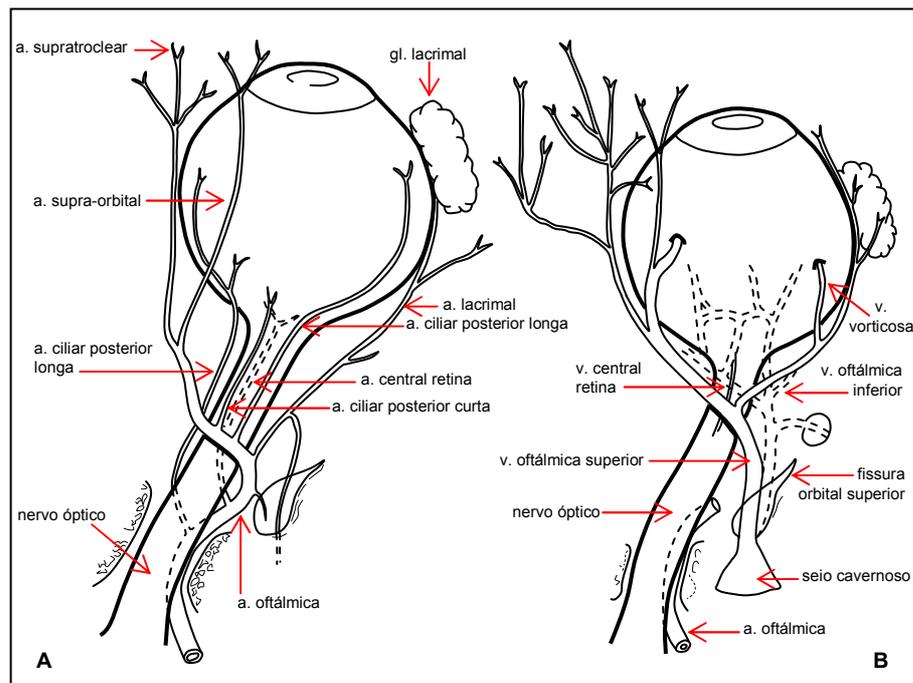


Figura 1: Representação esquemática dos principais vasos arteriais (A) e venosos (B) da região orbital (Figura adaptada de ERICKSON et al., 1989)

Alguns autores demonstraram uma variabilidade no curso anatômico da artéria oftálmica e seus ramos, com o cruzamento da artéria abaixo desse nervo em 20% dos casos (HAYREH & DASS, 1962). A artéria oftálmica compõe um dos eixos secundários que liga o sistema carotídeo externo ao interno, seguindo a seqüência dos seguintes vasos: artéria carótida externa, artéria temporal superficial, artéria supra-orbital, artéria oftálmica e artéria carótida interna, a fim de manter o suporte sanguíneo para o sistema nervoso central (CERRI et al., 1996).

A regulação do fluxo da artéria oftálmica está sob controle do sistema nervoso autônomo, portanto, o estímulo de receptores cervicais simpáticos reduz o fluxo nesta artéria, enquanto a simpatectomia o eleva (DINIZ et al., 2004).

3.4. Dopplervelocimetria

A descoberta do efeito Doppler ocorreu em 1842, quando, o físico austríaco, Jonhan Christian Doppler, descreveu o fenômeno de variação na cor das estrelas. Aquelas que se aproximavam da Terra tinham cores diferentes das que se afastavam (SANTANA et al., 2003).

Na prática clínica, esse princípio é usado para determinar a velocidade do fluxo sanguíneo mediante a frequência do som refletido pelas hemácias em movimento. A frequência recebida é diretamente proporcional à velocidade do fluxo no vaso. Os sinais elétricos enviados à unidade processadora do aparelho de Doppler são transformados em sinais auditivos e representados, na tela do vídeo, sob forma de gráfico por meio de ondas de velocidade de fluxo (OVF). Cada vaso apresenta uma onda com formato característico (SANTANA et al., 2003).

3.4.1. Dopplervelocimetria dos vasos orbitais normais

As primeiras publicações sobre o emprego da dopplervelocimetria colorida para análise da circulação orbital ocorreram a partir da década de 80, quando foram descritos padrões de normalidade dos vasos arteriais e venosos. (ERICKSON et al., 1989). Vários estudos demonstram a aplicabilidade do método no estudo de doenças retrobulbares e oculares (GUTHOFF et al., 1991; LIEB et al., 1991).

O estudo não-invasivo dos vasos orbitais só foi possível devido ao desenvolvimento do Doppler colorido. O aumento da sensibilidade dos equipamentos disponíveis permitiu a detecção e quantificação dos fluxos com grande fidedignidade e reprodutibilidade entre diferentes examinadores (SENN et al., 1996; NEMETH et al., 2002; DINIZ et al., 2005). Atualmente, com a utilização de equipamentos de alta resolução com dopplervelocimetria colorida de amplitude, é possível determinar com precisão a anatomia vascular orbital. Além disso, estes equipamentos reduzem o tempo de execução do exame e favorecem a correção

adequada do ângulo no volume da amostra do Doppler para fins de cálculos de velocidade de fluxo no interior dos vasos.

A artéria oftálmica normal é caracterizada por padrão dicrótico, verificado pela presença de onda monofásica com ascensão sistólica lenta e pico discretamente arredondado, seguido de duas pequenas elevações do fluxo, durante a diástole. O fluxo diastólico é anterógrado e não atinge a linha de base em nenhum momento do ciclo cardíaco (PIMENTEL et al., 1993).

3.4.2. Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes normais

O emprego da dopplervelocimetria da artéria oftálmica não ficou restrito à área de Oftalmologia. Em Obstetrícia, esse método vem sendo utilizado com objetivo de expandir os achados para o comportamento da circulação intracraniana de gestantes normais e com pré-eclâmpsia (DINIZ et al., 2008; CARNEIRO et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2009).

Para a quantificação da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica foram descritos na literatura os seguintes índices: IP, IR, pico de velocidade sistólica (PVS) e velocidade diastólica final (VDF). Um novo método denominado “peak ratio” foi proposto por Nakatsuka et al. em 2002. No Brasil, este índice foi estudado por Diniz et al. em 2005, que passaram a denominá-lo de razão entre picos de velocidade (RPV).

Há na literatura, dois trabalhos que analisaram os parâmetros de normalidade dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes. Mackenzie et al. em 1995 estudaram 126 gestantes normais entre 20 e 40 semanas e afirmaram ter encontrado correlação negativa entre o índice de resistência, a relação sístole/diástole e a idade gestacional, porém o índice de pulsatilidade não se modificou no segundo e terceiro trimestres. Ohno et al. em 1999 avaliaram 118 gestantes normais entre 20 e 41 semanas e encontraram correlação negativa entre o IP e a idade gestacional. Esses trabalhos e apresentaram falhas metodológicas, o que se traduz em pouca força de recomendação.

Diniz et al., em 2005 estudaram 50 gestantes normais e as médias obtidas dos índices dopplervelocimétricos foram parcialmente concordantes com as

encontradas por Mackenzie et al. em 1995. No entanto, os autores não encontraram, modificações do IR, IP, PVS e VDF da artéria oftálmica no segundo e terceiro trimestres da gestação; resultados esses discordantes dos publicados por Mackenzie et al., 1995. e Ohno et al., 1999. O estudo de maior impacto metodológico que avaliou os cinco principais parâmetros de quantificação da artéria oftálmica em gestantes normais foi o de Carneiro et al. em 2008, os autores analisaram 277 gestantes e montaram um nomograma, durante o segundo e terceiro trimestres da gestação e concluíram não haver qualquer correlação (positiva ou negativa) entre os índices Doppler e a idade gestacional. Dentre todos os índices analisados, o que apresentou menor variabilidade durante a gestação normal foi a razão entre picos de velocidades. Oliveira et al. em 2009 analisaram gestantes normais e observaram os mesmos parâmetros Doppler descritos por Carneiro et al., 2008.

4. Métodos

4.1. Tipo de Estudo:

O Estudo do tipo observacional, longitudinal, analisou os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de três grupos de pacientes: grupo I constituído de 20 gestantes normais, grupo II formado por 10 grávidas portadoras de LES sem atividade de doença renal e grupo III constituído por 17 mulheres não-grávidas com LES, também, sem de doença renal ativa.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Uberlândia, por meio do parecer nº201/08 (Anexo).

As pacientes foram informadas sobre o caráter de pesquisa do exame e manifestaram por escrito sua concordância em participar do estudo, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C).

4.2. Seleção das pacientes

As pacientes foram selecionadas nos Ambulatórios de Gestação de Alto Risco e/ou Reumatologia e pré-natal normal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2009. A escolha da amostra foi por julgamento.

O diagnóstico de LES teve como referência os critérios estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR), utilizados pela equipe médica do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Uberlândia (HC-UFU).

Em todas as pacientes do estudo foram analisadas amostras de urina em tira reagente. O método laboratorial para avaliação semi-quantitativa de proteinúria e cilindrúria foram as tiras para teste múltiplos da marca Bayer Multistix 10 SG, United Kingdown, Grã Bretanha, sendo realizada leitura eletrônica das mesmas.

Os níveis pressóricos foram aferidos com as pacientes sentadas, aplicando o aparelho com manguito de 13 cm no membro superior direito e mantendo o mesmo elevado na altura do precórdio. A pressão diastólica foi determinada pelo quinto

ruído de Korotkoff correspondente ao desaparecimento da bulha cardíaca. Sendo considerado o limite superior da normalidade os níveis pressóricos de 139/89 mmHg, o que corresponde à pressão arterial média de 105,6 mmHg (CUNNINGHAM et al.,2000).

No grupo de pacientes não-grávidas com LES, todas faziam uso corticóide em baixa dosagem (0,125 mg/kg/dia), sendo que nove (53%) usavam corticóide associado à cloroquina e duas (12%) usavam corticóide associado à azatioprina. Seis pacientes (36%) tinham o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, sendo que cinco (29%) faziam uso de apenas uma medicação anti-hipertensiva e uma (17%) fazia uso de duas medicações anti-hipertensivas. Já no grupo de grávidas com LES, três (30%) faziam uso de corticóide em baixa dosagem.

Não foram empregados a escala de atividade de doença (SLEDAI) e de dano permanente (SLICC/ ACR) para o grupo de pacientes com LES, pois o trabalho não teve por objetivo determinar a influência do LES sobre a gestação e nem saber o comprometimento permanente de órgãos pelo LES. Além do mais, o SLICC/ACR não é capaz de definir o grau de comprometimento vascular orbital e central pelo LES.

Todas as pacientes de grupo de LES foram interrogadas sobre o tempo de evolução de doença, sintomas que apresentavam no momento do diagnóstico e sobre o aparecimento de novos sintomas.

4.3. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos foram:

Grupo I (GN): gestantes que tiveram: a avaliação clínico-laboratorial no pré-natal de baixo risco e preencheram todos os critérios de normalidade tanto maternos e quanto fetais; idade gestacional acima de 20 semanas calculada com base na ultra-sonografia do primeiro trimestre.

Grupo II (GLUP): gestantes com diagnóstico de LES, sem evidências de doença renal em atividade, com níveis pressóricos normais, gestação única, feto vivo e sem anomalias estruturais, idade gestacional acima de 20 semanas calculada

com base na ultra-sonografia realizada no primeiro trimestre independente da data da última menstruação relatada pela gestante.

Grupo III (NG): foram incluídas pacientes, na menacme, que relataram ciclos menstruais regulares há pelo menos seis meses antes do início do estudo e diagnóstico LES, com níveis pressóricos normais, sem doença renal em atividade

4.4. Critérios de exclusão:

Foram excluídas do grupo de estudo, pacientes com:

- a) diabetes mellitus ou gestacional;
- b) sinais clínicos de estenose da artéria carótida interna;
- c) doença ocular vascular obstrutiva (trombose da veia central da retina, trombose do ramo venoso, oclusão da artéria central da retina ou oclusão do ramo arterial);
- d) cirurgia ocular prévia;
- e) cardiopatias que possam alterar o ritmo cardíaco;
- f) tabagismo;
- g) uso de drogas ilícitas e alcoolismo;
- h) óbito fetal;
- i) doença renal em atividade definida por proteinúria maior que 500mg /dia ou 3+ de proteína no exame de urina e presença de cilindros hemáticos, tubulares, granulados ou mistos.

4.5. Metodologia

4.5.1. Variáveis estudadas

Foram aferidos os seguintes itens da artéria oftálmica

- 1) Índice de Pulsatilidade
-

-
- 2) Índice de Resistência
 - 3) Pico de velocidade sistólica- P1
 - 4) Pico velocidade mesodiastólica- P2
 - 5) Razão entre picos de velocidade
 - 6) Velocidade diastólica final

4.5.2. Definição das variáveis

- 1) Índice de Pulsatilidade: calculado a partir da mensuração do contorno da Onda de Velocidade de Fluxo (OVF), onde se obtém a velocidade média. O cálculo é feito pelo equipamento de ecografia e baseado na seguinte equação: $\text{Pico de Velocidade Sistólica (PVS)} - \text{Velocidade Diastólica Final (VDF)} / \text{média de velocidade}$.
 - 2) Índice de Resistência: calculado a partir dos picos de velocidade da OVF, segundo a equação: $\text{PVS} - \text{VDF} / \text{PVS}$.
 - 3) Pico de Velocidade Sistólica (P1): medida da elevação sistólica da OVF, expressa em centímetros por segundo.
 - 4) Pico de Velocidade Mesodiastólico (P2): medida da primeira elevação diastólica da OVF, expressa em centímetros por segundo.
 - 5) Razão entre picos de velocidade: determinada a partir da seguinte fórmula: $\text{RPV} = \text{P2} / \text{P1}$, onde P1 representa o pico de velocidade sistólica e P2 o pico de velocidade mesodiastólico, após a incisura protodiastólica.
 - 6) Velocidade diastólica final: medida na fase final da diástole da OVF, expressa em centímetros por segundo.
-

4.6. Equipamento utilizado.

Para a realização do estudo Doppler das artérias oftálmicas foi utilizado equipamento Sonoace SA 8000 Live da Medison^r Estados Unidos e transdutor linear na frequência de 10 MHz.

4.7. Técnica de exame

A técnica utilizada para análise da artéria oftálmica foi a descrita por Diniz et al., 2004. O exame foi realizado com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, sempre pelo mesmo examinador (Márcia Aires Rodrigues de Freitas). O transdutor era posicionado transversalmente sobre a pálpebra superior com os olhos fechados, após a colocação de uma pequena quantidade de gel. Foram realizados movimentos em sentido crânio-caudal, identificando-se o vaso, por meio de Doppler colorido, sem pressionar o transdutor sobre a pálpebra, a fim de evitar alterações dos dados dopplervelocimétricos obtidos.

A artéria oftálmica era observada medialmente ao nervo óptico e seu fluxo registrado a 15 mm do disco óptico. Após a identificação da artéria, aciona-se o Doppler pulsado (espectral), sendo registrados seis ondas sem mudanças do padrão, para posterior aferição dos índices dopplervelocimétricos em uma onda. O local de insonação da artéria era sempre o mesmo para cada sujeito da pesquisa.

A aferição dos índices foi efetuada em apenas um olho, uma vez comprovada a semelhança entre os mesmos (DINIZ et al., 2004). Para evitar artefatos de espectros de velocidade, o ângulo de insonação da amostra de volume da dopplervelocimetria foi abaixo de 20 graus. Em todos os casos, o filtro Doppler foi ajustado em 50 HZ, para evitar a perda do componente diastólico do fluxo. Foram determinadas a frequência de repetição de pulsos em 125 kHz e a amostra volume em 2 mm. Os cálculos dos parâmetros Doppler, exceto a RPV, foram obtidos pelo modo automático.

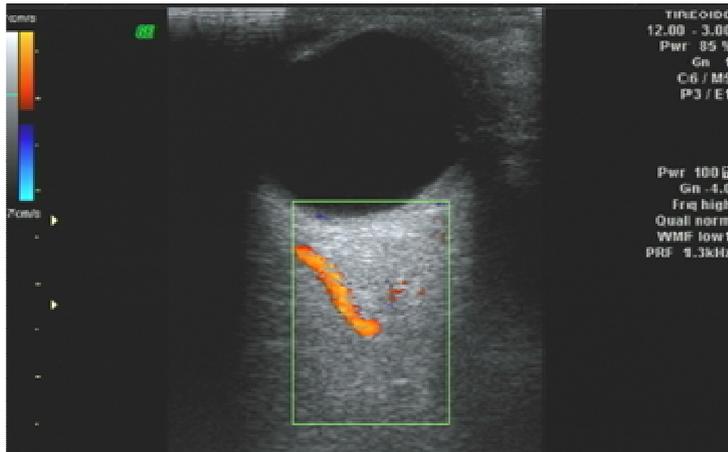


FIGURA 2 - Dopplervelocimetria colorida, demonstrando o trajeto da artéria oftálmica cruzando o nervo óptico.

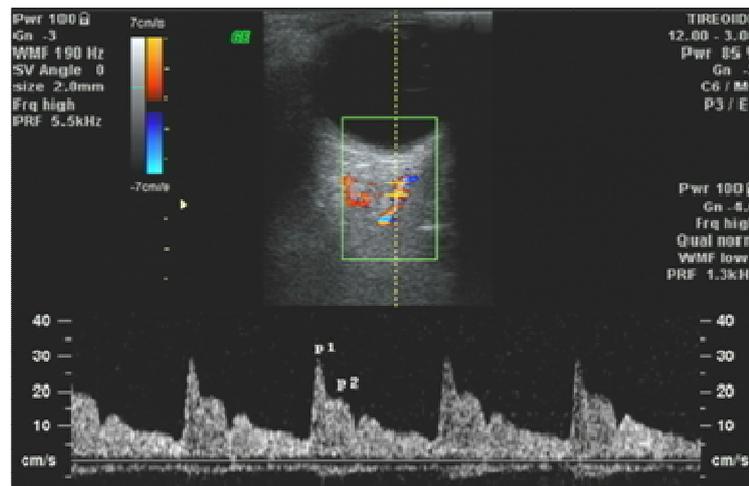


FIGURA 3 - Representação da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, com padrão dicrótico. (P1 pico de velocidade sistólico, P2 pico de velocidade mesodiastólico).

4.8. Análise estatística

As características descritivas foram apresentadas em média e desvio padrão separados por grupos. O teste *t* de Student foi empregado para se verificar a homogeneidade entre os três grupos segundo a idade das pacientes, a idade gestacional e o tempo de evolução do lúpus, comparando-se a série de valores dois a dois.

Os dados de cada paciente foram submetidos a tratamento estatístico paramétrico, sendo testados pela análise de variância one-way (ANOVA). Com finalidade de localizar as diferenças significativas nos índices dopplervelocimétricos aferidos por meio do ultra-som da artéria oftálmica no grupo de gestantes normais e das mulheres portadoras de Lúpus Eritematoso, foi utilizado o teste pós-variância Tukey.

Com o objetivo de verificar a existência de associação entre o tempo de evolução do Lúpus e as medidas das variáveis obtidas do estudo dopplervelocimétrico da artéria oftálmica, tanto no grupo de grávidas com LES quanto no grupo de não-grávidas com LES, foram aplicados o Coeficiente de Correlação de Pearson. O software empregado para a análise foi o SPSS versão para Windows 12.0. Para todos os testes, foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$), com intervalo de confiança de 95%.

5. Resultados:

Participaram desta pesquisa, 47 mulheres, divididas em três grupos, sendo: 20 (42,5%) grávidas normais, 10 (21,5%) grávidas com lúpus e 17 (36,2%) não-grávidas com lúpus. As idades das pacientes de cada grupo estão descritas na Tabela 1:

TABELA 1 - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão, relativos às idades das mulheres, de acordo com os grupos.

Grupos	Mínimos	Máximos	Médias	D. Padrão
Grávidas normais	25 anos	35 anos	29 a 9 m	2 a 10 m
Grávidas com lúpus	16 anos	37 anos	25 a 4 m	6 a 3 m
Não-grávidas com lúpus	20 anos	42 anos	30 a 3 m	5 a 11 m

Na tabela 2, estão demonstrados os valores relativos à idade gestacional, em semanas, das pacientes grávidas normais e gestantes com LES sem atividade de doença renal.

TABELA 2 - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão, relativos às idades gestacionais, de acordo com os grupos.(semanas)

Grupos	Mínimos	Máximos	Médias	D. Padrão
Grávidas normais	20,5 sem	38 sem	30 sem	6 sem
Grávidas com lúpus	21,5 sem	36 sem	30 sem	5 sem

Na tabela 3, estão descritos os dados relativos ao tempo de evolução de doença. dos grupos de LES grávidas e não-grávidas:

TABELA 3 - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão relativos ao tempo de evolução do LES nos grupos:

Grupos (anos)	Mínimo	Máxim	Médias	D. Padrão
Grávidas com LES	2	8	4,85	1,86
Não-Grávidas com lúpus	0,5	10	5,70	4,73

Os três grupos estudados foram pareados quanto à idade materna, à idade gestacional e ao tempo de evolução do lúpus. Para isto foi aplicado o teste *t* de Student comparando a série de valores duas a duas. Não houve diferenças significativas entre as médias dos grupos, confirmando a homogeneidade da amostra quanto a estes fatores estudados. As características dos três grupos estudados estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Descrição das características dos três grupos estudados com ênfase no pareamento quanto à idade, idade gestacional e tempo de evolução da doença:

	Grávidas normais (Grupo1 n=20)	Grávidas com LES (Grupo2 n=10)	Mulheres não grávidas com (Grupo3 n=17)
Idade (anos)	29,1 +/-2,8	25,3 +/-6,2	30,2 +/-5,9
Idade Gestacional* (semanas)	29,4 +/-6	30 +/-5	X
Tempo de evolução da doença (anos) **	X	4,85 +/- 1,86	5,70 +/-4,73

* Teste *t* de Student: $p=0,97$ ** Teste *t* de Student: $p= 0,55$

As médias e o desvio padrão das variáveis analisadas nos três grupos de pacientes estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5 - Médias e desvio padrão dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica analisadas nos três grupos de pacientes estudados:

Grupos	IR*	IP*	PVS* (cm/seg.)	RPV*	VDF* (cm/seg.)
Normais	85,11 ± 4,01	2,42 ± 0,36	33,98 ± 8,42	0,51 ± 0,07	5,14 ± 2,17
Grávidas com lúpus	78,10 ± 4,86	2,03 ± 0,40	36,35 ± 9,33	0,61 ± 0,14	9,77 ± 3,97
Não-grávidas com lúpus	78,12 ± 5,16	1,90 ± 0,43	27,90 ± 6,96	0,65 ± 0,15	8,18 ± 4,31

- Média±desvio-padrão; IR= índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; PVS= pico de velocidade sistólica; RPV= razão entre picos de velocidade; VDF= velocidade diastólica final.

Verifica-se que não houve diferenças estatísticas significativas quando se comparam as médias dos índices de resistência e pulsatilidade entre o grupo de gestantes com LES em relação às não-grávidas com a doença ($p=0,993$, $p=0,451$, respectivamente). Porém, ao se comparar as médias de gestantes com LES e grávidas normais, observaram-se diferenças estatísticas significativas entre elas ($p=0,001$ e $p=0,019$, respectivamente), sendo os menores valores das médias encontrados nos grupo de pacientes com lúpus (Gráficos 1 e 2).

Gráfico1: Valores da média e desvio padrão dos Índices de Pulsatilidade (IP) da artéria oftálmica para grávidas normais (IPGN), gestantes com lúpus (IPGLUP) e não-grávidas com LES (IPNG):

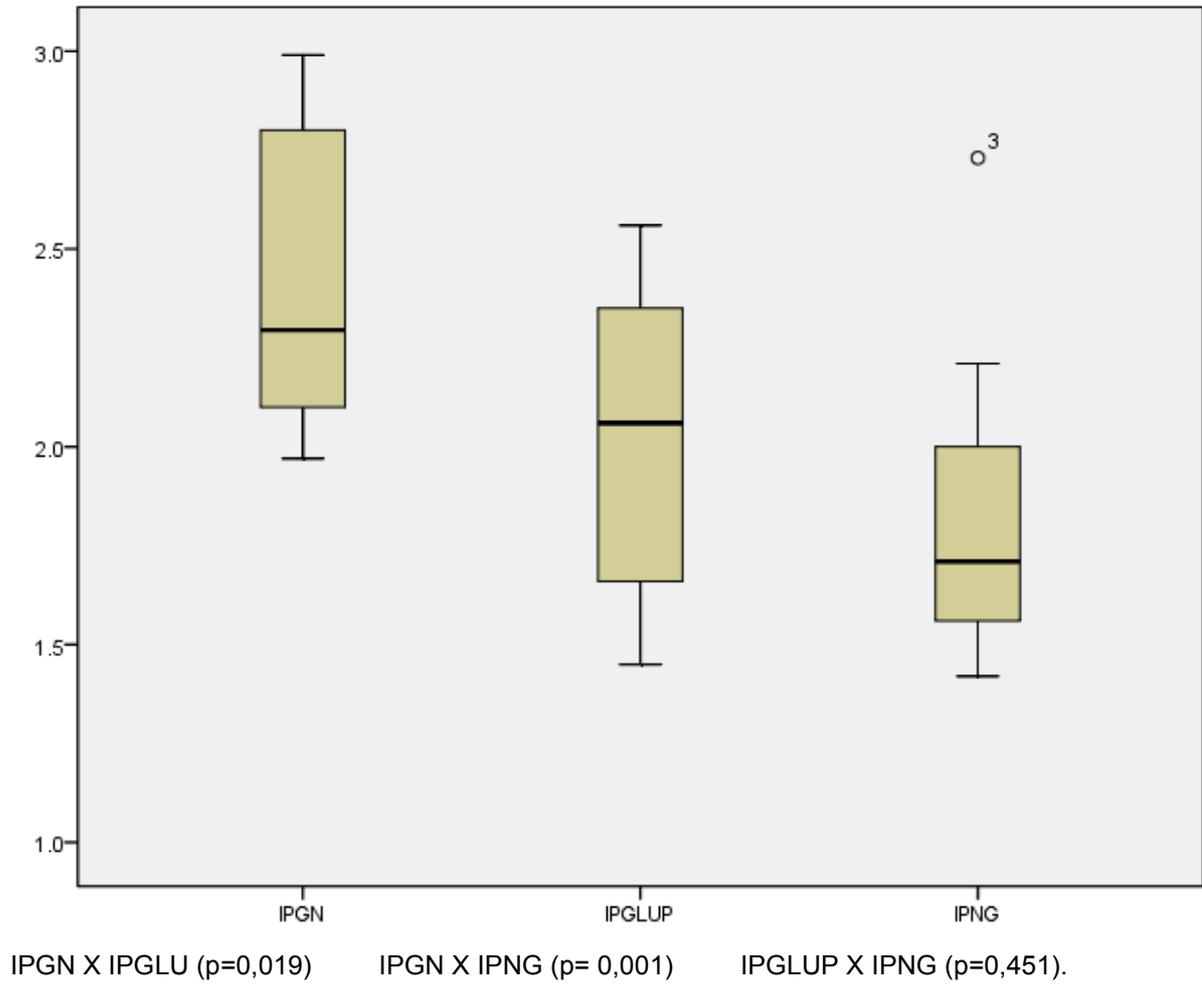
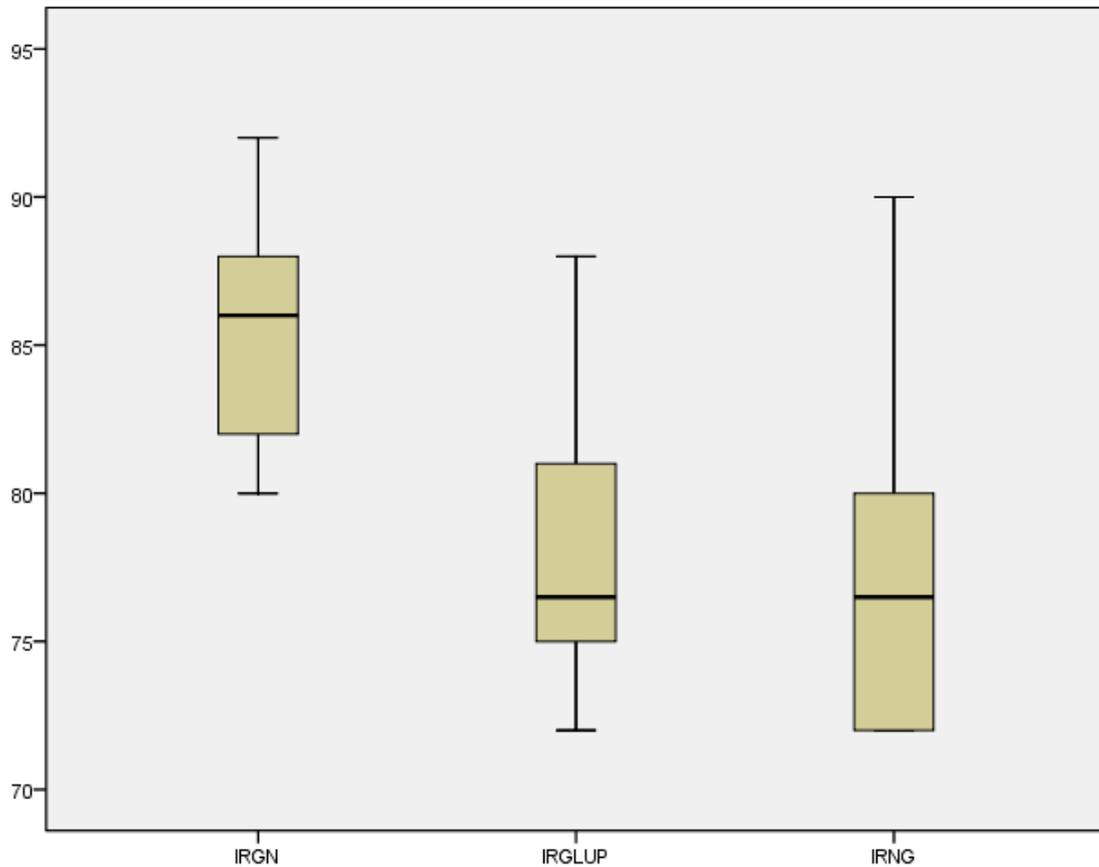


Gráfico 2: Valores da média e desvio padrão dos índices de resistência (IR) da artéria oftálmica para grávidas normais (IRGN), gestantes com lúpus (IRGLUP) e não-grávidas com lúpus (IRNG):



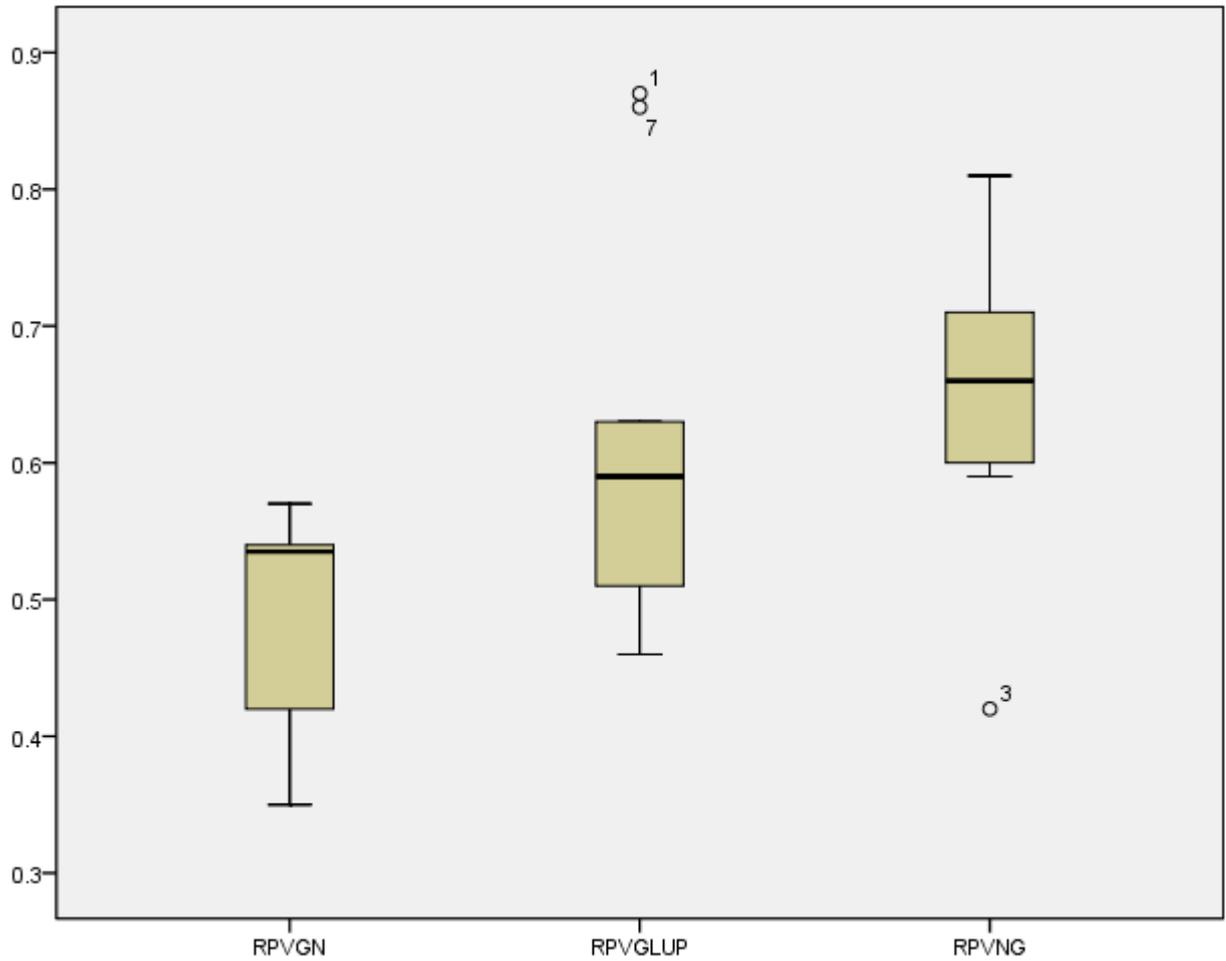
IRGN x IRGLUP($p=0,001$)

IRGN x IPNG ($p=0,000$).

IRGLUP x IRNG, ($p=0,993$)

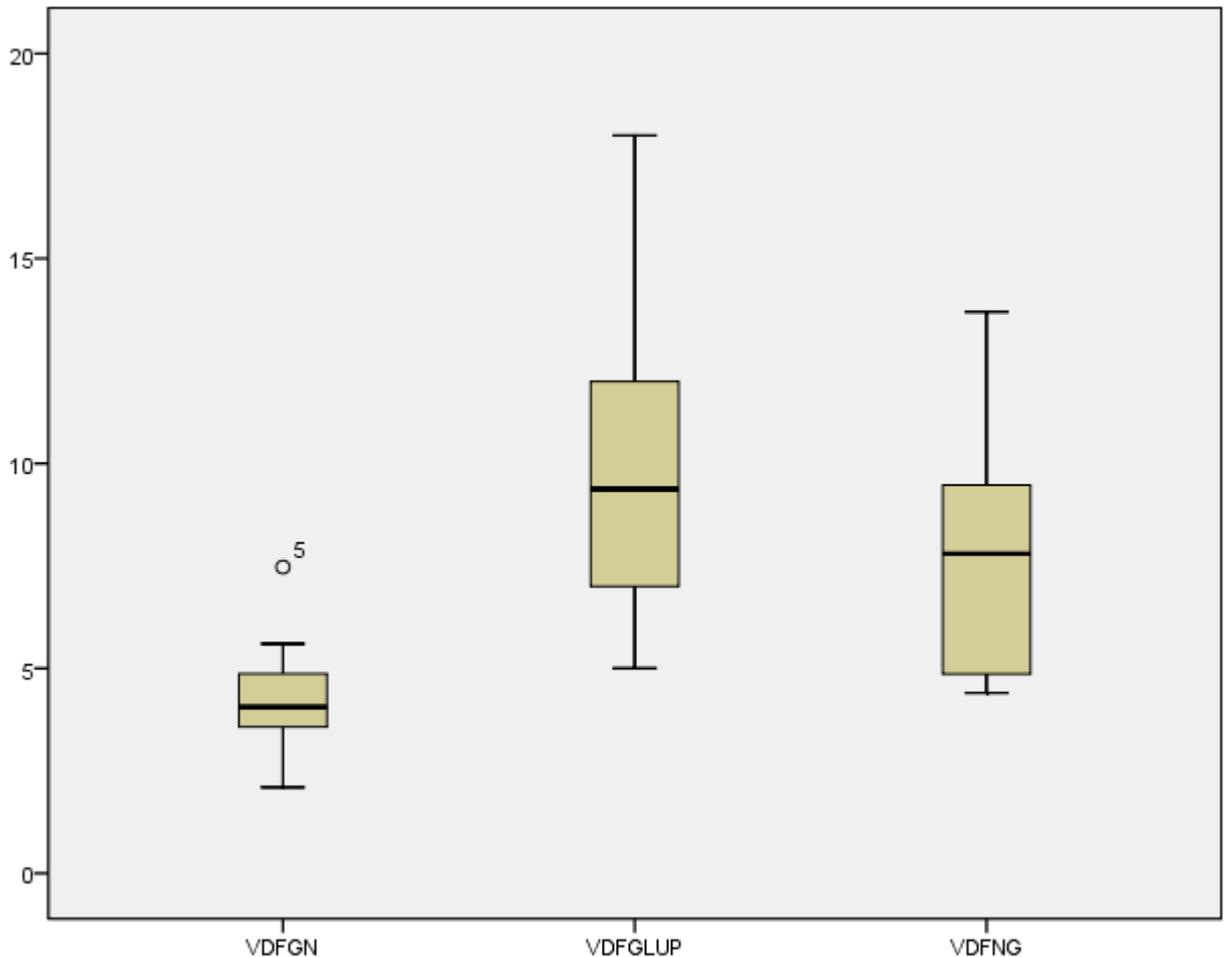
A comparação entre as médias da RPV e VDF entre o grupo de grávidas e não-grávidas com LES não demonstrou diferenças significativas ($p=0,595$ e $p=0,335$, respectivamente). Mas, ao serem comparadas as médias destas mesmas variáveis entre grávidas com lúpus e gestantes normais, foi possível demonstrar diferenças significativas entre elas ($p=0,044$ e $p=0,005$, respectivamente), sendo os maiores valores da média encontrados nos grupos com LES (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3: Valores da média e desvio padrão da razão entre picos de velocidade (RPV) da artéria oftálmica para grávidas normais (RPVGN), gestantes com lúpus (RPVGLUP) e não-grávidas com lúpus (RPVNG).



RPVGN X RPVGLUP ($p=0,044$) RPVGN X RPVNG ($p= 0,002$) RPVGLUP X PVNG ($p=0,595$)

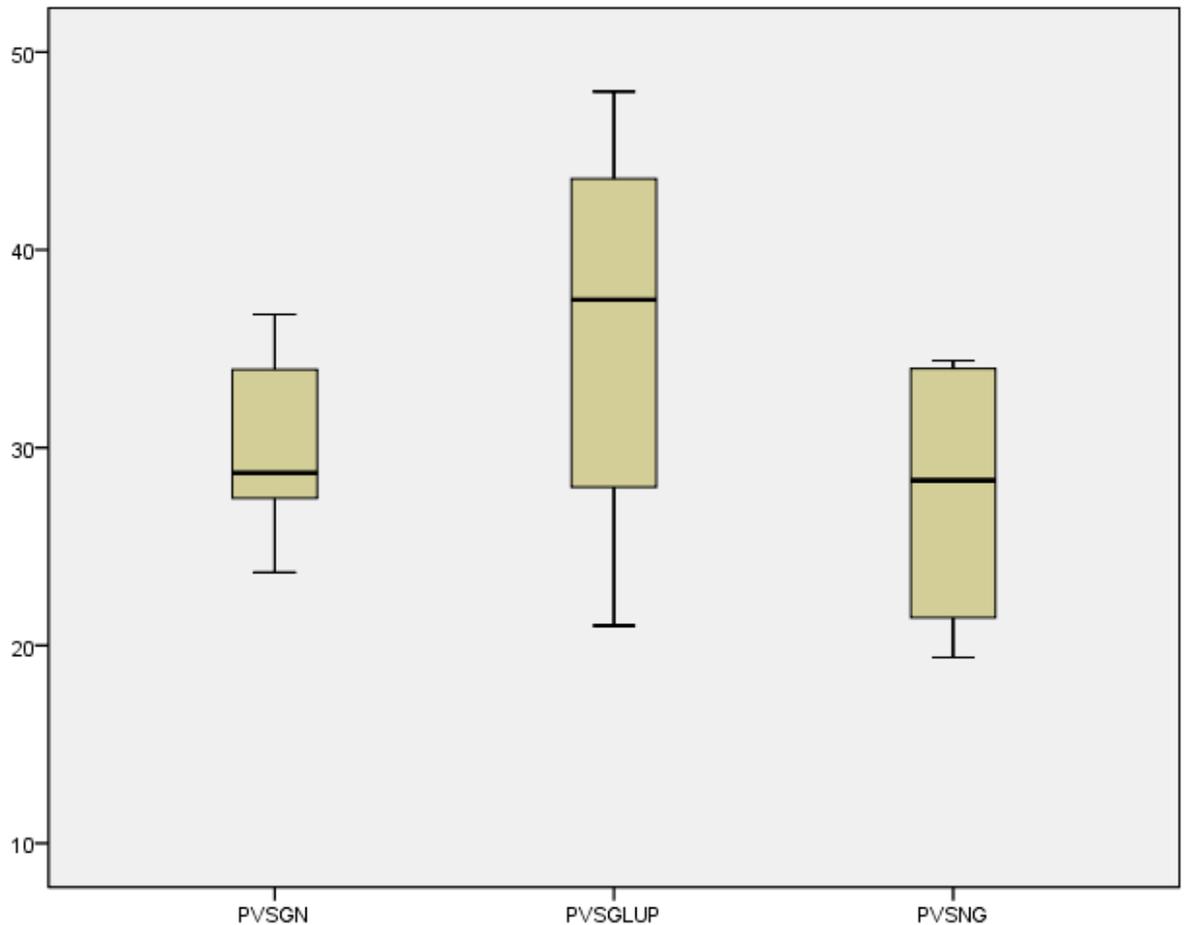
Gráfico 4: Valores da média e desvio padrão da velocidade diastólica final (VDF) da artéria oftálmica para grávidas normais (VDFGN), gestantes com lúpus (VDFGLUP) e não-grávidas com lúpus (VDFNG)



VDFGN X VDFGLUP ($p=0,005$) VDFGN X VDFNG ($p=0,016$) VDFGLUP X VDFNG, ($p=0,335$).

A análise do gráfico 5 evidencia diferenças estatísticas significativas ao se comparar as médias dos PVS dos grupos de grávidas e não-grávidas com LES ($p=0,026$). Já, quando comparadas as médias do PVS entre os grupos de gestantes normais com o grupo de grávidas com lúpus, não se observaram diferenças significativas ($p=0,510$), sendo os maiores valores da média encontrados nos grupo de grávidas normais.

Gráfico 5: Valores da média e desvio padrão do pico de velocidade sistólica (PVS) da artéria oftálmica para grávidas normais (PVSGN), gestantes com lúpus (PVSGLUP) e não-grávidas com lúpus (PVSNG)



PVSGN X PVSGLUP ($p=0,510$) PVSGN X PVSNG ($p=0,016$) PVSGLUP X PVSNG, ($p=0,026$)

Não houve associação significativa entre o tempo de evolução da doença com as variáveis estudadas IP, IR, PVS, RPV, VDF tanto para o grupo de gestantes com LES quanto para o grupo de não-grávidas com LES. (Tabela 5 e 6)

TABELA 6 – Valores de r e das probabilidades a eles associadas, obtidos quando da aplicação dos Coeficientes de Correlação de Pearson, aos dados relativos ao tempo de evolução da doença e às medidas das variáveis: IR, IP, PVS, RPV e VDF, obtidos pelas mulheres do grupo das grávidas, com lúpus.

Variáveis Analisadas	Valores de r	Probabilidades
IR	0,509	0,243
IP	0,462	0,296
PVS	0,738	0,058
RPV	-0,578	0,174
VDF	0,422	0,348

TABELA 7 – Valores de r , e das probabilidades a eles associadas, obtidos quando da aplicação dos Coeficientes de Correlação de Pearson aos dados relativos ao tempo de evolução da doença e às medidas das variáveis: IR, IP, PVS, P2, RPV e VDF, obtidos pelas mulheres do grupo das não-grávidas com lúpus.

Variáveis Analisadas	Valores de r	Probabilidades
IR	-0,084	0,756
IP	0,005	0,985
PVS	-0,063	0,823
RPV	-0,286	0,283
VDF	-0,323	0,223

6. Discussão:

O lúpus eritematoso sistêmico é uma entidade clínica complexa que, quando coexiste com a gestação, pode levar a complicações no binômio materno-fetal. Além disso, sabe-se que o acompanhamento pré-natal torna-se mais difícil devido às modificações fisiológicas da gestação que, muitas vezes, se confundem com os sinais de exacerbação da doença materna. (FIGUERÓ-FILHO et al.; SIBAI, 2007; BERTSIAS et al., 2008; KAMASHTA et al., 2006, SATO et al., 2006).

Apesar das dificuldades encontradas para a caracterização da atividade lúpica, existem parâmetros clínicos e laboratoriais que auxiliam no seu diagnóstico. São sinais altamente preditivos de nefrite lúpica o consumo de frações do complemento, como C3 e C4, a positividade e ascensão de títulos de anticorpos anti-DNA nativo, além das evidências clínicas de LES extra-renal como artrite, vasculite cutânea, úlceras orais e linfadenopatias associados a sedimento urinário com presença de leucócitos, hemácias e cilindros hemáticos. (KUMB et al., 2005) A pré-eclâmpsia é sugerida pelo aumento de ácido úrico e enzimas hepáticas com sedimento urinário inativo (SIBAI, 2007; GADELHA et al., 2008).

A presença de hipertensão e proteinúria, de início súbito, após a 24^o semana de gestação pode caracterizar o quadro de pré-eclâmpsia (CUNNINGHAM et al., 2000). Porém, se a paciente já tem proteinúria, devido à nefrite lúpica e apresenta piora do quadro hipertensivo ao longo da gestação, o diagnóstico da pré-eclâmpsia pode ser dificultado, influenciando diretamente no prognóstico materno-fetal. Portanto, torna-se importante a descrição de novos parâmetros que poderão ser empregados na rotina de diagnóstico diferencial nas gestantes com LES.

Estudos recentes demonstram o valor da dopplervelocimetria dos vasos orbitais na caracterização de pré-eclâmpsia em pacientes que apresentam quadros hipertensivos durante a gestação. Como não há qualquer estudo sobre a análise Doppler da artéria oftálmica em pacientes com LES, optou-se por avaliar estes dados em pacientes com LES sem atividade da doença renal, com objetivo de se evitar a seleção de pacientes com pré-eclâmpsia sobreposta ao lúpus.

Vários autores descreveram os índices Doppler da artéria oftálmica em pacientes nos diferentes estados hipertensivos durante a gestação (NAKATSUKA et al., 2002, TAKATA et al., 2002, DINIZ et al., 2008). Hata et al., em 1995, analisaram o IP da artéria oftálmica de gestantes com hipertensão arterial transitória e hipertensão arterial crônica e encontraram valores mais baixos do IP nessas gestantes, ao compará-las com o grupo normal. Diniz et. al, 2008 descreveram uma redução importante da impedância no território vascular orbital de gestantes com pré-eclâmpsia em relação a gestantes normais, representada pela elevação da RPV, VDF e IP.

Há estudos na literatura que determinaram o valor de corte do IR da artéria oftálmica para diferenciação entre a pré-eclâmpsia e a hipertensão arterial crônica. A presença de IR menor que 0,65 correlacionou-se com a ocorrência de pré-eclâmpsia (HATA et al., 2001). Entretanto, a variável Doppler da artéria oftálmica com maior capacidade de definir o grau de severidade do quadro hipertensivo é a razão entre os picos de velocidade. Quando seu valor é $\geq 0,84 \pm 0,08$, a paciente deverá ser classificada como de risco elevado para complicações no sistema nervoso central (DINIZ et al., 2008)

Não há na literatura nenhuma descrição sobre o padrão dopplervelocimétrico da artéria oftálmica em pacientes portadoras de LES. Neste sentido, empregaram-se IR, IP, PVS, VDF e RPV para esta finalidade, tendo em vista vários artigos na literatura que descreveram tanto os padrões de normalidade quanto as alterações destes parâmetros em gestantes normais e portadoras de quadros hipertensivos (CARNEIRO et al., 2008; DINIZ et al., 2008; NAKATSUKA et al., 2002).

Neste estudo, as médias dos índices Doppler da artéria oftálmica encontrados no grupo de grávidas normais são compatíveis com os descritos na literatura. Carneiro et al., 2008 estudaram 126 gestantes e estabeleceram o nomograma dos índices Doppler desta artéria em diferentes idades gestacionais. Concluíram, também, que todas as variáveis analisadas (IR, IP, PVS, RPV, VDF) não sofrem alterações ao longo segundo e terceiro trimestre da gestação (CARNEIRO et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2009)

O objetivo principal desta pesquisa foi analisar os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes portadoras de LES, sem doença renal em atividade, em relação às mulheres não-grávidas com LES e gestantes normais. Não há na literatura nenhum estudo que determinou se o LES é capaz de produzir modificações nos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica durante a gravidez. Além disso, não se sabe se o tempo de evolução da doença está associado, de modo positivo ou negativo, às alterações nos padrões dopplervelocimétricos desta artéria já que as modificações vasculares decorrentes da doença podem modificar progressivamente a reatividade e a anatomia vascular.

Neste estudo, não houve diferença significativa nos índices Doppler da artéria oftálmica de gestantes e mulheres não-grávidas portadoras de LES, exceto pelo PVS. No entanto, detectou-se valores IP e IR inferiores e RPV e VDF superiores nos grupos de mulheres com LES quando comparados ao grupo de grávidas normais. Isto sugere que a doença exerce pequeno efeito vasodilatador com queda da impedância da vasculatura sobre a circulação orbital e central, resultando em aumento de perfusão local. A presença de padrão de fluxo de baixa impedância sugere haver priorização de fluxos para o sistema nervoso central descrito também como centralização materna (NAKATSUKA et al., 2002).

Diante da vasculopatia descrita nas pacientes com lúpus, parece incoerente a detecção de sinais de hiperperfusão e vasodilatação pela análise Doppler da artéria oftálmica. Sabe-se que essa artéria origina-se da artéria carótida interna, principal vaso nutridor do sistema nervoso central. Existe uma conexão vascular importante entre os sistemas carotídeos interno e externo, através de shunt secundário, que pode determinar reatividades vasculares individuais neste território. Foi descrito, também, que mudanças nos calibres das artérias pelos mecanismos de auto-regulação dependem de múltiplas variáveis como mecanismos miogênicos, atividade simpática perivascular, produção endotelial de prostaciclina e óxido nítrico (PAULSON et al., 1990; BELFORT et al., 1999). Acredita-se que a queda da impedância na artéria oftálmica, observada neste estudo, possa decorrer de mecanismos auto-regulatórios vasculares no intuito de manter adequada oxigenação aos territórios nobres.

Ao se comparar as médias dos índices Doppler da artéria oftálmica entre gestantes lúpicas e gestantes com pré-eclâmpsia grave, verificou-se diferença estatisticamente significativa, sendo que os valores de RPV, VDF inferiores e IR, IP superiores no grupo de gestantes com lúpus. Portanto, estudos futuros poderão testar o emprego dos índices Doppler da artéria oftálmica na tentativa de se confirmar o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave em gestantes com LES.

Parte das pacientes portadoras de LES estava sob o uso de corticoterapia de baixa dosagem, drogas vasoativas, e algumas pacientes não-grávidas estavam utilizando antimaláricos. Há raros estudos na literatura referentes ao comportamento Doppler da artéria oftálmica associado ao uso de medicações e, na Obstétrica, a única droga estudada foi o sulfato de magnésio (BELFORT & MOISE, 1993). Portanto, é necessária a realização de outros estudos para elucidar se o aumento de perfusão do território vascular orbital, encontrado nas pacientes com LES, está associado ao uso de medicações ou se decorre da vasculopatia descrita nesta doença.

O PVS foi o único parâmetro Doppler da artéria oftálmica que demonstrou diferença significativa nos dois grupos de pacientes portadoras de LES. Entretanto, o PVS é variável vulnerável por depender da angulação da amostra volume que muitas vezes é tecnicamente limitada. Isso faz com que os índices não relacionados com a angulação, como IR, IP e RPV, sejam mais confiáveis na análise Doppler de artérias de pequenos calibres e trajetos angulados.

O tempo de evolução do LES não se correlacionou significativamente com as variáveis Doppler estudadas tanto para o grupo de mulheres grávidas quanto não-grávidas. Porém, vale ressaltar que a média do tempo de doença foi pequena no grupo de pacientes estudadas, e o número da amostra pode ter sido insuficiente para demonstrar a associação entre esses parâmetros. Por outro lado, também, não há relatos na literatura com os quais se possam confrontar esse resultado.

Sabe-se que o LES leva a alterações importantes e complexas na microvasculatura sistêmica ao longo do tempo. Mulheres jovens portadoras de lúpus têm altas taxas de doenças coronarianas em relação a população normal da mesma faixa etária (KAO et al., 2003). A diminuição da complacência arterial e a disfunção

endotelial podem antecipar o envelhecimento das artérias. Vários estudos descrevem a presença de aterosclerose subclínica em pacientes com LES e a patogênese desta alteração não é totalmente entendida. Tem sido proposto que a injúria vascular auto-imune promova disfunção endotelial e formação de placas ateromatosas nos vasos (CYPENTE et al, 2009).

A complacência arterial é regulada por fatores funcionais e estruturais, incluindo o óxido nítrico derivado do endotélio vascular. A disfunção arterial está associada a processo inflamatório sistêmico agudo e crônico, que está exacerbado no grupo de pacientes portadoras de LES (BOOTH et al., 2004). Vários estudos já demonstram que as citocinas, observadas em pacientes com lúpus, podem reduzir a produção do óxido nítrico, bem como alterar sua biodisponibilidade no endotélio arterial (VERMA et al., 2002).

Os conhecimentos obtidos nesse estudo poderão auxiliar no melhor entendimento da fisiopatologia do LES. bem como, poderá ser empregado, em estudos futuros, como método complementar no diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e a atividade de doença renal nas gestantes com lúpus.

7. Conclusão:

a) Não houve diferenças significativas nos índices Doppler da artéria oftálmica entre os grupos de gestantes e mulheres não-grávidas portadoras de lúpus eritematoso sistêmico. Entretanto, foi caracterizada diferença significativa entre os dois grupos de pacientes com LES quando comparados com o grupo de gestante normal.

As médias dos índices de pulsatilidade e resistência, nos dois grupos de mulheres com LES, demonstraram valores inferiores aos encontrados no grupo de gestantes normais. Já a razão entre picos de velocidade e velocidade diastólica final, nos dois grupos de mulheres com LES, demonstraram valores superiores aos encontrados no grupo de gestantes normais. Estes achados demonstram sinais de hiperperusão e hiperfluxo no território vascular orbital de pacientes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico.

b) Não houve associação significativa entre o tempo de evolução da doença com as variáveis estudadas IP, IR, PVS, RPV, VDF tanto para o grupo de gestantes com LES quanto para o grupo de não-grávidas com LES.

8. Referências Bibliográficas:

AQUINO, NMR et al.. Considerações sobre Lupus, Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide e Fibromialgia em Obstetrícia. **Femina**, São Paulo, v. 33, n. 1, p.61-67, jan. 2005.

BARBOSA AS; OLIVEIRA, AA; CABRAL, ACV. Doppler das artérias oftálmica e central da retina: novo método de auxílio ao diagnóstico diferencial dos estados hipertensivos da gravidez. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 507-8, 2000.

BELFORT, MA, MOISE, KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in pré-eclâmpsia: a randomized, placebo-controlled study. **Am J Obstet Gynecol**, v.167, n. 3, p. 661-666, Sep.1992.

BELFORT, MA. Doppler assessment of retinal blood flow velocity during parenteral magnesium treatment in patients with preeclampsia. **Magnes Res**, Houston, v. 6, n. 3, p. 239-246, Sep. 1993.

BELFORT, MA; SAADE G. Retinal vasospasm associated with visual disturbance in preeclampsia: Color flow doppler findings. **Am J Obstet Gynecol**, v.169, n. 3, p. 523-525., 1993.

BELFORT, MA et al.. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, Salt Lake city, v. 180, n. 3, p. 601-607, Mar.1999.

BELFORT, MA et al.. Pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia have high cerebral perfusion pressure. **BJOG**, Salt Lake city, v. 108, n. 11, p. 1141-1147, Nov. 2001.

BERTSIAS, G et al.. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Therapeutics. **Annals of the Rheumatic Diseases, the EULAR JOURNAL**, London, v. 67, p. 195-205, FEB. 2008. Disponível em: <http://ard.bmj.com/cgi/reprint/67/2/195>. Acesso em: 31mar.2008.

BIGOLIN, S. et al.. Achados oculares e fundoscópio em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. **Arq Bras Oftalmol**, São Paulo, v. 63, n. 5, p. 383-386, out. 2000.

BOOTH, AD et al.. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis a model of vascular inflammation. **Arthritis Reum**, Cambridge, v. 50, n. 2, p. 581-589, Feb. 2004.

BORBA, EF et al.. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol**. São Paulo, v. 48, n. 4, p. 196-207, jul./ago.2008.

CARNEIRO, RS et al.. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. **Int J Gynaecol Obstet.**, São Paulo, v.100. n. 3, p. 211-215, Mar.2008.

CERRI, GG, MOLNAR, LJ, VEZOZZO, DCP. **Doppler.**, São Paulo: Sarvier, 1996.

CYPIENE A et al.. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, Lithuania, v. 18, n. 6, p. 522-529, Jun.2009.

CUNNINGHAM FG, et al.. Distúrbios Hipertensivos na Gravidez. Tradução de Cláudia Lúcia Caetano. In **Willians Obstetrícia**. 20.ed. Rio de Janeiro- RJ Guanabara Koolan; 2000.,p. 607-652.

DAVIES, JB, RAO, PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Curr. Opin. Ophthalmol**, St Louis, v. 19, n. 6, p. 512-518, Nov.2008.

DEVALLANCEA A, LESER PG, ANDRADE LEC. Análise Crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 47, n, 4, p. 265-275, jul./ago.2007.

DINIZ, A.L.D. *et al.*. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v.37, n.4: p.1-11, 2004.

DINIZ, ALD et al.. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. **RBGO**, São Paulo, v.27, n.4:168-173, abr. 2005.

DINIZ, A.L.D. **Dopplerfluxometria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais e com pré-eclampsia** (Tese de Doutorado em Ciências). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 68f, 2005.

DINIZ ALD et al. Ophthalmic artery Doppler as measure of severe preeclampsia. **Int J Gynecol Obstet.**, Uberlândia, v. 100, n. 3, p. 216-220, Mar.2008.

EGERMAN RS, SIBAI BM. Imitators of Preeclampsia and Eclampsia. **Clinical Obstetrics and Obstetrics**, Tennessee, v. 42, n. 3, p. 551-562, Sep.1999.

ERICKSON SJ. Color doppler flow imaging of normal and abnormal orbit. **Radiology**, Wisconsin, v. 173, n. 2, p. 511-516, Nov, 1989.

FIGUERÓ-FILHO, EA et al.. Lúpus Eritematoso Sistêmico e Gestação. **Femina**. Rio de Janeiro, v. 33, n. 6, p. 451-561, jun.2005.

GADELHA, PS et al.. Complicações e manejo do lupus eritematoso sistêmico na gestação. **Femina**, Campina Grande, v. 36, n.1, p.55-59, jan.2008.

GORDON, G et al.. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. **Lupus**, Birmingham, v. 18, n. 3, p. 257-263, Mar.2009.

GUTHOFF, RF. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. **Arch Ophthalmol**, Hamburg, v. 109, p. 532-536. Apr,1991.

HAYREH, SS; DASS, R. The ophthalmic artery: intra-orbital and intra-canalicular course. **Br J Ophthalmol**, v. 46, p. 165-185,1962

HATA T et al.. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. **Gynecol Obstet Invest**. v.40, p. 32-35, 1995.

HATA, T, HATA, K, MORITAKE, K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicates by hypertensive disorders. **Am J Obstet Gynecol**, Izumo, v. 177, n.1, p.174-178, Jul. 2007.

KAO, AH, SABATINE, JM, MANZI, S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. **Curr. Opin. Rheumatol.**, Pennsylvania, v. 15, n. 5, p. 519-527, Sep.2003.

KHAMASHTA, M.A. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, London, v. 20, n. 4, p. 685-94, Aug.2006.

KLUMB, EM et al.. Impacto da nefrite lúpica sobre os resultados gestacionais de mulheres com lupus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumat.**, São Paulo, v. 45, n. 3, p.107-113, maio./jun. 2005.

LIEB, WE et al.. Color doppler imaging of the eye and orbit. **Arch Ophthalmol**, Philadelphia, v. 109, n. 4, p. 527-531, Apr.1991.

MACKENZIE, F et al.. Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. **J Ultrasound Med**. Ontario, v. 14, n. 9. p. 643-652, 1995.

MELO, AKG et al.. Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por 2 anos. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 8-19, jan./fev.2009.

NAKATSUKA, M et al.. Effect of nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women. **J Ultrasound Med**, Okayama city, v. 21, n.3, p. 309-313, Mar. 2002.

NEMETH, J. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. **J Clin Ultrasound**, v. 30, n. 6, p. 332-335, 2002.

OLIVEIRA, CA et al.. Doppler velocimetry of the ophthalmic in normal pregnancy: reference values. **J Ultrasound Med**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 5, p. 563-569, May. 2009.

PAULSON, OB; STRANDGAARD, S; EDVINSSON, L. Cerebral autoregulation. Cerebrovasc. **Brain Metab Rev**, Copenhagen, v. 2, n. 2, p.161-192. Summer. 1990.

PIMENTEL, P; RISTOW, AV; ARAÚJO, WB. **Eco-Doppler das artérias carótidas evertébrais**. Rio de Janeiro:Revinter; 1993.

OHNO, Y et al.. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. **Obstet Gynecol**. Toyohashi, v. 94, n. 3, p. 361-363, 1999.

ROBBINS, SL; KUMAR, V; COTRAN R. Doenças da imunidade. Tradução de André Luiz de Souza Melgaço. In **Patologia estrutural e funcional**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koolan, 1994, p.152-212.

RUIZ, I G, KHAMASHATA, MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. **Lupus**. v. 13, n. 9, p. 679-682, 2004.

SANTANA, RM et al.. Dopplervelocimetria em Obstetrícia. In **Obstetrícia: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola paulista de Medicina**.São Paulo: Manole, 2003. p, 401-409.

SATO, EI. Lúpus Eritematoso Sistêmico e Gravidez. In: **Hipertensão Arterial e Nefropatias na Gravidez**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 394-407.

SILVA, FRO, MESQUITA, MRS, OLIVEIRA, LG. Fisiopatologia da doença hipertensiva específica da gravidez: aspectos gerais In: **Hipertensão Arterial e Nefropatias na Gravidez**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 34-42.

SENN, BC et al.. Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. **Ger J Ophthalmol**, v. 5, n. 6, p. 386-391, 1997.

SIBAI, BM. Imitator of severe pré-eclâmpsia. **Obstetrics & Gynecology**,.Cincinatti v. 109, n. 4, p. 956-966, Apr.2007.

TAKATA, M, NAKATSUKA, M, KUDO, T. Differential blood flow in the uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclampsia women. **Obstet Gynecol**. Okayama city, v. 100, n. 3, p. 309-313, Nov. 2002.

TELLES, RW et al.. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seu fatores de risco em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 165-173, maio./jun. 2007.

VERMA S et al.. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**, Toronto, v. 106 n. 8, p. 903-919, Aug. 2002.

WAGNER, SJ et al.. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. **Lupus**, Minnesota, v. 18, n. 4, p. 342-347, Apr. 2009.

APÊNDICE A - Protocolo de Estudo 1- para grávidas normais e/ou portadoras de LES.

Data da coleta dos dados: __/__/__

Nome:

Registro:

Idade:

Cor:

Endereço:

Antecedentes Pessoais:

Antecedentes Obstétricos:

G__P__A__ DUM:

Idade gestacional (DUM):

Idade gestacional (US):

Medicações em uso:

Sintomas: ()rash malar (rash) em forma de borboleta

()rash discóide

()fotossensibilidade

----- ()úlceras orais/nasais

()artrite

()serosite

()nefropatia

()neuropatias

()alterações hematológicas

()presença de anticorpos: antinuclear e anti-SM e cels. LE

----- ()anticorpo antinúcleo (FAN)

PA (sentada):

Exames laboratoriais:

Urina I:

Proteinúria de 24hs:

outros:

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica:

IR: _____

IP: _____

PVS: _____

P2: _____

RPV: _____

VDF: _____

Ultra-sonografia obstétrica:

DBP: __mm

Fêmur: __mm

CC: __mm

Úmero: __mm

CA: ___mm

Peso fetal estimado: _____gramas

Peso esperado: 10%__50%__90%__

Placenta: Inserção: Grau O__i__ii__iii__

Cavidade amniótica: ILA:

Dopplervelocimetria:

AU IP: __ ACM IP: __

IR: __ IR: __

Relação: AU/ACM:

A. uterina direita: IP: __ A. uterina esquerda: IP: __

IR: __ IP: __

Incisura: Sim () Não () Incisura: Sim () Não ()

Data do parto: __/__/____

Peso fetal:

Agar: 1°minuto: _____ 5°minuto: _____

Intercorrências fetais:

Intercorrências maternas:

SUBSET: cutâneo,articular,muscular,serosítico cardiopulmonar, vascular
 renal neuropsiquiátrico hematológico

TRATAMENTO PREGRESSO

AINH	0	
CORTICOSTEROIDE	0	dose média
ANTIMALARICO	0	
METHOTREXATE	0	
AZATIOPRINA	0	
OUTRO	

TRATAMENTO ATUAL

AINH		
CORTICOSTEROIDE	0	dose média
ANTIMALARICO	0	dose
METHOTREXATE	0	dose
AZATIOPRINA	0	dose
CICLOFOSFAMIDA	0	dose
MICOFENOLATO	0	dose
OUTRO	

APÊNDICE C-: Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estas informações estão sendo fornecidas para você participar voluntariamente do presente estudo, cujo título é: **“Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico”**. Este trabalho será realizado por Márcia Aires Rodrigues de Freitas e Angélica Lemos Debs Diniz

Nesta pesquisa nós estamos buscando caracterizar o padrão dopplervelocimétrico da artéria oftálmica em gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico sem pressão alta. Dopplervelocimetria é um exame ultrasonográfico que avalia o fluxo sanguíneo dentro de vasos do corpo humano. Não causa dor ou lesões em você ou no feto. Este estudo irá analisar os fluxos sanguíneos (através do Doppler) de uma artéria que nutre o olho da pessoa (artéria oftálmica)

A sua participação consiste em realizar o exame de ultra-som em você deitada e com os olhos fechados, sendo colocado uma pequena quantidade de gel e o transdutor do aparelho de ultra-sonografia em contato com a sua pálpebra. A seguir será realizado o ultra-som convencional para determinar o crescimento e bem-estar fetal.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda sim sua identidade vai ser preservada.

Você não terá nenhum ônus e ganho financeiro por participar desta pesquisa.

É possível garantir a você que o exame de ultra-som do olho não provoca lesões ou dor em você ou no feto. A realização do estudo ajudará a diferenciar se a elevação da pressão arterial durante a gravidez ocorre devido a uma piora do Lúpus ou se é uma complicação da gestação, denominada de pré-eclâmpsia. Atualmente estas duas doenças só são possíveis de diferenciar após a realização de biópsia renal.

A senhora é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para você.

Um cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com a senhora.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa a senhora poderá entrar em contato com a pesquisadora Márcia Aires Rodrigues de Freitas

Endereço e telefone da pesquisadora:

Rua Bernardo Cupertino, 365-Martins

Telefones: (34)32340591

ou

Endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU)

Av.: João Naves de Ávila, 2121/ Campus Santa Mônica -Bloco J.

Telefone: (34)32394531

Uberlândia, --- de-----de2008

Participante da pesquisa

APÊNDICE D - Quadro geral dos exames ultrassonográficos:

Grupo I – Grupo Grávidas Normais						
PACIENTE	IR	IP	PVS	P2	RPV	VDF
1	81	2,1	29,2	15,9	0,54	5,6
2	92	2,99	25,02	10,7	0,42	2,1
3	88	2,39	28,89	15,58	0,53	3,57
4	85	2,01	28,55	15,55	0,54	4,22
5	80	1,97	36,74	13,32	0,35	7,47
6	86	2,8	23,7	13,63	0,57	3,25
7	89	2,2	33,95	14,29	0,42	3,9
8	86	2,78	27,5	13,63	0,49	3,89
9	82	2,11	27,45	15,27	0,55	4,87
10	88	2,8	34	18,49	0,54	4,22
11	83	2,89	22,42	11,7	0,52	3,25
12	77	1,98	37,92	18,3	0,48	8,83
13	89	2,29	29,6	15,31	0,51	3,26
14	85	2,19	39,6	22,09	0,55	6,82
15	85	1,99	32,52	18,21	0,55	4,72
16	79	2,41	51,24	35,13	0,68	10,74
17	84	2,56	45,48	23,98	0,52	7,03
18	88	2,67	44,67	18,84	0,42	5,36
19	90	2,85	47,11	21,44	0,45	4,55
20	87	2,75	45,1	20,1	0,42	4,12

Grupo II – Grupo Gestantes com Lúpus						
Paciente	IR	IP	PVS	P2	RPV	VDF
1	75	1,57	48	42	0,87	12
2	81	2,35	41	23,4	0,57	11,6
3	88	2,33	48	24,6	0,51	18
4	75	1,91	28	12,9	0,46	7
5	74	1,66	27	17,2	0,63	5,24
6	83	2,21	34	20,4	0,6	12,7
7	76	1,45	21	18	0,86	5
8	77	2,45	43,59	25,43	0,58	9,91
9	72	2,56	31,96	19,75	0,61	8,84
10	80	1,81	40,95	19,38	0,47	7,41

Grupo II – Grupo Não-Grávidas com Lúpus						
Paciente	IR	IP	PVS	P2	RPV	VDF
1	76	1.63	29.37	24	0,81	13,7
2	77	1,79	20	14,3	0,77	4,4
3	90	2,73	28,7	12,3	0,42	8,6
4	77	2	19,4	12,4	0,64	4,5
5	72	1,42	21,4	15,2	0,7	5,3
6	83	2,21	34	20,4	0,6	12,7
7	72	1,56	34,4	22,9	0,66	9,47
8	75	1,52	28	20	0,71	7
9	72	1,56	34,4	22,9	0,66	9,47
10	80	1,92	27,84	16,4	0,59	4,86
11	78	1,62	22,8	15,8	0,69	5
12	83	2,59	35,2	16,4	0,46	6
13	77	1,98	26,07	16,6	0,36	6,7
14	86	2,51	20,01	13,01	0,65	2,86
15	72	1,32	44	35	0,79	12,5
16	80	1,72	23,2	22	0,94	19,4
17	78	2	26,9	14,8	0,55	6,19

Anexo - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531/4173; e-mail: cep@propp.ufu.br
www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 567/08 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO
REGISTRO CEP/UFU 201/08

Projeto Pesquisa: Dopplerfluxometria da artéria oftálmica em gestantes portadores de
Lúpus Erimatoso Sistêmico

Pesquisador Responsável: Angélica Lemos Debs Diniz

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que

- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa;
- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto;
- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do relatório final: abril de 2009

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS. O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 24 de outubro de 2008.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- * O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retrair seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - item IV 1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (item IV 2.d).
- * O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que dispõe na Res. CNS item III.3 z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco em dano não previsto ao sujeito participante ou quando considerar a superioridade de regime - exceto dos dois grupos da pesquisa (item V.3) que requer ação imediata.
- * O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave, mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - quanto ao seu posterior andamento.
- * Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e completa, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados inicialmente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também a mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem anexadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

