



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**PONTOS DE CORTE DOS ÍNDICES DOPPLERVELOCIMÉTRICOS DA ARTÉRIA
OFTÁLMICA PARA DIAGNÓSTICO DA PRÉ-ECLÂMPSIA: NOVA ABORDAGEM**

VÍTOR FERNANDO SILVA DE CAMPOS MENÊSES

UBERLÂNDIA

2020

VÍTOR FERNANDO SILVA DE CAMPOS MENÊSES

**PONTOS DE CORTE DOS ÍNDICES DOPPLERVELOCIMÉTRICOS DA ARTÉRIA
OFTÁLMICA PARA DIAGNÓSTICO DA PRÉ-ECLÂMPSIA: NOVA ABORDAGEM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dra. Angélica Lemos Debs
Diniz

UBERLÂNDIA

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M543 Meneses, Vítor Fernando Silva de Campos, 1989-
2020 Pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da artéria
oftálmica para diagnóstico da pré-eclâmpsia: nova abordagem
[recurso eletrônico] / Vítor Fernando Silva de Campos Meneses. -
2020.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.483>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Diniz, Angélica Lemos Debs, 1966-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação
em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074


UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902

Telefone: 34 3225-8604 - www.ppcsafamed.ufu.br - copme@ufu.br


ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

| | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------|-------|-----------------------|-------|
| Programa de Pós-Graduação em: | Ciências da Saúde | | | | |
| Defesa de: | Dissertação de Mestrado Profissional do PPCSA, 005/2020 | | | | |
| Data: | 17 de junho de 2020 | Hora de início: | 14:00 | Hora de encerramento: | 16:00 |
| Matrícula do Discente: | 11812PSC013 | | | | |
| Nome do Discente: | Vítor Fernando Silva de Campos Meneses | | | | |
| Título do Trabalho: | Pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica para diagnóstico da pré-eclâmpsia: nova abordagem | | | | |
| Área de concentração: | Ciências da Saúde | | | | |
| Linha de pesquisa: | Reabilitação da Saúde | | | | |
| Projeto de Pesquisa de vinculação: | Emprego da ecografia com doppler no diagnóstico e tratamento da gravidez de alto risco e das doenças crônicas | | | | |

Reuniu-se, via webconferência, na sala virtual do PPCSA na plataforma MConf/RNP, da Universidade Federal de Uberlândia, em conformidade com a Portaria nº 36, de 19 de março de 2020, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Márcia Aires Rodrigues de Freitas - FAMED/UFU; Fabricio da Silva Costa - FMRP/USP; e Angélica Lemos Debs Diniz - FAMED/UFU, orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Angélica Lemos Debs Diniz, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio da Silva Costa, Usuário Externo**, em 17/06/2020, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angélica Lemos Debs Diniz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 17/06/2020, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 17/06/2020, às 20:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2087464** e o código CRC **BEB6F4A6**.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Vítor Fernando Silva de Campos Menêses

Pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica para diagnóstico da pré-eclâmpsia: nova abordagem

Presidente da banca (orientador): Prof. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Profa. Dra. Márcia Aires Rodrigues de Freitas

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dr. Fabricio da Silva Costa

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

DEDICATÓRIA

*Dedico este manuscrito a meus pais, Mário de
Campos Meneses e Célia Regina Lopes
Silva de Meneses, pelo apoio incondicional
e estímulo ao crescimento pessoal.
Aos meus irmãos, Livia Cristina, Mário Filho
e Marcus Otávio, meus melhores amigos,
pelo incentivo.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter dado ao ser humano a inteligência e a capacidade de utilizar dela para a continuidade de Sua criação.

À Professora Doutora Angélica Lemos Debs Diniz, pelo exemplo de pesquisadora, que dispendeu horas de seus dias na minha orientação. Agradeço, ainda, pela oportunidade, amizade, carinho e pelo conhecimento compartilhado. Saiba que em ti espelho a competência e a excelência na profissão.

Ao colega Welington Ued Naves que contribuiu na composição dos dados.

Às colegas Márcia Aires Rodrigues de Freitas e Camila Toffoli Ribeiro, que enriqueceram o manuscrito por meio de uma leitura crítica do artigo aqui apresentado.

Aos profissionais do Setor de Arquivo, pela disponibilidade quando requisitados e por manter tudo organizado, tornando menos custosa a coleta dos dados.

Às participantes do estudo, que foram essenciais para a existência desta pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho. Meu sincero agradecimento.

“Se queres conhecer o passado, examina o presente
que é o resultado; se queres conhecer o futuro,
examina o presente que é a causa.”

Confucio

RESUMO

Objetivos: Determinar ponto de corte dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica (AO) para identificação de pacientes com pré-eclâmpsia (PE) em comparação à pacientes saudáveis.

Métodos: Estudo observacional prospectivo envolvendo 266 gestantes no segundo e terceiro trimestres de gestação, 133 com diagnóstico de PE e 133 gestantes saudáveis. Todas as participantes foram submetidas à avaliação Doppler da AO, obtendo-se o Índice de Pulsatilidade (IP), Índice de Resistência (IR), o Pico de Velocidade Sistólica (PVS), o Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2), a Velocidade Diastólica Final (VDF) e Razão entre Picos de Velocidade (RPV), e as médias comparadas por meio do teste t de Student. Para determinação do ponto de corte foi realizada a curva característica de resposta do observador (ROC), com cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E) e acurácia (A) para cada variável.

Resultados: Na análise ROC, o P2 e RPV exibiram desempenho superior aos demais parâmetros isolados no diagnóstico de PE. Testaram-se dois pontos de corte, o primeiro com $RPV \geq 0.70$, obtendo-se A: 88.72%, S: 81.95% e E: 95.48%, e outro ponto de corte de ≥ 0.75 , obtendo-se A: 86.24%, S: 74.43% e E: 99.24%. Já o $P2 \geq 21.5$ cm/s demonstrou A: 87.59%, S: 84.96% e E: 90.22%. A associação do $RPV \geq 0.70$ e $P2 \geq 21.5$ cm/s demonstrou: A: 92.48%, S: 95.49% e E: 89.47%.

Conclusão: A ultrassonografia com Doppler da AO mostrou-se método complementar factível e de alta performance no diagnóstico de PE. O P2 e RPV foram os índices isolados com melhor desempenho na identificação de gestantes com PE, quando adotado $P2 \geq 21,5$ cm/s e $RPV \geq 0.70$, porém a associação dos dois índices atingiu melhor performance diagnóstica no que se refere a sensibilidade. A melhor especificidade para detecção da PE foi atingido com a adoção do $RPV \geq 0.75$.

Palavras-chave: artéria oftálmica; pré-eclâmpsia; Doppler; diagnóstico.

ABSTRACT

Objectives: To establish a cutoff value of the ophthalmic artery (OA) Doppler velocimetry to diagnose patients with pre-eclampsia (PE), comparing to healthy control patients.

Methods: This prospective observational study enrolled 266 women in the second and third trimesters of pregnancy – 133 with PE and 133 healthy pregnant women. All patients were evaluated by OA Doppler sonography to assess its pulsatility index (PI), resistance index (RI), peak systolic velocity (PVS), second peak systolic velocity (P2), end diastolic velocity (EDV), and peak ratio (PR), and to compare the means using Student's T test. A Receiver Operating Characteristics (ROC) curve has been performed to establish the cutoff value, and estimate the sensitivity (S), specificity (Sp), and accuracy (A) of all variables.

Results: The ROC curve analysis showed that P2 and PR were superior to the other parameters in PE diagnosis. We tested two cutoff values: (1) using $PR \geq 0.70$, we obtained A: 88.72%, S: 81.95%, and Sp: 95.48% and (2) using $PR \geq 0.75$, we obtained A: 86.24%, S: 74.43%, and Sp: 99.24%. Yet, by adopting $P2 \geq 21.5$ cm/s, we obtained A: 87.59%, S: 84.96%, and Sp: 90.22%. The association of $PR \geq 0.70$ and $P2 \geq 21.5$ cm/s resulted in A: 92.48%, S: 95.49%, and Sp: 89.47%.

Conclusion: The OA Doppler sonography has proven to be an effective and high-performance complementary imaging examination in PE diagnosis. P2 and PR were superior to the other parameters in PE diagnosis when using $P2 \geq 21.5$ cm/s and $PR \geq 0.70$. However, the association of both P2 and PR resulted in the best diagnostic performance regarding sensitivity. Using $PR \geq 0.75$, we achieved the best Sp for PE detection.

Keywords: ophthalmic artery; preeclampsia; Doppler; diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1: Padrão espectral da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, sendo PVS, o primeiro pico de velocidade sistólica e o P2 o segundo pico de velocidade sistólica..... 21
- Figura 2: Curva ROC da razão entre picos de velocidade da artéria oftálmica, usando o valor de corte ≥ 0.75 para diagnóstico de pré-eclâmpsia em relação ao grupo de gestantes saudáveis..... 24
- Figura 3: Curva ROC da segunda onda de velocidade sistólica da artéria oftálmica, usando o valor de corte ≥ 21.5 cm/seg para diagnóstico de pré-eclâmpsia em relação ao grupo de gestantes saudáveis 24

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características demográficas da população de estudo (n= 266) | 22 |
| Tabela 2: Comparação entre as médias das variáveis Doppler da artéria oftálmica entre as pacientes com pré-eclâmpsia e gestantes saudáveis do grupo controle | 23 |
| Tabela 3: Pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos de melhor performance diagnóstica na pré-eclâmpsia | 25 |
| Tabela 4: Pontos de corte das outras variáveis Doppler da artéria oftálmica | 25 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ACOG | <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> |
| AO | Artéria Oftálmica |
| E | Especificidade |
| FEBRASGO | Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia |
| HAC | Hipertensão Arterial Crônica |
| HC-UFU | Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia |
| HELLP | <i>Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count</i> |
| Hz | Hertz |
| IC 95% | Intervalos de Confiança de 95% |
| IG | Idade Gestacional |
| IP | Índice de Pulsatilidade |
| IR | Índice de Resistência |
| ISSHP | <i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i> |
| KHz | Kilohertz |
| OVF | Onda de Velocidade de Fluxo |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAM | Pressão Arterial Média |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PE | Pré-eclâmpsia |
| PVS | Pico de Velocidade Sistólica |
| ROC | <i>Receiver Operating Characteristics</i> |
| RPV | Razão entre os Picos de Velocidade |
| RVN | Razão de Verossimilhança Negativa |
| RVP | Razão de Verossimilhança Positiva |
| S | Sensibilidade |
| VDF | Velocidade Diastólica Final |
| VPN | Valor Preditivo Negativo |
| VPP | Valor Preditivo Positivo |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 13 |
| 2.1 A Aplicabilidade da Ultrassonografia | 13 |
| 2.2 Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica | 14 |
| 2.2.1 Doppler da Artéria Oftálmica e Pré-Eclâmpsia | 14 |
| 3. OBJETIVO | 16 |
| 4. ARTIGO | 17 |
| 4.1 Contribuição | 17 |
| 4.2 Introdução | 17 |
| 4.3 Métodos | 18 |
| 4.3.1 População de estudo | 18 |
| 4.3.2 Diagnóstico e classificação de pré-eclâmpsia | 19 |
| 4.3.3 O estudo Doppler da artéria oftálmica | 19 |
| 4.3.4 Análise estatística | 20 |
| 4.4 Resultados | 21 |
| 4.4.1. Valores de corte na pré-eclâmpsia versus grupo saudável | 22 |
| 4.5 Discussão | 24 |
| 4.6 Agradecimentos | 28 |
| 4.7 Referências | 28 |
| 5. REFERÊNCIAS | 31 |
| APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha da pesquisa..... | 37 |
| ANEXO A – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 38 |
| ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa | 40 |

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multissistêmica e multifatorial. Sua incidência ocorre entre 1,2% a 4,2% de todas as gestações (ABALOS, 2013) e é responsável por altas taxas de morbi-mortalidade materna em todo o mundo (KHAN, 2006; ACOG, 2019), atingindo índice de mortalidade de 15% a 20% em países desenvolvidos (SIBAI, 2005). As síndromes hipertensivas como um todo, constituem fator causal relativo às mortes maternas e perinatais, acarretando limitações definitivas na saúde materna e sérios problemas em consequência da prematuridade iatrogênica associada, sendo a PE a principal causa de prematuridade eletiva no Brasil (FEBRASGO, 2017). Frente a esse cenário, é de suma importância a detecção precoce da afecção, como forma de reduzir danos maternos e perinatais.

O diagnóstico clássico de PE, segundo os critérios de 2001 *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), é baseado na presença de hipertensão arterial em mulheres com 20 semanas ou mais de gestação, sendo considerada pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg em duas ocasiões distintas, somada à coexistência de proteinúria. A simples definição da PE como hipertensão e proteinúria contradiz a complexidade do agravo, cujos critérios diagnósticos, fisiopatologia e classificações vêm sendo modificados atualmente (ACOG, 2013; BROWN, 2018; AZUSA, 2019). Em 2013, a *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) revisou os critérios diagnósticos para PE, contemplando aquelas pacientes que, apesar da hipertensão arterial, não possuíam índices significativos de proteína na urina. E a ISSHP, em 2018, ratificou que nesses casos, o diagnóstico poderia ser firmado na presença de hipertensão e qualquer outro dos seguintes critérios: trombocitopenia, insuficiência renal de início recente, alteração da função hepática, edema pulmonar ou sintomas cerebrais ou distúrbios visuais.

A centralização da patogênese da doença na região placentária vem sendo contrastada pelo conceito de que as disfunções cardiovasculares e endoteliais também participam e contribuem para o desenvolvimento de distúrbios hipertensivos durante a gravidez (MELCHIORRE, 2016; KALAFAT, 2017; DINIZ, 2020). Considerando que ainda existem várias lacunas na fisiopatologia da PE, diversidade de formas clínicas e heterogeneidade entre as populações, parece razoável que se amplie o leque de ferramentas diagnósticas da doença, com extensão para a análise do compartimento cardiovascular e cerebral. Dentro deste contexto, surge a opção de se empregar a ultrassonografia Doppler da artéria oftálmica (AO)

como método na análise da circulação cerebral e reatividade vascular/endotelial de gestantes com suspeita de PE, em suas diversas formas clínicas.

Apesar do Doppler da AO já ter sido descrito como ferramenta útil na identificação de modificações vasculares centrais no grupo de gestantes com PE (HATA, 1995; DINIZ, 2008; KALAFAT, 2018), não há na literatura estudos que avaliaram um número expressivo de pacientes, bem como não há pontos de corte estabelecidos para todos os índices atualmente adotados na quantificação da onda de velocidade de fluxo desta artéria para diagnóstico da PE.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A APLICABILIDADE DA ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia é uma modalidade de exame imagiológico baseado na aplicação de sons de alta frequência sobre os tecidos, e por meio das propriedades físicas do som e seu comportamento nos diferentes meios torna-se possível a aquisição de imagens (HANGIANDREOU, 2003). Trata-se de uma ferramenta amplamente utilizada na obstetrícia, com aplicação não apenas na avaliação biométrica do feto, mas também no estudo da circulação uteroplacentária e fetal, por meio do artifício do Doppler. O início do seu uso na ginecologia e obstetrícia data de 1958, com a publicação de Ian Donald intitulada “*The investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound*”, no *Lancet*, que, apesar do título, foi dedicada exclusivamente nesta grande área da medicina, contendo as primeiras imagens ultrassonográficas de feto intraútero (CAMPBELL, 2013). Já a demonstração da forma de onda usando a avaliação dopplervelocimétrica na obstetrícia, à princípio da artéria umbilical, segundo esse mesmo autor, foi relatada no início da década de 1960 no Japão, e a sua apresentação utilizando varreduras estáticas em 1977 por Fitzgerald e Drumm, de Dublin.

No ano de 1958 foi publicado um estudo com utilização do método ultrassonográfico para avaliação das estruturas oculares - o mais antigo encontrado na revisão bibliográfica realizada - à princípio voltado para avaliação de partes moles, com identificação de agravos oftalmológicos, cujo autor foi Gilbert Baum et al., com artigo intitulado “*The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology*”. Entretanto, segundo Hallack et.al (2010), data do final da década de 80 os primeiros estudos explorando a circulação ocular por meio do Doppler, ainda voltados para patologias específicas do olho, e do início da década de 90, seu uso para avaliação da circulação materna em gestantes com PE.

A dopplerevelocimetria é um artifício utilizado no estudo ultrassonográfico como forma de avaliação de fluxo, sobretudo fluxo sanguíneo, por meio do princípio do efeito Doppler, que foi descrito ainda no século XIX e consiste na observação feita por Johann Doppler de que o comprimento de uma onda sonora produzida por uma fonte em movimento sofria alteração, sendo possível estimar a direção da onda e sua velocidade (SANTOS, 2012). Sua utilização na medicina ganhou força no século XX, com incorporação nos aparelhos de ultrassonografia em 1985 (CAMPBELL, 2013).

2.2 DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA

A AO é o primeiro grande ramo da artéria carótida interna, à qual possui papel determinante na irrigação cerebral, sendo a ela atribuído comportamento de fluxo semelhante à circulação cerebrovascular, tendo vista a sua similaridade embriológica e funcional com as arteríolas cerebrais (DINIZ, 2004; MATIAS, 2014).

A avaliação do fluxo da AO se dá por meio da análise do Doppler ultrassonográfico, que pode ser realizada utilizando aparelhos de ultrassonografia que possuam essa tecnologia. No presente estudo a técnica utilizada foi a descrita por Erickson, 1989, modificada, com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, de olhos fechados, utilizando o transdutor de alta frequência (10 MHz), que é posicionando transversalmente sobre a pálpebra, com utilização de pequena quantidade de gel e sem pressioná-la. Por meio do Doppler colorido identifica-se a artéria e imagens para avaliação espectral (Doppler pulsado) são obtidas em sequência, com registro de quatro ondas, utilizando ângulo da amostra volume inferior a 20 graus, filtro de 50 Hz, frequência de repetição de pulso de 5 KHz, amostra volume de 2 mm e índice mecânico < 1.0.

As variáveis atualmente adotadas para avaliação são o Índice de Pulsatilidade (IP), Índice de Resistência (IR), o Primeiro Pico de Velocidade Sistólica (PVS), o Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2), a Velocidade Diastólica Final (VDF) e Razão entre Picos de Velocidade ($RPV = P2 / PVS$), obtidos automaticamente pelo *software* do aparelho, à exceção do P2, que, neste estudo, foi obtido manualmente, e da RPV, que é calculada separadamente.

2.2.1 DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA E PRÉ-ECLÂMPSIA

Em 1992, Hata et al. publicou sobre o padrão de fluxo na AO de gestantes com PE, comparado a mulheres não gestantes e gestantes sem hipertensão, associando a doença à

hiperperfusão orbital, marcado pelo aumento da velocidade sistólica desta artéria. Em 1995, esse mesmo autor constatou a redução nos índices de pulsatilidade (IP) da AO e elevação da velocidade sistólica no grupo de PE, permitindo novos horizontes a respeito do conhecimento da fisiopatologia da doença, que até então era atribuída à vasoconstrição sistêmica, lançando base para futuros estudos no que se diz respeito às alterações hemodinâmicas determinadas pela PE.

Desde Hata, outros autores estudam o comportamento de fluxo da AO nesse grupo de paciente. Em 2002, Takata et al. descreveu um novo índice, a RPV, e apontou este como o marcador de maior utilidade na detecção da alteração vascular central, sendo observado valores mais elevados em pacientes com PE grave. A partir de então, outros pesquisadores buscaram correlação deste índice como forma de predição da doença e de desfechos desfavoráveis na gestação.

Há evidência na literatura da utilidade do Doppler nesta artéria no que se refere a predição da PE. Kalafat et.al, 2018, publicou uma revisão sistemática e metanálise à respeito da utilização do método como preditor da doença, incluindo trabalhos de autores brasileiros, indicando que as alterações dopplervelocimétricas da AO podem estar associadas à consequente adaptação hemodinâmica materna à doença. Diniz et al. (2008) mostrou que o RPV, PSV e EDV eram mais elevadas nas pacientes com PE grave e comparou os índices dessas pacientes com aquelas com HAC, sugerindo ponto de corte para diferenciação entre esses dois grupos de $RPV \geq 0.75$. Há outros artigos publicados que confirmam essa hiperperfusão e queda da impedância nos compartimentos orbital e central (BARBOSA, 2010; OLATUNJI, 2015; CHAVES, 2017).

Outros autores como Oliveira (2013), Ozdemir (2020) e Matias (2020) também trabalharam na avaliação das alterações do Doppler da AO em gestantes com distúrbio hipertensivo e todos eles encontraram valores elevados de RPV no grupo PE. Ozdemir, por exemplo, utilizou ainda esses índices com intuito de identificação de gestantes com risco de desfechos adversos maternos e predição de nascimento pré-termo. Outro estudo que analisou o valor o RPV da AO como método associado ao desfecho adverso da PE, encontrou associação positiva entre a elevação da RPV e aumento do risco de desfecho adverso materno (crise hipertensiva, eclâmpsia, síndrome HELLP, morte materna e internação das gestantes na unidade de terapia intensiva), bem como maior risco de prematuridade (CHAVES, 2017).

Apesar dos vários estudos sobre o Doppler da AO neste grupo de paciente, não há na literatura estudos que avaliaram o exame como método plausível no diagnóstico de PE. Como

a artéria oftálmica reflete a circulação central, o seu uso pode ser útil na identificação de alterações cerebrais e, conseqüentemente, no auxílio diagnóstico da PE.

3 OBJETIVO

O principal objetivo deste estudo será calcular a performance e pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da AO de pacientes diagnosticadas com quadro de PE, em relação a um grupo de gestantes saudáveis, como possível ferramenta diagnóstica.

4 ARTIGO

Título: Pontos de corte dos Índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica para diagnóstico da pré-eclâmpsia: nova abordagem

Contribuição

Quais são as novas descobertas deste trabalho?

A pré-eclâmpsia (PE) é uma patologia complexa, com evidências científicas de que a sua patogênese vai além do leito uteroplacentário, sendo associada a disfunções endoteliais sistêmicas e cardiovasculares. Tem-se estudado as alterações do fluxo da artéria oftálmica (AO) por meio do Doppler como forma de avaliação da circulação central nessas pacientes. Neste estudo, foram determinados pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da AO para contribuição diagnóstica da pré-eclâmpsia, obtendo-se boa acurácia.

Quais são as implicações clínicas deste trabalho?

A ultrassonografia Doppler da AO como método complementar no diagnóstico de PE na rotina clínica poderá ser útil no esclarecimento do diagnóstico daquelas pacientes que não atendem aos critérios clássicos da PE ou até mesmo não apresentem outros achados críticos, bem como cursam com doenças que confundem seu diagnóstico, otimizando o atendimento e tratamento das gestantes. Também se espera, com a definição dos pontos de corte da AO, testarmos o método no futuro, como parâmetro preditor de desfechos adversos maternos em quadros de PE na forma grave.

Introdução:

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multissistêmica e multifatorial (1). Sua incidência ocorre entre 1,2% a 4,2% de todas as gestações (2), responsável por altas taxas de morbimortalidade materna em todo o mundo (3-5). Sabe-se que o diagnóstico da PE vem sofrendo adaptações ao longo dos anos, embasado no maior entendimento da sua complexidade e largo espectro de apresentação, tudo isso com o objetivo de adequações frente as antigas definições simplistas da doença (6-9). A centralização da sua patogênese na região placentária vem sendo contrastada pelo conceito de que as disfunções cardiovasculares e endoteliais também participam e contribuem para o desenvolvimento de distúrbios hipertensivos durante a

gravidez (10-12). Além disso, assumimos a hipótese de que há casos cujo diagnóstico possa ser dificultado por não enquadramento nos conceitos clássicos descritos até o momento ou por serem casos de pré-eclâmpsia *like* síndrome (13).

Considerando que existem várias lacunas na fisiopatologia da PE, diversidade de formas clínicas e heterogeneidade entre as populações, parece razoável ampliar o leque de ferramentas diagnósticas da doença, com extensão para a análise do compartimento cardiovascular e cerebral, sobretudo naquelas pacientes que não preenchem os critérios diagnósticos estabelecidos atualmente. Dentro deste contexto, surge a opção de se empregar o Doppler da artéria oftálmica (AO) como método adicional na análise da circulação cerebral e reatividade vascular/endotelial de gestantes com suspeita de PE, em suas diversas formas clínicas. Como já publicado por vários autores, a AO pode ser útil na identificação de alterações da circulação cerebral e reatividade vascular, com identificação de hiperperusão e queda da impedância no território central de gestantes portadoras de PE em suas várias formas de manifestação (14-17).

Há evidência na literatura da utilidade do Doppler nesta artéria para predição e diagnóstico da PE, bem como está publicado a manutenção das alterações vasculares no puerpério tardio e remoto deste grupo de gestantes com alterações cardiovasculares (18-21). Apesar da aplicação do Doppler na identificação de modificações vasculares centrais na PE, não há na literatura estudos com número expressivo de pacientes, nem pontos de corte estabelecidos para todos os índices atualmente adotados na quantificação da onda de velocidade de fluxo (OVF) da AO.

O objetivo do atual estudo será calcular a performance e pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da AO de pacientes diagnosticadas com quadro de PE, sem outras comorbidades, na discriminação em relação a um grupo de gestantes saudáveis.

Métodos:

População de Estudo

Realizado estudo observacional e prospectivo envolvendo 266 pacientes com gestação única entre 20 e 41 semanas, atendidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Foram avaliadas gestantes atendidas nos ambulatórios de alto risco, risco habitual e em consultas de pronto-atendimento da obstetrícia do HC-UFU entre os anos de 2018 e 2020.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Uberlândia, sob o número CCAE: 11137418.8.00005152/2018. As pacientes foram informadas sobre o teor de pesquisa e manifestaram sua concordância em participar do estudo assinando termo de consentimento livre e esclarecido.

As participantes foram incluídas consecutivamente no estudo, caracterizando amostra por conveniência. Para as gestantes do grupo controle, saudáveis, foi considerado concepção natural, sem indução medicamentosa ou métodos de fertilização *in vitro* e ausência de qualquer comorbidade, sem complicações até o momento do parto. Todas as gestantes do grupo controle foram acompanhadas até o momento do parto, para garantir ausência de comorbidades. Os critérios de inclusão adotados para o grupo de estudo foram gestação única e diagnóstico de PE segundo os critérios adotados pela Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (9), sem outras comorbidades. Foram excluídas gestantes em trabalho de parto, diabéticas, hipertensas crônicas, eclâmpsia, cardiopatas e/ou com vasculopatias, gravidezes gemelares, usuárias drogas ilícitas, tabagistas, doenças prévias informadas pela paciente como doença ocular vascular obstrutiva (trombose), cirurgia ocular prévia e óbito fetal. Todas as gestantes portadoras de PE do estudo estavam sob uso de anti-hipertensivos orais, incluindo metildopa e, algumas, em uso de hidralazina.

Diagnóstico de Pré-eclâmpsia

Para cada gestante foi realizada a aferição da pressão arterial sistêmica no membro superior esquerdo em posição sentada, com esfigmomanômetro digital, calculada a pressão arterial média (PAM) por meio da fórmula $PAM = [(2 \times \text{pressão diastólica}) + \text{pressão sistólica}] / 3$ e calculada a idade gestacional (IG) baseado no ultrassom de primeiro trimestre. Para a determinação do grupo das gestantes com PE, foram utilizados os critérios clássicos da *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), o qual considera elevação dos níveis pressóricos ($PAS \geq 140$ ou $PAD \geq 90$ mmHg) em mulheres com 20 semanas ou mais de gestação, e presença de proteinúria de 24 horas ≥ 300 mg ou relação proteína/creatinina ≥ 0.3 ou proteína em fita $\geq 1+$ (9).

O Estudo Doppler da Artéria Oftálmica

Análise dopplervelocimétrica da AO foi realizada com equipamento Medison Sonoace X6, Japão, adotando a técnica descrita por Erickson et al. modificada (22). Os exames foram realizados com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, utilizando o transdutor de 10 MHz. Com os olhos fechados e sem pressionar a pálpebra das participantes,

o aparelho foi posicionado transversalmente, com utilização de pequena quantidade de gel. Identificou-se o vaso por meio do Doppler colorido, sendo obtidas imagens para avaliação espectral e registro de quatro ondas, utilizando ângulo da amostra volume inferior a 20 graus, filtro de 50 Hz, frequência de repetição de pulso de 5 KHz, amostra volume de 2 mm e índice mecânico < 1.0, por dois examinadores experientes.

A aferição dos índices foi executada em apenas um dos olhos. As variáveis analisadas foram: o Índice de Pulsatilidade (IP), Índice de Resistência (IR), o Primeiro Pico de Velocidade Sistólica (PVS), o Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2) e a Velocidade Diastólica Final (VDF), calculados automaticamente pelo *software* do aparelho de ultrassonografia, exceto o P2, que foi medido manualmente (figura 1). Foi calculada a razão entre picos de velocidade (RPV), quociente da divisão de P2 pelo PVS ($RPV = P2 / PVS$).

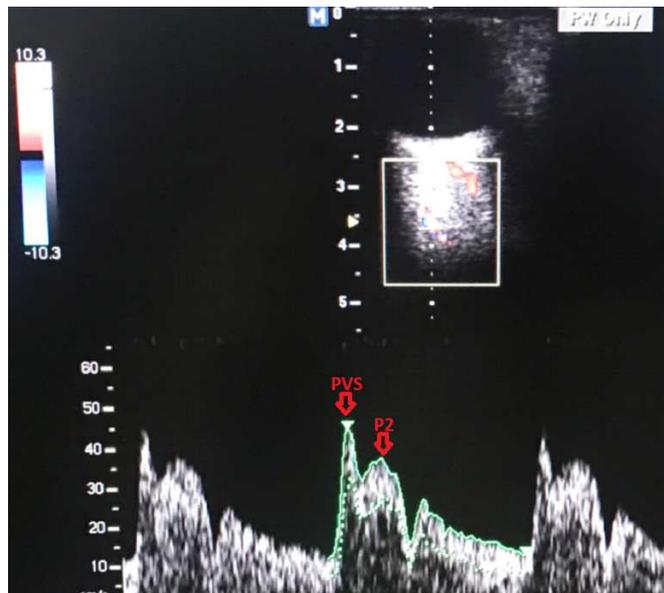


Figura 1: Padrão espectral da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, sendo PVS, o primeiro pico de velocidade sistólica e o P2, o segundo pico de velocidade sistólica.

Análise Estatística

O cálculo amostral foi realizado usando G-Power 3.1.9.4 (Franz Faul, Universität Kiel, Germany), com delimitação de 266 gestantes, teste bicaudal, erro alfa de 0.05 e poder do teste de 80%.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, v.21, IBM Corp., Armonk, NY, USA) calculando para as variáveis contínuas, média, desvio padrão e intervalo de confiança. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'Agostino-Pearson. Para a comparação entre as médias das variáveis

dos grupos de PE e controle foi adotado teste t de Student. Para todas as análises foi adotada significância de 95%.

Para determinação do ponto de corte foi realizada a curva característica de resposta do observador (ROC), com cálculo da área sob a curva (ASC), sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia (A), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) para cada variável. Foi considerado como boa acurácia aquela > 80% ou área sob a curva > 0.8.

Resultados

Foram totalizadas 266 gestantes no segundo e terceiro trimestres. No grupo de PE, composto por 133 gestantes, 23 estavam no segundo e 110 no terceiro trimestres. As características clínicas e número de gestantes avaliadas, para a execução deste estudo, estão descritas na Tabela 1. O grupo total de gestantes com PE foi pareado com o grupo de gestantes saudáveis em relação à idade materna (p:0.1175).

Tabela 1: Características demográficas da população de estudo (n= 266)

| | Pré-eclâmpsia | IC 95% | Gestantes saudáveis | IC 95% |
|-----------------------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|
| Tamanho amostral | 133 | - | 133 | - |
| Idade (anos) | 27.20 ± 6.66 | 26.05-28.34 | 26.04 ± 5.28 | 25.13-26.94 |
| Idade Gestacional (semanas) | 32.37± 4.67 | 31.57-33.17 | 30.76 ± 6.79 | 29.60-31.93 |
| Idade Gestacional (dias) | 227.98 ± 32.74 | 222.36-233.59 | 216.94 ± 46.66 | 208.94-224.94 |
| PAS (mmHg) | 152.56 ± 18.58 | 149.37-155.74 | 111.92 ± 11.09 | 110.02-113.82 |
| PAD (mmHg) | 98.35 ± 12.43 | 96.22-100.48 | 70.79 ± 6.54 | 69.67-71.91 |
| PAM (mmHg) | 116.42 ± 13.36 | 114.13-118.71 | 84.50 ± 7.65 | 83.19-85.81 |

Abreviações: PAS, Pressão Arterial Sistólica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; PAM, Pressão Arterial Média; IC, Intervalo de confiança.

Identificou-se significativa redução da impedância e sinais hiperperfusão arterial orbital no grupo de gestantes com PE. Este padrão foi demonstrado frente a achados de menores médias dos IR e IP, e maiores médias do PVS, P2, RPV e VDF no grupo de PE em relação às gestantes saudáveis, aqui representadas na Tabela 2.

Tabela 2: Comparação entre as médias das variáveis Doppler da artéria oftálmica entre as pacientes com pré-eclâmpsia e gestantes saudáveis do grupo controle

| | Pré-eclâmpsia | | Gestantes saudáveis | | <i>p-value</i> |
|-----|---------------|-------------|---------------------|-------------|----------------|
| | Média e DP | IC 95% | Média e DP | IC 95% | |
| IR | 0.68 ± 0.10 | 0.66-0.69 | 0.77 ± 0.07 | 0.76-0.78 | <0.0001 |
| IP | 1.30 ± 0.37 | 1.23-1.36 | 1.88 ± 0.46 | 1.80-1.96 | <0.0001 |
| PVS | 37.60 ± 11.51 | 35.63-39.58 | 32.14 ± 5.94 | 31.12-33.16 | <0.0001 |
| P2 | 30.44 ± 10.03 | 28.72-32.16 | 16.18 ± 4.31 | 15.44-16.92 | <0.0001 |
| RPV | 0.81 ± 0.12 | 0.79-0.83 | 0.50 ± 0.10 | 0.49-0.52 | <0.0001 |
| VDF | 12.32 ± 5.15 | 11.44-13.21 | 7.25 ± 2.50 | 6.82-7.68 | <0.0001 |

Abreviações: IR, índice de Resistência; IP, Índice de Pulsatilidade; PVS, Pico de Velocidade Sistólica; P2, segundo PVS; RPV, Razão entre os Picos de Velocidade; VDF, Velocidade Diastólica Final; DP, Desvio Padrão.

Valores de Corte dos Índices Doppler na Pré-eclâmpsia versus Grupo Saudável

No que se refere aos pontos de corte para o diagnóstico da PE, os índices que apresentaram melhores performances foram a RPV e o P2. Na análise ROC, a RPV exibiu desempenho superior aos demais parâmetros isolados para detecção de PE. O melhor ponto de corte sugerido para diagnóstico foi de $RPV \geq 0.70$, com A: 88.72%, S: 81.95% e E: 95.48%, VPP: 84.11%, VPN: 94.79%, RVP: 18.16 e RVN: 0.18. Já quando adotamos ponto de corte da $RPV \geq 0.75$ (figura 2), observou-se um aumento da E para 99.24% e aumento do VPN para 99%, com leve queda da acurácia, agora de 86.84%, S: 74.43% e VPP: 79.52%. Calculou-se RVP: 99 e RVN: 0.25 para o ponto de corte do $RPV \geq 0.75$ (tabela 3).

O P2 também apresentou curva similar à observada na RPV no que se refere a identificação de gestantes com PE, assumindo altos valores de acurácia. O ponto de corte sugerido foi ≥ 21.5 cm/s (figura 3), onde se identificou A: 87.59%, S: 84.96%, E: 90.22%, VPP: 85.72%, VPN: 89.69%, RVP: 8.69 e RVN: 0.16. Quando adotado o ponto de corte $P2 \geq 22$ cm/s, observa-se leve queda da acurácia para 86.46% e S para 81.20%, discreto aumento da E: 91.89.3%, com VPP: 83%, VPN: 90.76%, RVP: 9.8 e RVN: 0.20 (tabela 3).

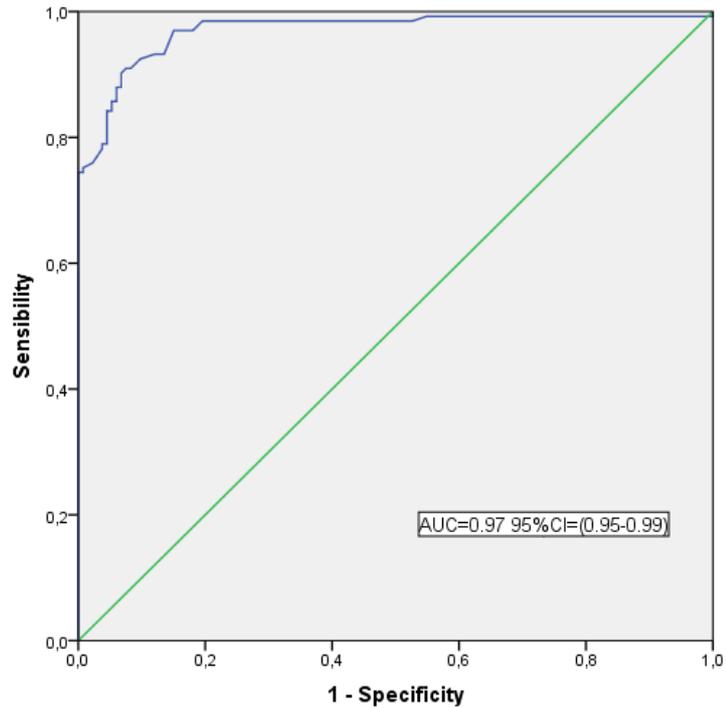


Figura 2: Curva ROC da razão entre picos de velocidade da artéria oftálmica, usando o valor de corte ≥ 0.75 para diagnóstico de pré-eclâmpsia em relação ao grupo de gestantes saudáveis.

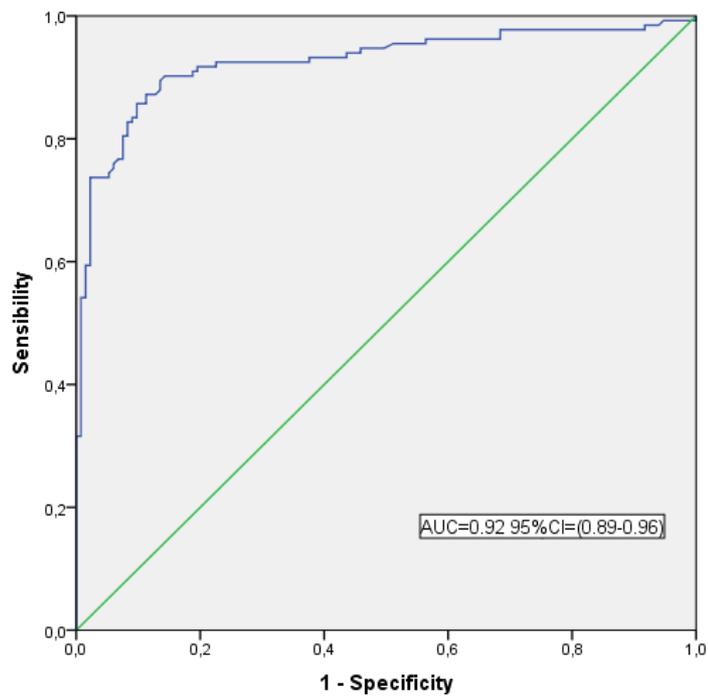


Figura 3: Curva ROC da segunda onda de velocidade sistólica da artéria oftálmica, usando o valor de corte ≥ 21.5 cm/seg para diagnóstico de pré-eclâmpsia em relação ao grupo de gestantes saudáveis.

Tabela 3: Pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos de melhor performance diagnóstica na pré-eclâmpsia.

| | RPV | | P2 | |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | ≥ 0.70 | ≥ 0.75 | ≥ 21.5 | ≥ 22.0 |
| Acurácia | 88.72% | 86.84% | 87.59% | 86.46% |
| Sensibilidade | 81.95% | 74.43% | 84.96% | 81.20% |
| Especificidade | 95.48% | 99.24% | 90.22% | 91.89% |
| VPP | 84.11% | 79.52% | 85.72% | 83.0% |
| VPN | 94.79% | 99% | 89.69% | 90.76% |

Abreviações: VPP, valor preditivo positivo; VPN, Valor Preditivo Negativo; RPV, Razão entre os picos de velocidade; P2, segundo Pico de Velocidade Sistólica.

Foi testada a performance diagnóstica da associação dos dois índices $RPV \geq 0.70$ e $P2 \geq 21.5$ cm/s no que se diz respeito à identificação da PE comparado ao grupo de gestantes normais. Obtiveram-se os seguintes resultados: A: 92.48%, S: 95.49% e E: 89.47%, VPP: 90.07%, VPN: 95.29, RVP: 9.71 e RVN: 0.05.

As demais variáveis dopplervelocimétricas mostraram-se com menor poder discriminatório para o diagnóstico da pré-eclâmpsia, com A, S e E baixos, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 4: Pontos de corte das outras variáveis Doppler da artéria oftálmica.

| | IR | IP | PVS (cm/s) | VDF (cm/s) |
|----------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Ponto de corte | ≤ 0.73 | ≤ 1.56 | ≥ 33.48 | ≥ 7.45 |
| Sensibilidade | 66.17 | 75.19 | 39.84 | 84.21 |
| Especificidade | 74.44 | 72.18 | 38.35 | 60.15 |
| VPP | 68.75 | 74.42 | 61.07 | 79.21 |
| VPN | 72.13 | 73.00 | 60.74 | 67.88 |
| Acurácia | 70.3 | 73.68 | 39.10 | 72.18 |
| RVP | 2.59 | 2.70 | 0.65 | 2.11 |
| RVN | 0.46 | 0.34 | 1.57 | 0.27 |

Abreviações: VPP, valor preditivo positivo; VPN, Valor Preditivo Negativo; RVP, Razão de Verossimilhança Positivo; RVN, Razão de Verossimilhança Negativa; IR, índice de Resistência; IP, Índice de Pulsatilidade; PVS, Pico de Velocidade Sistólica; VDF, Velocidade Diastólica Final.

Discussão:

Foram identificados sinais de queda da impedância e hiperfluxo no território arterial central das mulheres com PE em relação ao grupo de gestantes saudáveis, demonstrados por meio do Doppler da AO. Além disso, esse mostrou-se método acurado na discriminação entre

mulheres com PE em relação ao grupo de gestantes saudáveis, com altas taxas de S e E, ambas acima de 80%. Os índices Doppler que mais se destacaram na discriminação entre os grupos foram a RPV e P2, sendo que não foi necessário que ambos estivessem elevados para obtermos boa performance diagnóstica no que se refere a S, porém, quando adotado a elevação desses dois índices simultaneamente, observou-se elevação da S e leve queda da E para identificação dos casos de PE.

O estudo da PE, no tocante da fisiopatologia e critérios diagnósticos, é sempre desafiador já que esses conceitos vêm se modificando ao longo dos anos (1,3,7-9). Vale ressaltar que, mesmo frente aos grandes esforços da população científica, a morbimortalidade da PE não diminuiu dramaticamente na última década (1,4). Isso se deve parcialmente pela sua complexidade diagnóstica, incapacidade de incluirmos no diagnóstico casos graves que mimetizam a PE (13), bem como hipotetizamos eventuais casos subdiagnosticados. Dentro deste contexto, o Doppler da AO surge como ferramenta diagnóstica útil, que vem ganhando espaço desde sua descrição no grupo de gestantes com PE em 1992 por Hata et al (23). Sabe-se que a AO é um vaso central de médio calibre, topografia periférica, cuja avaliação por meio do método Doppler é acessível, de fácil execução, reprodutível e barato (24), o que torna o exame factível em maior escala.

Vários autores confirmaram alterações significantes na morfologia da OVF da AO em gestantes com PE, descrevendo elevação do P2 e RPV neste grupo quando comparado a gestantes saudáveis, o que está de acordo com os dados descritos no estudo atual (17,25-29). Foi identificado a queda do IR, IP e elevação do PVS e EDV no nosso estudo no grupo de gestantes com PE em relação às gestantes saudáveis, dados que estão em concordância com os artigos descritos na literatura, confirmando que há hiperperfusão e queda da impedância nos compartimentos orbital e central de gestantes com PE (13,18,22,25-28,30,31).

Vale destacar que a AO tem morfologia individual da OVF, com duas desacelerações abruptas na fase sistólica, determinando duas incisuras, denominado padrão dicrótico (32,33,34). Essa morfologia favorece a quantificação da OVF por meio da medida do P2 e RPV, duas medidas aqui utilizadas, que apresentaram melhor acurácia na identificação dos casos de PE. É descrito que na PE há elevação do P2 da AO caracterizando uma elevada corcova na OVF na fase sistólica, desenhando a “assinatura” morfológica da OVF na PE (35,18). No atual estudo ficou claro que a elevação de P2 e RPV isolados ou em conjunto, foram os parâmetros que melhor identificaram as pacientes com PE em relação ao grupo saudável. Quanto ao melhor ponto de corte isolado para identificação da PE destacamos o $P2 \geq 21.5$ cm/s, com S de 84,96%, seguindo do $RPV \geq 0.70$ com S de 81.95%. Quando adotamos

a associação $P2 \geq 21.5 \text{ cm/s} + \text{RPV} \geq 0.70$, atingimos a melhor performance no que se refere a S, que chegou a 95.49%. Destaca-se que a RPV se mostrou melhor isoladamente para diagnóstico da PE, sobretudo quando priorizamos a E, em ambos os pontos de corte testados, $\text{RPV} \geq 0.75$ e $\text{RPV} \geq 0.70$. Isso pode ser explicado pois a RPV é o índice que melhor representa a morfologia da OVF por valorizar os dois picos de velocidade na fase sistólica da onda. Não há dados na literatura para comparação dos dados acima descritos para estabelecimento do ponto de corte no diagnóstico da PE, porém, valores de corte semelhantes aos estabelecidos na nossa pesquisa foram descritos por outros autores com intuito de prever o aparecimento da PE. Matias et al (32) utilizou o P2 isolado para predição de distúrbios hipertensivos, sobretudo quando associado a outros marcadores clínicos, avaliando 31 pacientes com PE, obtendo média de $P2 = 23.9$ e ponto de corte de $P2 \geq 21.4 \text{ cm/s}$, valor semelhante ao descrito no estudo atual. Kalafat et al (19) em revisão sistemática de três estudos incluindo 1119 mulheres no 1º e 2º trimestres, chegaram à conclusão que o Doppler da AO pode ser usado como preditor independente da PE precoce com S de 61% e E de 73 % quando se adota o $P2 \geq 23.2 \text{ cm/s}$ e S de 51% , E de 73.2% quando se adota o $\text{RPV} \geq 0.67$.

Em relação a valorização da morfologia em corcova com elevação das velocidades da fase sistólica, em especial P2, para o diagnóstico da PE, é importante os modelos fisiopatológicos atualmente descritos para justificarmos estas alterações. Segundo Gonser, a contração cardíaca gera onda de pulso que se propaga pela árvore arterial periférica e central, com geração de ondas de pulso reflexas reversas, que são mais pronunciadas na presença de vasoconstrição periférica na PE. Nesse caso, o aumento do P2 e RPV na AO resultaria do aumento da propagação e reflexão secundária da onda mesossistólica ao longo da árvore arterial, que ocorre também na artéria uterina com fluxo alterado na doença, associado a disfunção cardíaca materna (33). Outros autores propõem que há aumento do débito cardíaco materno acompanhado de vasodilatação sistêmica compensatória, na tentativa de manter a pressão arterial estável, com posterior elevação da resistência vascular na presença da PE avançada (36). Outra proposta seria a queda da impedância no território orbital, em decorrência da abertura de leitos vasculares secundários, diante da elevação da pressão arterial, com desvio do sangue do sistema nervoso central e órbita para o sistema periférico por meio dos *shunts*. Isto promoveria vasodilatação autorregulada das artérias orbitais, a fim de manter adequada a irrigação do sistema nervoso central e da órbita (37). Apesar das teorias descritas acima, o modelo fisiopatológico que explique totalmente o comportamento do fluxo na artéria oftálmica na PE ainda não está completamente esclarecido.

Como pontos altos do estudo destacamos a exclusão do uso de cigarro na amostra estudada, pois sabe-se que o consumo do cigarro leva a modulações vasculares importantes, como já descrito na literatura no grupo de gestantes. Em estudo recente foi descrito padrão bifásico na AO frente ao tempo do consumo do cigarro, com vasodilatação e hiperperusão orbital nas primeiras duas horas após o consumo, seguido de sinais de vasconstrição e hipoperusão local (38). Apesar da gama de trabalhos já realizados, não há publicado, ao que sabemos, pontos de corte discriminatórios dos índices avaliados para diagnóstico de PE. Destaca-se também, como estudo com maior número amostral empregando a análise Doppler da AO para identificação da PE com inclusão consecutiva dos seis principais índices para quantificação da OVF, representados pelos: IR, IP, PVS, P2, EDV, RPV.

O atual estudo apresenta limitação sobre a forma de alocação das pacientes, por conveniência, sem identificação de pacientes com antecedentes de PE, o que pode limitar a extrapolação dos dados para a população geral. Além disso, as pacientes com PE estavam sob uso de drogas vasoativas como a metildopa e, por vezes, hidralazina. Embora não haja publicações na literatura sob o potencial efeito dessas drogas na reatividade arterial na AO, foi descrito que a metildopa não interferiu significativamente na resistência das artérias uterinas maternas em estudo que empregou o Doppler na análise dessas artérias em 51 gestantes com PE usando esta droga como tratamento anti-hipertensivo (39). Embora sejam artérias diferentes, sabemos que são de calibres aproximados e não temos como afirmar se há real interferência da ação das drogas nos vasos orbitais de maior calibre. Ademais, o presente estudo foi realizado em população latino-americana e não há validação, até o momento, dos pontos de corte para outras populações de etnias diferentes.

A identificação dos pontos de corte sugeridos no estudo atual poderá servir de apoio para futuros estudos de validação externa do método, tanto para o diagnóstico da PE quanto para análise de desfechos adversos da PE, testes de drogas vasoativas para tratamento e manejo da doença.

A ultrassonografia com Doppler da artéria oftálmica mostrou-se método complementar factível e de alta performance no diagnóstico de pré-eclâmpsia. O P2 e RPV foram os índices isolados com melhor performance na identificação de gestantes com pré-eclâmpsia, quando adotado $P2 \geq 21,5$ cm/s e $RPV \geq 0.70$, porém a associação dos dois índices atingiu melhor performance diagnóstica. A melhor E para detecção da PE foi atingido com a adoção do $RPV \geq 0.75$.

Agradecimentos

Essa pesquisa foi realizada de forma independente pelos autores, sem financiamento externo. Somos gratos à diretoria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia por disponibilizar a estrutura física para a execução do estudo.

Referências

1. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, Souza FLP, Korkeas HA, Brum IR, Nascimento MLC, Corrêa Junior MD, Sass N, Diniz ALD, Cunha Filho EV. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2019; **41**: 318-332.
2. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; **170**: 1-7.
3. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; **133**: e1–25.
4. Khan K, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; **367**: 1066–1074.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005; **365**: 785-799.
6. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens* 2019; 2019:4108271.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; **122**: 1122–1131.
8. Azusa T, Soichiro O, Yusuke S, Ryosuke S, Etsuko M, Shigeru A. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? *J Obstet Gynaecol Res* 2019; **45**: 1576-1583.
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; **13**: 291–310.
10. Diniz ALD, Paes MMBM, Diniz AD. Analyzing Preeclampsia as the Tip of the Iceberg Represented by Women with Long-Term Cardiovascular Disease, Atherosclerosis, and Inflammation. *Current Atherosclerosis Reports* 2020; **22**:13.
11. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation normal to chronic volume overload. *Hypertension* 2016; **67**: 754-62.
12. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; **29**: 383–9.

13. Inversetti A, Serafini A, Manzoni MF, Dolcetta Capuzzo A, Valsecchi L, Candiani M. Severe hypothyroidism causing pre-eclampsia-like syndrome. *Case Rep Endocrinol* 2012; 2012:586056.
14. Hata T, Senoch D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pré-eclâmpsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995; **40**: 32-35.
15. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998; **16**: 5-15.
16. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International journal of molecular sciences* 2019, **20**:4246.
17. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension* 2020; **75**: 918-926.
18. Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **100**: 216–20.
19. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 731–737.
20. Matias D, Santos R, Ferreira T, Matias B, Correia L. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound* 2020; 1-8.
21. Borges JHA, Goes DA, Araújo LB, Santos MC, Diniz ALD. Prospective study of the hemodynamic behavior of ophthalmic arteries in postpartum preeclamptic women: a doppler evaluation. *Hypertens Pregnancy* 2016; **35**: 100–11.
22. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, Lawson TL. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; **173**: 511-6.
23. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet* 1992; **340**:182–183.
24. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. *Eye (Lond)* 2004; **18**: 400-5.
25. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 931-9.
26. Olatunji RB, Adeganmi AJ, Obajimi MO, Roberts OA, Ojo TO. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in pre-eclampsia in southwestern Nigeria. *Int J Womens Health* 2015; **7**: 723–734.
27. Chaves MTP, Martins-Costa S, Oppermann MLDR, Dias RP, Magno V, Peña JA, Ramos JGL. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens* 2017; **10**: 242–246.
28. Freitas MAR, Costa AV, Medeiros LA, Cunha LM, Coutinho Filho U, Garrote Filho MS, Diniz ALD, Penha-Silva N. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. *PLoS One*. 2019; **14**: e0212763.
29. Ozdemir ME, Demirci O, AkayOzturkmen H, BakalUlusoy N, Ohanoglu K, UzunCilingir I. What Is the Role of the Maternal Ophthalmic and Cervical Internal Carotid Arteries in Predicting Maternal Adverse Outcomes in Preeclampsia? *J Ultrasound Med* 2020; **9999**: 1–9.

30. de Oliveira CA, de Sa RAM, Velarde LGC, da Silva FC, do Vale FA, Netto H. C. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2013; **32**: 609–616.
31. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral ACV. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension* 2010; **55**: 189-93.
32. Matias DS, Costa RF, Matias B, Gordiano L, Correia LC. Ophthalmic artery Doppler velocimetric values in pregnant women at risk for preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2012; **31**: 1659-64.
33. Gonser M. Hemodynamic relationship between ophthalmic artery and uterine artery in pre-eclampsia: pulse wave reflection and transmission might provide the missing link. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 135-138.
34. Diniz ALD. Conflict in interpretation of ophthalmic artery Doppler waveform. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**:137.
35. 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.
36. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: a hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **160**: 1447-53.
37. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nilsen H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **18**: 601-606.
38. Paes MMBM, Diniz ALD, Jorge APL. Doppler study and evidences of perfusion changes in the ophthalmic artery of pregnant smokers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1825-32.
39. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with α -methyl dopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 688–694.

5 REFERÊNCIAS

ABALOS, E.; CUESTA, C.; GROSSO, A. L.; CHOU, D.; SAY, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 170, n. 1, p. 1-7, Set. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
 PMid:23746796

ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. **Obstet Gynecol**, 133, n. 1, p(e)1-25, 2019. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575675/>. Acesso em: 20 mar. 2020.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>

ACOG; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol**, 122, n. 5, p. 1122-1131, 2013.
[DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88)
 PMid: 24150027

AZUSA, T.; SOICHIRO, O.; YUSUKE, S.; RYOSUKE, S.; ETSUKO, M.; SHIGERU, A. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? **J Obstet Gynaecol Res**, 45, n. 8, p. 1576-1583, Ago. 2019.
<https://doi.org/10.1111/jog.14017>
 PMid:31257699

BARBOSA, A. S.; PEREIRA, A. K.; REIS, Z. S.; LAGE, E. M.; LEITE, H. V.; CABRAL, A. C. V. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. **Hypertension**, 55, n. 1, p. 189-93, 2010.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143586>
 PMid:19948984

BELLFORT, M. A.; SAADE, G. R.; GRUNEWALD, C.; DILDY, G. A.; VARNER, M. A.; NILSEN, H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, 180, n. 3 Pt 1, p. 601-606, Mar. 1999.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70261-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70261-9)

BORGES, J. H. A.; GOES, D. A.; ARAÚJO, L. B.; SANTOS, M. C.; DINIZ, A. L. D. Prospective study of the hemodynamic behavior of ophthalmic arteries in postpartum preeclamptic women: a doppler evaluation. **Hypertens Pregnancy**; 35, n. 1, p. 100-11, Fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852911/>. Acesso em: 20 mar. 2020.
<https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1116553>
 PMid:26852911

BROWN, M. A.; MAGEE, L. A.; KENNY, L. C.; KARUMANCHI, S. A.; MCCARTHY, F. P.; SAITO, S.; HALL, D. R.; WARREN, C. E.; ADOYI, G.; ISHAKU, S. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. **Pregnancy Hypertens**, 13, p. 291-310, Maio 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
 PMid:29803330

CAMPBELL, S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. **Facts Views Vis Obygn**, 5, n. 3, p. 213-229, 2013.
 PMCID: PMC3987368, PMID: 24753947

CHAVES, M. T. P.; MARTINS-COSTA, S.; OPPERMAN, M. L. D. R.; DIAS, R. P.; MAGNO, V.; PEÑA, J. A.; RAMOS, J. G. L. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. **Pregnancy Hypertens**, 10, p. 242-246, Out. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107602/>. Acesso em: 22 mar. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.10.006>
 PMid:29107602

HALLACK, C. S.; NASTRI, C. O.; MARTINS, W. P. Doppler da artéria oftálmica na pré-eclâmpsia (Artigo de Revisão). **Experts in Ultrasound: Reviews and Perspectives (EURP)**, 2, n. 2, p. 65-69, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/272799975_Doppler_da_arteria_ofthalmica_na_pre-eclampsia. Acesso em: 15 mar. 2020.
<https://doi.org/10.4281/eurp.2010.02.04>

DE OLIVEIRA, C. A.; DE SÁ, R. A. M.; VELARDE, L. G. C.; DA SILVA, F. C.; DO VALE, F. A.; NETTO, H. C. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. **Journal of Ultrasound in Medicine**, 32, p. 609-616, 2013.
<https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.4.609>
 PMid:23525385

DINIZ, A. L.; MORON, A. F.; DOS SANTOS, M. C.; SASS, N.; PIRES, C. R.; DEBS, C. L. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet**, 100, n. 3, p. 216-20, Mar. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17963761/>. Acesso em: 15 mar. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.07.013>
 PMid:17963761

DINIZ, A. L. D.; PAES, M. M. B. M.; DINIZ, A. D. Analyzing Preeclampsia as the Tip of the Iceberg Represented by Women with Long-Term Cardiovascular Disease, Atherosclerosis, and Inflammation. **Current Atherosclerosis Reports**, 22, n. 3, p. 13, Fev. 2020.
<https://doi.org/10.1007/s11883-020-0830-6>
 PMid:32078066

DINIZ, A. L. D. Conflict in interpretation of ophthalmic artery Doppler waveform. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 53, n. 1, p. 137, Jan. 2019.
<https://doi.org/10.1002/uog.20156>
 PMid:30604438

EASTERLING, T. R.; BENEDETTI, T. J. Preeclampsia: a hyperdynamic disease model. **Am J Obstet Gynecol**, 160, n. 6, p. 1447-53, Jun. 1989.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90869-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90869-7)

ERICKSON, S. J.; HENDRIX, L. E.; MASSARO, B. M.; HARRIS, G. J.; LEWANDOWSKI, M. F.; FOLEY, W. D.; LAWSON, T. L. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. **Radiology**, 173, n. 2, p. 511-6, Nov. 1989.
<https://doi.org/10.1148/radiology.173.2.2678264>
 PMid:2678264

FREITAS, M. A. R.; COSTA, A. V.; MEDEIROS, L. A.; CUNHA, L. M.; COUTINHO FILHO, U.; GARROTE FILHO, M. S.; DINIZ, A. L. D.; PENHA-SILVA, N. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. **PLoS One**, 14, n. 3, e0212763, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30840707/>. Acesso em: 01 abril 2020.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212763>
 PMid:30840707 PMCID:PMC6402648

GILBERT BAUM, M. D.; PORT CHESTER, N. Y.; IVAN GREENWOOD, B. S.; PLEASANTVILLE, N. Y. The Application of Ultrasonic Locating Techniques to Ophthalmology. **AMA Arch Ophthalmol**, 60, n.2, p. 263-79, Ago. 1958. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/625529>. Acesso em: 01 abril 2020.
<https://doi.org/10.1001/archopht.1958.00940080279015>
 PMid:13558798

GONSER, M. Hemodynamic relationship between ophthalmic artery and uterine artery in pre-eclampsia: pulse wave reflection and transmission might provide the missing link. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 53, n. 1, p. 135-138, Jan. 2019.
<https://doi.org/10.1002/uog.20121>
 PMid:30604440

HANGIANDREOU, N. J. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in US. **RadioGraphics**, 23, n.4, p. 1019-33. Published Online: Jul 2003. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.234035034#pane-pcw-references>. Acesso em: 01 maio 2020.
<https://doi.org/10.1148/rg.234035034>
 PMid:12853678

HATA, T.; SENOCH, D.; HATA, K.; KITAO, M. Ophthalmic artery velocimetry in pré-eclâmpsia. **Gynecol Obstet Invest**, 40, n. 1, p. 32-35, 1995.
<https://doi.org/10.1159/000292298>
 PMid:7557640

HATA, T.; SENOCH, D.; HATA, K.; KITAO, M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. **Lancet**, 340, n. 8812, p. 182-183, Jul. 1992.

[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93268-R](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93268-R)

INVERSETTI, A.; SERAFINI, A.; MANZONI, M. F.; DOLCETTA CAPUZZO, A.; VALSECCHI, L.; CANDIANI, M. Severe hypothyroidism causing pre-eclampsia-like syndrome. **Case Rep Endocrinol**, 2012:586056. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22937297/>. Acesso em 01 maio 2020.

<https://doi.org/10.1155/2012/586056>

PMid:22937297 PMCID:PMC3420799

KALAFAT, E.; LAORETI, A.; KHALIL, A.; DA SILVA COSTA, F.; THILAGANATHAN, B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 51, n. 6, p. 731-737, Jun 2018.

<https://doi.org/10.1002/uog.19002>

PMid:29330892

KALAFAT, E.; THILAGANATHAN, B. Cardiovascular origins of preeclampsia. **Curr Opin Obstet Gynecol**, 29, n. 6, p. 383-9, Dez. 2017.

<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000419>

PMid:28961633

KHALIL, A.; HARRINGTON, K.; MUTTUKRISHNA, S.; JAUNIAUX, E. Effect of antihypertensive therapy with α -methyl dopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 35, n. 6, p. 688-694, Jun 2010.

<https://doi.org/10.1002/uog.7611>

PMid:20201113

KHAN, K.; WOJDYLA, D.; SAY, L.; GÜLMEZOĞLU, A. M.; VAN LOOK, P. F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. **Lancet**, 367, n. 9516, p. 1066-1074, Abril 2006.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9)

MATIAS, D.; SANTOS, R.; FERREIRA, T.; MATIAS, B.; CORREIA, L. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to hypertensive disorders of pregnancy. **Journal of Clinical Ultrasound**, p. 1-8, Mar 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129500/>. Acesso em: 01 maio 2020.

<https://doi.org/10.1002/jcu.22823>

PMid:32129500

MATIAS, D. S.; COSTA, R. F.; MATIAS, B. S.; GORDIANO, L.; CORREIA, L. C. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, 44, n. 4, p. 419-426, Set 2014.

<https://doi.org/10.1002/uog.13313>

PMid:24478256

MATIAS, D. S.; COSTA, R. F.; MATIAS, B.; GORDIANO, L.; CORREIA, L. C. Ophthalmic artery Doppler velocimetric values in pregnant women at risk for preeclampsia. **J Ultrasound Med**, 31, n. 10, p. 1659-64, Out. 2012.

<https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.10.1659>

PMid:23011629

MATTHIESSEN, E. T.; ZEITZ, O.; RICHARD, G.; KLEMM, M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. **Eye (Lond)**, 18, n. 4, p. 400-5, Abril 2004.

<https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700651>

PMid:15069438

MELCHIORRE, K.; SHARMA, R.; THILAGANATHAN, B. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation normal to chronic volume overload. **Hypertension**, 67, n. 4, p. 754-62, Abril 2016.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06667>

PMid:26962206

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**, 21, n. 3, p. 309-313, Mar. 2002.

<https://doi.org/10.7863/jum.2002.21.3.309>

PMid:11883542

OLATUNJI, R. B.; ADEKANMI, A. J.; OBAJIMI, M. O.; ROBERTS, O. A.; OJO, T. O. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in pre-eclampsia in southwestern Nigeria. **Int J Womens Health**, 7, p. 723-734, Jul. 2015. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229508/>. Acesso em: 01 maio 2020.

<https://doi.org/10.2147/IJWH.S86314>

PMid:26229508, PMCID:PMC4514353

OZDEMIR, M. E.; DEMIRCI, O.; AKAYOZTURKMEN, H.; BAKALULUSOY, N.; OHANOGLU, K.; UZUNCILINGIR, I. What Is the Role of the Maternal Ophthalmic and Cervical Internal Carotid Arteries in Predicting Maternal Adverse Outcomes in Preeclampsia? **J Ultrasound Med**, 9999, p. 1-9, Fev. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049383/>. Acesso em: 26 abril 2020.

PAES, M. M. B. M.; DINIZ, A. L. D.; JORGE, A. P. L. Doppler study and evidences of perfusion changes in the ophthalmic artery of pregnant smokers. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 26, n. 18, p. 1825-32, Dez. 2013.

<https://doi.org/10.3109/14767058.2013.798285>

PMid:23611653

PERAÇOLI, J. C.; BORGES, V. T. M.; RAMOS, J. G. L.; CAVALLI, R. C. et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 41, n. 5, p. 318-332, Maio 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066196/>. Acesso em: 26 abril 2020.

ROBERTS, J. M. Endothelial dysfunction in preclampsia. **Semin Reprod Endocrinol**, 16, n. 1, p. 5-15, 1998.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-1016248>

PMid:9654603

SANTOS, H. C. O.; AMARAL, W. N.; TACON, K. C. B. A história da ultrassonografia no Brasil e no mundo. **EFDeportes.com, Revista Digital**, Disponível em:

<https://www.efdeportes.com/efd167/a-historia-da-ultrassonografia.htm>. Acesso em 26 abril 2020.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Preeclampsia. **Lancet**, 365, n. 9461, p. 785-799, Fev-mar. 2005.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71003-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71003-5)

STEPAN, H.; HUND, M.; ANDRACZEK, T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome.

Hypertension, 75, n. 4, p. 918-926, Abril 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063058/>. Acesso em: 20 mar. 2020.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>

PMid:32063058 PMCID:PMC7098437

TAKATA, M.; NAKATSUKA, M.; KUDO, T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. **Obstet Gynecol**, 100, n. 5 Pt1, p. 931-9, Nov. 2002.

<https://doi.org/10.1097/00006250-200211000-00018>

PMid:12423855

TOMIMATSU, T.; MIMURA, K.; MATSUZAKI, S.; ENDO, M.; KUMASAWA, K.; KIMURA, T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. **International journal of molecular sciences**, 20, n. 17, p. 4246, Set. 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747625/>. Acesso em: 20 mar. 2020.

<https://doi.org/10.3390/ijms20174246>

PMid:31480243 PMCID:PMC6747625

WÓJTOWICZ, A.; ZEMBALA-SZCZERBA, M.; BABCZYK, D.; KOŁODZIEJCZYK-PIETRUSZKA, M.; LEWACZYŃSKA, O.; HURAS, H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. **Int J Hypertens**, 2019:4108271, Set. 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637053/>. Acesso em: 26 abril 2020.

<https://doi.org/10.1155/2019/4108271>

PMid:31637053 PMCID:PMC6766116

APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha da pesquisa**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS****Estudo Doppler da artéria oftálmica em mulheres com distúrbios hipertensivos durante o período gestacional: elaboração de *cutoff***

Data da coleta dos dados: __/__/__

Endereço:

Idade:

Tempo de gestação:

Cor:

G__P__A__ (Gesta Para Aborto)

Antecedentes Pessoais:

Comorbidades:

Medicações em uso:

PA:

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica:

IR: _____ (Índice de Resistência)

IP: _____ (Índice de Pulsatilidade)

PVS (P1): _____ (Pico de Velocidade Sistólica)

P2: _____ (Segundo pico de Velocidade Sistólica)

RPV: _____ (Razão entre Picos de Velocidade)

VDF: _____ (Velocidade Diastólica Final)

ANEXO A – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “**Estudo Doppler da artéria oftálmica em mulheres com distúrbios hipertensivos durante o período gestacional**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores da Universidade Federal de Uberlândia, Dra. Angélica Lemos Debs Diniz, Alexandre Vinícius de Oliveira Sousa e Vítor Fernando Silva de Campos Meneses.

Nesta pesquisa nós estamos buscando caracterizar o padrão dopplervelocimétrico (a velocidade do sangue) na artéria do olho em grávidas que têm pressão alta e pré-eclâmpsia (doença que altera a pressão na gravidez), para que as pacientes que tenham alguma alteração possam ser tratadas e orientadas sobre as doenças e seus riscos. Dopplervelocimetria é um exame de ultrassom que avalia o fluxo sanguíneo dentro de vasos do corpo humano. Não causa dor ou lesões. Este estudo irá analisar os fluxos sanguíneos (através do Doppler) de uma artéria que chega ao olho da pessoa (artéria oftálmica).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador durante as consultas de pré-natal, já pré-agendadas, quando você já estiver sabendo que possui a alteração da pressão arterial, ou em consultas eventuais no pronto socorro. Você não terá de decidir imediatamente sobre querer participar da pesquisa, você terá tempo para isso e, em um segundo momento, poderá assinar o presente termo.

Na sua participação, você irá realizar um exame de ultrassonografia da região dos olhos em um dia que já terá de passar por consultar. O exame de ultrassom será feito com você deitada e com os olhos fechados, será colocado uma mínima quantidade de gel na superfície do transdutor do aparelho de ultrassonografia, que em seguida será colocado em contato com a sua pálpebra (sobre a pele do olho).

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa. O exame será realizado em um dia no qual você já estará em nosso serviço, seja para consulta ou em um dia de ultrassonografia de rotina que já esteja agendado. O exame dura cerca de cinco minutos e não será necessário você vir em outro horário específico para ser realizado.

O risco consiste na possibilidade de identificação, entretanto, não utilizaremos dados que permitam que isso ocorra. Não será disponibilizado número de prontuário, data de nascimento

nem nome dos participantes ou de familiares. Os seus dados serão colocados em tabelas, em códigos, que não seguem padrão de ordem alfabética ou datas de nascimento, para que esse risco de identificação seja o menor possível. Em relação à ultrassonografia, é possível garantir a você que o exame de ultrassom do olho não provoca lesões ou dor. Os benefícios serão a possibilidade de diagnóstico rápido de pré-eclâmpsia e manejo adequado seu e de outras participantes, o aprimoramento da análise do Doppler oftálmico como maneira de identificar alterações da vascularização cerebral e retificar a importância de sua utilização na rotina de exame de pacientes com risco de terem a doença.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Dra. Angélica Lemos Debs Diniz, na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. Pará, nº 1720, bloco 2U, sala 6, Departamento de ginecologia e Obstetrícia, *campus* Umuarama – Uberlândia/MG, 38402-293; telefone: 34-3218-2186. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOPPLER DE ARTÉRIA OFTÁLMICA EM MULHERES COM DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL

Pesquisador: ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ

Versão: 2

CAAE: 11137418.8.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 035161/2019

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto ESTUDO DOPPLER DE ARTÉRIA OFTÁLMICA EM MULHERES COM DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL que tem como pesquisador responsável ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ, foi recebido para análise ética no CEP Universidade Federal de Uberlândia/MG em 05/04/2019 às 10:33.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br