

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

**POLLYANNA FREITAS MUNDIM VAZ DE MELO**

**DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA NO DIAGNÓSTICO DA PRÉ-  
ECLÂMPsia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

UBERLÂNDIA  
2022

**POLLYANNA FREITAS MUNDIM VAZ DE MELO**

**DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA NO DIAGNÓSTICO DA PRÉ-ECLÂMPsia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

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:** Profa. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz

UBERLÂNDIA  
2022

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

M528  
2022

Melo, Pollyanna Freitas Mundim Vaz de, 1977-  
Doppler da artéria oftálmica no diagnóstico da pré-  
eclâmpsia: uma revisão sistemática e metanálise [recurso  
eletrônico] / Pollyanna Freitas Mundim Vaz de Melo. -  
2022.

Orientador: 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.2022.255>  
Inclui bibliografia.

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**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 004/PSCSA				
Data:	17.03.2022	Hora de início:	16:00h	Hora de encerramento:	18:00h
Matrícula do Discente:	12012CSD008				
Nome do Discente:	Pollyanna Freitas Mundim Vaz de Melo				
Título do Trabalho:	Ophthalmic artery Doppler in the diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	EMPREGO DA ULTRA-SONOGRAFIA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA GRAVIDEZ DE ALTO RISCO E DAS DOENÇAS CRÔNICAS				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Manoel Alfredo Curvelo Sarno (UFBA), Helena Borges Martins da Silva Paro (UFU) e Angélica Lemos Debs Diniz (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Angélica Lemos Debs Diniz, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da 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):

Aprovada.

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 **Angélica Lemos Debs Diniz, Professor(a) do Magistério**



**Superior**, em 17/03/2022, às 18:13, 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 **Helena Borges Martins da Silva Paro, Professor(a) do Magistério Superior**, em 17/03/2022, às 18:13, 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 **Manoel Alfredo Curvelo Sarno, Usuário Externo**, em 17/03/2022, às 18:14, 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](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3447388** e o código CRC **A702DEAE**.

## DEDICATÓRIA

*Dedico este manuscrito a todas as pacientes pré-eclâmplicas que tive oportunidade de acompanhar durante minha vida profissional, que me inspiravam a estudar sempre sobre o tema na intenção de realizar a melhor tratativa ou prevenir eventos complicadores.*

*Às futuras pacientes que se beneficiarão dessa pesquisa e de novas tentativas científicas para o melhor e adequado manejo da Pré-eclâmpsia.*

## AGRADECIMENTOS

À DEUS, minha maior gratidão, por ter me dado condições de fazer diferença na vida de pessoas doentes ou necessitadas de alívio físico e mental, essência da Medicina. Fui abençoada com o dom de lidar com o sofrimento alheio e sei que sou guiada pela força do Pai para melhorar o quadro de quem me procura.

À minha família, pelo apoio e compreensão pelas minhas ausências, especialmente minha filha querida Larissa que tão pequena observava tamanha dedicação a esse trabalho.

À Professora Doutora Angélica Lemos Debs Diniz, pela disponibilidade como orientadora, que com competência, conhecimento, paciência e persistência nos guiou nesta pesquisa, permitindo-me subir mais um degrau na minha carreira.

À Professora Doutora Tânia M. S. Mendonça, profissional inspiradora, exemplo de dedicação ao trabalho e aos seus alunos, sua atenciosidade transparece na preocupação com o aprendizado e com a excelência que exige de seus aprendizes, muita honra tê-la como preceptora nessa caminhada.

À todos os autores desse trabalho que de alguma forma contribuíram para sua conclusão.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita”

Mahatma Gandhi

“Viva como se fosse morrer amanhã. Aprenda como se fosse viver para sempre”

Mahatma Gandhi

“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação, mas se você nunca fizer nada, não existirão resultados”

Mahatma Gandhi



## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a acurácia de diferentes parâmetros do Doppler da artéria oftálmica (DAO) no diagnóstico de pré-eclâmpsia (PE).

**Métodos:** MEDLINE, EMBASE, Bireme, Lilacs, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, e a literatura cinzenta foram sistematicamente pesquisadas para identificar artigos relevantes relacionados ao diagnóstico de PE usando o DAO. Os estudos eram elegíveis para inclusão se incluíssem mulheres com gestação única com idades entre 18 e 45 anos sem ou com fatores de risco para PE. A qualidade dos estudos foi avaliada com a ferramenta QUADAS-2. Para investigar a diferença média dos valores do DAO, do pico de velocidade sistólica (PVS), da velocidade diastólica final (VDF), do segundo pico de velocidade sistólica (P2), do índice de resistência (IR), do índice de pulsatilidade (IP), e do peak ratio (PR), entre casos de PE (geral e de acordo com a gravidade) e controles, foi realizado metanálise de efeitos aleatórios para cada parâmetro Doppler, com subgrupos de PE geral, PE leve e grave. O desempenho do diagnóstico e a heterogeneidade foram avaliados com curvas sumarizadas de características de funcionamento do receptor (sROC) e regiões de confiança de 95%, obtidas com modelos bivariados.

**Resultados:** Dos 734 artigos identificados, 14 (1,6%) preencheram os critérios de inclusão, envolvendo um total de 1.425 mulheres grávidas. Oito estudos estratificaram os resultados em PE leve e grave ou tardia e precoce. Apesar de heterogeneidade alta entre os estudos, PR e P2 tiveram melhor desempenho diagnóstico do que os outros índices, com a AUsROC do PR de 0,885, a sensibilidade de 84%, e especificidade de 92%, com uma baixa taxa de falso-positivo de 0,08 e o P2 com AUsROC de 0,926, a sensibilidade de 85% e especificidade de 88%. IR, IP, e VDF mostraram bom desempenho e consistência entre estudos, mas AUsROC mais baixos de 0,833, 0,794, e 0,772, respectivamente. O PVS foi altamente variável e com pouca utilidade diagnóstica.

**Conclusão:** O Doppler da artéria oftálmica é uma ferramenta complementar com bom desempenho para diagnóstico de pré-eclâmpsia geral e grave, com elevada e melhor sensibilidade e especificidade quando se utilizam os parâmetros PR e P2.

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

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the accuracy of different parameters of the ophthalmic artery Doppler (OAD) in the diagnosis of preeclampsia (PE).

**Methods:** MEDLINE, EMBASE, Bireme, Lilacs, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, and the gray literature were systematically searched to identify relevant articles related to the diagnosis of PE using OAD. Studies were eligible for inclusion if they included pregnant women aged 18 to 45 years with singleton pregnancies without or with risk factors for PE. Study quality was assessed with the QUADAS-2 tool. To investigate the mean difference in OAD values, peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), second systolic velocity peak (P2), resistance index (RI), pulsatility index (PI), and peak ratio (PR), between PE cases (overall and according to severity) and controls, random-effects meta-analyses were conducted for each Doppler parameter, with overall PE, mild and severe PE subgroups. Diagnostic performance and heterogeneity were evaluated with summary receiver-operating characteristics curves (sROC) and 95% confidence regions, obtained with bivariate models.

**Results:** Of 734 articles identified, 14 (1.6%) met inclusion criteria, involving a total of 1,425 pregnant women. Eight studies stratified the results in mild and severe or late and early PE. Despite a high heterogeneity between studies, PR and P2 had better diagnostic performance than the other indexes, with the PR of AUsROC at 0.885, the sensitivity of 84%, and specificity of 92%, with a low false-positive rate of 0.08 and the P2 with AUsROC of 0.926, the sensitivity of 85% and specificity of 88%. RI, PI, and EDV showed good performance and consistency across studies, but lower AUsROC of 0.833, 0.794, and 0.772, respectively. The PSV was highly variable and had little diagnostic utility.

**Conclusion:** Ophthalmic artery Doppler is a complementary tool with good performance for diagnosis of overall and severe preeclampsia, with high and best sensitivity and specificity when using PR and P2 parameters.

**Keywords:** Doppler; ultrasound; ophthalmic artery; diagnosis; pregnancy; preeclampsia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figure 1: PRISMA Flowchart showing identification, selection, eligibility and inclusion of primary studies .....	35
Figure 2: Use of the performance study assessment tool (QUADAS-2) to assess quality: summary of risk of bias and applicability .....	36
Figure 3: Summary sROC curve and estimated sensitivity (S) and false positive rate (FPR)	37
Supplement 1: Search strategy utilized for identification of eligible studies.....	39
Supplement 2: Peak ratio (PR) - Mean difference between all pre-eclampsia and control groups .....	39
Supplement 3: Peak ratio (PR) - Mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control group.....	40
Supplement 4: Peak ratio (PR) - Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia.....	40
Supplement 5: Second peak of systolic velocity (P2) - Mean difference between all pre-eclampsia group and control group.....	41
Supplement 6: Second peak (P2) - mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control groups.....	41
Supplement 7: Second peak (P2) –Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia .....	42
Supplement 8: Resistance index (RI) – mean difference between all pre-eclampsia and control groups .....	42
Supplement 9: Resistance index (RI) - mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control groups.....	43
Supplement 10: Resistance index (RI) – Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia .....	43

Supplement 11: Pulsatility index (PI) – mean difference between all pre-eclampsia and control groups .....	44
Supplement 12: Pulsatility index (PI) - mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control groups.....	44
Supplement 13: Pulsatility index (PI) – Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia .....	45
Supplement 14: Peak systolic velocity (PSV) – mean difference between all pre-eclampsia x control groups and mild, severe pre-eclampsia x control groups.....	45
Supplement 15: Peak systolic velocity (PSV) – Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia .....	46
Supplement 16: End diastolic velocity (EDV) – mean difference between for all preeclampsia x control groups, mild and severe preeclampsia x control groups .....	46
Supplement 17: End diastolic velocity (EDV) – Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia .....	47

## LISTA DE TABELAS

Table 1: Characteristics of the selected studies reporting the performance of ophthalmic artery Doppler in the diagnosis of Preeclampsia.....	47
Table 2: Summary of the mean difference, sensitivity/specificity and sROC analyses of ophthalmic artery Doppler parameters for overall, mild and severe pre-eclampsia.....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AO	Artéria Oftálmica
AVC	Acidente vascular cerebral
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DAO	Doppler da artéria oftálmica
E	Especificidade
EDV	Velocidade diastólica final
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
HELLP SND	Síndrome HELLP
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension</i>
GOB	Ginecologia e obstetrícia
HAC	Hipertensão arterial crônica
OMS	Organização mundial de saúde
OVF	Onda de Velocidade de Fluxo
MM	Mortalidade materna
MT	Metanálise
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PEP	Pré-eclâmpsia precoce
PET	Pré-eclâmpsia tardia
PRES	Síndrome da encefalopatia posterior reversível
PR	Peak ratio
PVS	Pico de Velocidade Sistólica
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RPV	Razão entre os picos de Velocidade
RS	Revisão sistemática
S	Sensibilidade
S-ROC	Curva ROC sumarizada
TP	Trabalho de parto
VDF	Velocidade Diastólica Final
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b> A Dificuldade diagnóstica da Pré-eclâmpsia .....	<b>15</b>
<b>2.2</b> Complicações possíveis em decorrência da ausência de diagnóstico.....	<b>16</b>
<b>2.3</b> A aplicabilidade da dopplervelocimetria da artéria oftálmica na Pré-eclâmpsia .....	<b>17</b>
<b>3 OBJETIVO</b> .....	<b>19</b>
<b>4 ARTIGO</b> .....	<b>20</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>METHODS</b> .....	<b>23</b>
Protocol and registration.....	<b>23</b>
Information sources and search techniques .....	<b>23</b>
Search strategy and study selection.....	<b>24</b>
Data extraction .....	<b>24</b>
Quality assessment of studies .....	<b>25</b>
Statistical analysis .....	<b>25</b>
<b>RESULTS</b> .....	<b>26</b>
Study selection and data extraction.....	<b>26</b>
Study Characteristics and Risk of Bias .....	<b>27</b>
Meta-analysis .....	<b>27</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
Main findings.....	<b>31</b>
Limitations.....	<b>32</b>
Interpretation and Clinical implications .....	<b>33</b>
Conclusion .....	<b>34</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>49</b>
<b>5 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multifatorial e multissistêmica, específica da gestação, classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada à proteinúria, que se manifesta em gestantes previamente normotensas após 20 semanas. Atualmente considera-se PE mesmo sem proteinúria, se houver disfunção de órgão-alvo (ROBERTS et al., 2013). O comprometimento sistêmico ou disfunção de órgão-alvo podem ser trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia. Associação de hipertensão com sinais de disfunção placentária como restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) e/ou alteração dopplervelocimétrica também são incluídos nos critérios diagnósticos (BROWN et al., 2018).

O caráter multissistêmico da PE implica na possibilidade de evolução para situações de maior gravidade como eclâmpsia, acidente vascular cerebral hemorrágico, HELLP Síndrome, insuficiência renal, edema pulmonar e morte (AMARAL et al., 2017).

A completa etiologia permanece desconhecida, impedindo atuação na prevenção de maneira efetiva. Buscar o diagnóstico da PE é fundamental pois diante dele há foco no controle clínico para prevenção da morbimortalidade materna e perinatal (STEVENS et al., 2018).

Há inconsistências sobre as hipóteses da placenta como origem da PE, especialmente quando consideramos associação causal com histologia anormal placentária ou inadequado crescimento fetal. Sendo uma explicação alternativa a de que a disfunção placentária é secundária à má adaptação cardiovascular materna na gestação. Como a gestação representa uma carga cardiovascular substancial para o coração materno, a disfunção cardiovascular precederia a desordem, que predomina na PE e persiste por décadas pós-parto (KALAFAT; THILAGANATHAN, 2017). Há evidências de que a gestação representa um stress ao sistema cardiovascular e a mulher com má adaptação teria a PE como um fenótipo clínico. A gestação seria um “teste de stress” que desmascara mulheres com pobre reserva ou disfunção cardiovascular (CRAICI; WAGNER; GAROVIC, 2008).

A Classificação da PE ajuda na identificação da etiologia, da patogênese da doença e do prognóstico. Pode ser classificada em Pré-eclâmpsia precoce (PEP) quando manifestações clínicas ocorrem antes das 34 semanas ou em Pré-eclâmpsia tardia (PET) quando após essa idade gestacional. A PEP geralmente está associada ao maior comprometimento do desenvolvimento placentário e circulação útero-placentária, com possibilidade de alteração do doppler das artérias uterinas, fetos com crescimento



intrauterino restrito e piores desfechos maternos e perinatais. Enquanto a PET associada com síndrome metabólica, inflamação e comprometimento endotelial crônico. (VON DADELSZEN; MAGEE; ROBERTS, 2003). A placentação inadequada está especialmente associada à PEP. A predisposição cardiovascular ou risco metabólico para disfunção endotelial como parte de exagerada resposta inflamatória sistêmica parece dominar a origem da PET. Devido a patogênese multifatorial dos diferentes tipos de Pré-eclâmpsia não estar elucidada completamente, prevenção e predição ainda não são possíveis e o manejo da clínica deve ser direcionada para prevenir morbimortalidade materna e neonatal (STEEGERS et al., 2010).

Pode ser também classificada de acordo com sinais ou não de gravidade baseado na deteriorização clínica e/ou laboratorial (BROWN et al., 2018).

Uma revisão sistemática sobre dados disponibilizados entre 2002 e 2010 mostra incidência de 1,3-4,2% para PE, sendo que as taxas mais elevadas são identificadas em regiões de menor desenvolvimento econômico. Embora a incidência de PE seja baixa, no Brasil ela representa até 40% dos casos de gestantes assistidas em centros terciários (PERAÇOLI et al., 2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os distúrbios hipertensivos da gestação constituem importante causa de morbidade grave, mortalidade materna e perinatal e incapacidade a longo prazo. Em todo o mundo, 10-15% da mortalidade materna (MM) direta está associada a PE sendo 99% dessas mortes ocorrendo em países de baixa-média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

As causas indiretas e dentre as diretas, as hemorrágicas são as causas mais frequentes de MM globais. Das causas diretas, depois da hemorragia vem as desordens hipertensivas e sepse. As estimativas regionais variam substancialmente, sendo a população latina americana e caribenha as regiões com maior taxa de MM relacionadas a desordens hipertensivas em relação às hemorrágicas (SAY et al., 2014).

Globalmente a MM diminuiu em mais ou menos 1/3 de 2000-2017, no entanto, todo dia aproximadamente 810 mulheres morrem de causas preveníveis relacionadas a gestação e nascimento. A pandemia da COVID-19 veio agravando esse cenário devido interrupções nos serviços de saúde colocando o mundo longe de atingir o objetivo do desenvolvimento do milênio de reduzir a MM até 2030 para menos de 70/100.000 nascidos vivos (últimas estimativas eram de 211). A OMS entende que para resolver a situação todas as mulheres devem ter acesso ao planejamento familiar, a um sistema de saúde de qualidade na gestação e parto, com profissionais especializados, o tempo de manejo e tratamento devem ser adequados, ou seja, a PE deve ser detectada e tratada antes do início de suas complicações. Cuidado especializado durante e após o parto pode salvar vidas. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Estudo nos Estados Unidos em 2012, estimou o custo e quantificou o fardo do cuidado à saúde para mães e recém-nascidos complicados pela PE. Essa doença aumentou a probabilidade de um resultado adverso para as mães de 4,6% para 10,1% e para os neonatos de 7,8% para 15,4%. O custo com a PE foi de \$2.18 bilhões dentro dos primeiros 12 meses do nascimento. Esses custos são conservadores não considerando outros gastos indiretos de consequências da doença, sendo realmente considerada financeiramente uma carga para a sociedade (STEVENS et al., 2018).

Dados secundários do estudo SCOPE estimou a média de custo por caso de PE, que foi de €5243 versus €2452 para pacientes controle, sendo que o cuidado pós-parto, com

complicações na Unidade de terapia intensiva, o maior contribuinte para esta oneração (FOX et al., 2017).

Além de risco de morbimortalidade perinatal materna e fetal, near miss materno e neonatal, oneração financeira para a saúde, as pré-eclâmplicas possuem risco aumentado a longo prazo para eventos cardiovasculares e cerebrovasculares se comparadas às normotensas. Em uma metanálise de Brown et al. de 2013, as gestantes com PE tiveram aumento significativo de morte ou doença cardiovascular, doença cerebrovascular e hipertensão na vida pós-natal. O screening no pré-natal favorece o screening no pós-natal para que essas mulheres se beneficiem do monitoramento dessas doenças associadas (BROWN et al., 2013).

O risco de hipertensão associada a desordens hipertensivas da gestação está aumentado de 3-10 vezes após 1 a 10 anos do parto e 2 vezes após 20 anos do parto se comparadas às normotensas. A identificação precoce e em tempo para tratamento da hipertensão em

gestantes com distúrbios hipertensivos pode reduzir o fardo de doenças cardiovasculares futuras (BEHRENS et al., 2017).

Diante da necessidade de melhorar o indicador de saúde materna global, aumentar recursos para a saúde perdidos com complicações relacionadas a PE e diminuir riscos de doenças futuras maternas e infantis, há interesse em aumentar os meios alternativos e ferramentas complementares para o diagnóstico dessa doença. O Doppler da artéria oftálmica (DAO) é uma ferramenta estudada como auxiliar no diagnóstico da PE, já que sua patogênese não se limita ao leito placentário, mas se amplia às adaptações cardiovasculares e endoteliais na gestação (KALAFAT; THILAGANATHAN, 2017). Como observado primeiramente por Hata et al em 1995, o fluxo da artéria oftálmica pode identificar alterações na circulação cerebral de gestantes com PE (HATA et al., 1995). O auxílio desse exame ultrassonográfico pode ter relevância se usado no ambiente hospitalar para diagnosticar pacientes com PE onde há urgência na informação, com intuito de otimizar esse atendimento para um tratamento precoce. O objetivo desse estudo relevante é buscar evidências para tomada de decisão sobre um teste diagnóstico. Avaliaremos por meio de revisão sistemática e metanálise a acurácia diagnóstica do Doppler da artéria oftálmica na Pré-eclâmpsia.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 A DIFICULDADE DIAGNÓSTICA DA PRÉ-ECLÂMPSIA**

A dificuldade diagnóstica da PE já começa com sua definição. Os critérios para diagnóstico envolvem itens tradicionais e itens mais amplos que incluíram disfunção de órgão-alvo. Apesar dessa mudança ser aceita pela Sociedade de estudos de hipertensão na gestação (ISSHP) e pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), ainda há controvérsias a respeito da implementação de definições mais amplas e o mais apropriado conceito de disfunção de órgãos-alvo (REDDY et al., 2021). Os critérios adotados pela ISSHP 2001, ISSHP 2018 e ACOG 2018, que consideram hipertensão mas diferem em relação a proteinúria, disfunção de órgão-alvo e CIUR, foram comparados nesse estudo de Reddy et al, 2021. Este concluiu que as definições mais amplas resultam em aumento da incidência de diagnóstico, mas permaneceu incerto se isso resultaria em melhora de resultados, uma vez que aumentou diagnóstico da forma leve da doença.

Outra questão seria quanto ao valor de PA considerado anormal na gestação, uma vez que o Colégio Americano de Cardiologia endossou diminuição do limiar de PA no seu guideline para pacientes não-grávidas. Outro estudo de Reddy et al. em 2020, examinou associação entre limiar mais baixo de PA com resultados adversos na gestação. Concluiu-se que a PE e resultado adverso não é exclusivo para casos com PA acima de 140x90mmHg. Nos grupos comparados pacientes com PAM maior que 90-100 tiveram maior risco de PE (5-8%) e resultados adversos em relação ao grupo de normotensas que foi de 1-2%. As perihipertensivas subdiagnosticadas se beneficiariam com o monitoramento próximo para diminuir sua morbimortalidade por complicações, sendo que mais pesquisas devem ser realizadas para verificar se a diminuição desse limiar da PAM para 85-95 resultaria mesmo em mais detecção de casos e melhores resultados (REDDY et al., 2020).

Outra barreira diagnóstica está nos testes que verificam presença ou não de proteinúria. Os testes usados para avaliar são proteinúria de 24hs, razão proteína/creatinina urinária e proteína de fita. Esta última é mais usada por ser mais conveniente, barato e rápido, sendo

mais viável em países subdesenvolvidos. A detecção acurada da fita proteinúria permite diagnosticar, classificar e dar prognóstico, influenciando no manejo clínico. Porém esse teste tem pouca sensibilidade e especificidade, tendo a necessidade da confirmação por outros meios em todas as gestantes hipertensas, sendo motivo de demora no início da tratativa (PHELAN et al., 2004).

É importante para os clínicos terem acurácia diagnóstica para condições hipertensivas na gestação para início de tratamento mais precoce para prevenir resultados adversos. Na maioria dos casos, hipertensão com proteinúria são observados, entretanto, estudos recentes mostram mulheres desenvolvendo PE sem proteinúria ou sem mostrar nenhum sintoma clássico, resultando em atraso diagnóstico (NIKOLOV, 2019).

Estudo em região de alta prevalência de PE na Índia em 2017, indicou 3 modelos de atrasos associados com a MM. Sendo a não procura pelo atendimento tido como maior contribuidor (48,6%), seguido pela pouca facilidade de alcançar o primeiro nível de saúde com 33,8% e em terceiro o recebimento inadequado do cuidado necessário à gestante. O primeiro atraso ocorre por subestimar a gravidade dos sintomas, não reconhecimento de sinais de alerta, cultura e pouco poder de decisão. Portanto, para prevenir MM nos países de alta prevalência, deve-se atentar para o aumento da funcionalidade da rede de referência expandindo orientações sobre complicações e possibilidades diagnósticas, aumentando a habilidade dos serviços e sua qualidade (SK et al., 2019).

A MM está aglomerada entre o terceiro trimestre, TP, parto e período pós-natal imediato, sendo que uma proporção substancial ocorre em ambiente hospitalar, por contribuição principal o atraso no reconhecimento e tratamento de complicações gestacionais (ROSMANS; GRAHAM, 2007).

Diante dessas dificuldades para o diagnóstico precoce da PE torna-se imperativo a orientação para consciência das mulheres dos sinais de alerta para complicações da doença e novas ferramentas diagnósticas para complementar os critérios clássicos e possibilitar a tratativa mais ágil e qualificada dessas pacientes.

## **2.2 COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS EM DECORRÊNCIA DA AUSÊNCIA DE DIAGNÓSTICO**

As complicações do atraso do diagnóstico da PE vão desde consequências na gestação com prejuízo para a saúde materna e fetal, quanto por sequelas dessas ocorrências não evitadas para a puérpera e neonato. Eventos neurológicos como hemorragia intracraniana

e eclâmpsia, são um dos mais frequentes motivos pelos quais a PE mata e quando não causa morte leva à morbidades devido às sequelas desses eventos (MACKAY, 2001; RAZMARA et al., 2014).

Há casos de PE sem proteinúria que são confundidos com hipertensão gestacional, e a falta do diagnóstico quando diante de quadro de PE é a probabilidade de mais casos de hipertensão grave, parto prematuro e CIUR. A PE sem proteinúria deve ser considerada como potencial risco materno e fetal (HOMER et al., 2008).

A maioria das mortes maternas ou deficiências permanentes em pacientes com PE ocorrem devido complicações cerebrais como a hemorragia intracerebral. O nível da PA na qual ocorre autoregulação cerebral é desconhecida e variável. Na observação clínica, a Eclâmpsia pode ocorrer a partir de uma PE sem sinais de gravidade ou mesmo antes de acontecer hipertensão ou proteinúria. Portanto não há sinais ou sintomas para predizer o

desenvolvimento de eclâmpsia em mulheres com desordens hipertensivas na gestação (ZEEMAN, 2009).

A PA, proteinúria e parâmetros laboratoriais são inadequados para avaliar risco de resultados adversos na PE e exames como o DAO pode dar informação relevante sobre a circulação cerebral (BARBOSA et al., 2010).

A discriminação de paciente com menos risco de complicação cerebral permite o manejo conservador na PE, evita efeitos colaterais de medicações, intervenções desnecessárias, custos, assim como identifica as de alto risco, podendo ser a melhor estratégia para diminuição da MM e neonatal globalmente (DE OLIVEIRA et al., 2013).

Porto et al., em 2017, demonstraram que a perfusão placentária inadequada, disfunção endotelial sistêmica e hiperperfusão do SNC precede manifestações clínicas da PE em pacientes de alto risco para desenvolverem a forma precoce da doença e que esse hiperfluxo central secundário ao dano epitelial e ao aumento da PA pode ser demonstrado pelo DAO (PORTO et al., 2017).

As manifestações não-clássicas da PE devem ser levadas em consideração e por isso meios diagnósticos complementares com novas abordagens devem ser estudados e considerados.

### **2.3 A APLICABILIDADE DA DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA NA PRÉ-ECLÂMPSIA**

O campo de estudo da DopplerveLOCimetria colorida dos vasos orbitais não ficou restrito à oftalmologia, sendo que vários autores iniciaram seus estudos em gestantes portadoras de PE.

Existem várias formas de quantificar o fluxo no interior dos vasos arteriais. Os índices analisados diante da onda de fluxo espectral dicrótica do DAO mais usados são IR, IP, PVS, EDV, P2 e PR (P2/PVS).

Desde 1992, Hata et al., publicam sobre a artéria oftálmica na gestação complicada por PE. Entre grupos de não gestantes normotensas, gestantes normotensas e gestantes com PE, detectou-se aumento médio nos índices PVS e VDF e diminuição do IP no grupo de PE. Demonstrou-se que a técnica poderia ser útil no acesso da dinâmica da circulação periférica e monitorização dos efeitos da terapia de pacientes com PE (HATA et al., 1992). Desde então outros autores finalizaram estudos demonstrando a aplicabilidade do DAO na PE. Hata et al., em 1995, compararam o IP de gestantes normais e com PE após 32 semanas e concluiu que há diminuição da resistência vascular na PE leve e



aumento da resistênciavascular com o avançar da doença grave (HATA et al., 1995). Em 1997, também mostraram que o IP da AO encontrava-se diminuído nas pacientes com PE como consequência àvasodilatação vascular orbital indicando sua hiperperusão (HATA; HATA; MORITAKE, 1997).

Belfort et al, em 1999, comparando IR de gestantes sem e com PE demonstram que o IR é mais baixo à medida que a PAM aumenta (BELFORT et al., 1999).

Takata em 2002, introduziram novo índice, o PR, mostrando que este era o mais sensível em detectar diferença na circulação orbital em mulheres com PE, sendo ele dependente da hipertensão, mais aumentado na PE grave se comparado com a PE leve (TAKATA, 2002).

Diniz em 2008, mostrou no seu estudo que comparou fluxo orbital na PE leve e grave com gestantes controle, que o DAO pode ser um novo parâmetro útil no diagnóstico da PE grave. Há redução da resistência vascular orbital com hiperperusão orbital na PE

grave em relação à PE leve e às normotensas. Os índices PR, PVS e VDF na PE grave estavam aumentados quando comparados aos grupos da PE leve e controle (DINIZ et al., 2008).

Barbosa et al., em 2010, publicam que PE grave com um IR menor que 0,56 estava associada com evidência clínica de PRES.

Para diferenciar o DAO de gestantes com PE e as com HAC, Oliveira et al., em 2013 compararam os índices da AO em mulheres com desordens hipertensivas e normotensas. Mostraram que o DAO mostra hiperperfusão central em PE grave e que o PR é o índice quemelhor discrimina pacientes com PE leve de hipertensas crônicas (DE OLIVEIRA et al., 2013).

Olantuji et al., 2015, concluíram que o DAO pode ser usado para monitorar pacientes com PE para que seja detectado precocemente a progressão para formas graves e que o DAO deve ser incorporado na avaliação rotineira de mulheres no pré-natal especialmente as com fatores de risco. Há a necessidade do uso de cut offs para identificar aquelas PE sob risco de desenvolver complicações cerebrais para diminuir MM, grande desafio em países subdesenvolvidos. Nesse estudo o cut off do IR de 0,60 sugere progressão para PE grave e o PR de 0,72 detecta PE (OLATUNJI et al., 2015).

Chaves et al, em 2017, identificaram pacientes com risco aumentado de resultados maternos adversos e gestações de alto risco para parto prematuro e fetos pequenos, quando PR fosse maior ou igual a 0,99 em mulheres com PE. A identificação desses marcadores associados com a morbimortalidade materna e perinatal é um desafio na PE. Sua identificação permite melhorar o tempo para parto antes do desenvolvimento das sequelas (CHAVES et al., 2017).

Outro índice do DAO que se destaca é o P2, e seu aumento foi associado a PEP, podendo ser usado para diferenciar comportamento vascular da PEP e da PET (AIRES RODRIGUES DE FREITAS et al., 2018).

Na predição da PE, Kalafat et al., em 2017, mostraram que o PVS seria o índice mais acurado para prever PEP se medida no 1º e 2º trimestres com cut off de 23,3cm/s (KALAFAT et al., 2018).

Tese de dissertação de 2020 de Meneses et al., com amostra significativa de 266 pacientes mostraram que o DAO é uma ferramenta diagnóstica acurada e útil, mostrando que o PR de 0,70 e P2 de 21,5cm/s associados têm a melhor performance diagnóstica e a melhor especificidade (99,2%) para detecção de PE foi com cut off de PR de 0,75 (MENÊSES, 2020).

O DAO além de poder ser aplicado na predição, diagnóstico, diferenciação das desordens

hipertensivas, contribui para diagnóstico precoce de resultados adversos maternos possíveis da PE. O IR com cut off de 0,72 aumentou taxa de detecção de eventos adversos maternos, que ajuda no manejo de casos complicados para precauções necessárias (OZDEMIR et al., 2020).

Agregado a seu papel importante como exame complementar necessário nas diferentes fases da evolução da PE, o DAO é considerado exame tecnicamente simples, acessível, rápido, reprodutível, seguro, não invasivo, bem toletado, que acessa os efeitos cerebrais da PE. Dado as similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais entre a AO e os vasos intracraniais, o DAO reflete diretamente a hemodinâmica cerebrovascular (BELFORT; SAADE, 1993; DE OLIVEIRA et al., 2012)

### **3 OBJETIVO**

Avaliar a acurácia dos diferentes parâmetros do Doppler da artéria oftálmica para diagnóstico de Pré-eclâmpsia.

#### 4 ARTIGO

### **Ophthalmic artery Doppler in the diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis**

#### **Ophthalmic artery Doppler in preeclampsia**

Pollyanna F.M. Vaz de Melo<sup>1</sup>, Leonardo Roever<sup>2</sup>, Tânia M. S. Mendonça<sup>3</sup>, Fabrício da  
Silva Costa<sup>4</sup>, Daniel Lorber Rolnik<sup>5</sup>, Angélica L. D. Diniz<sup>2</sup>.

*1- Department of Obstetrics and Gynaecology, Federal University of Uberlândia-UFU,  
Uberlândia, Brazil*

*2- Clinical Research – Federal University of Uberlândia-UFU, Uberlândia, Brazil*

*3- Medical School of Federal University of Uberlândia-UFU, Uberlândia, Brazil*

*4- Maternal Fetal Medicine Unit, Gold Coast University Hospital and School of  
Medicine, Griffith University, Gold Coast, Queensland, Australia*

*5- Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne,  
Australia*

Correspondence to: Angélica Lemos Debs Diniz. Professor at Department of Obstetrics  
and Gynaecology – Federal University of Uberlândia - UFU. Avenida Pará, 1720.

Uberlândia – Minas Gerais – Brasil. CEP: 38504-320. Fone: +55-3432182186

(email: [angelicadiniz@ufu.br](mailto:angelicadiniz@ufu.br))

**KEYWORDS:** Doppler; ultrasound; ophthalmic artery; diagnosis; pregnancy;  
preeclampsia

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the accuracy of different parameters of the ophthalmic artery Doppler (OAD) in the diagnosis of preeclampsia (PE).

**Methods:** MEDLINE, EMBASE, Bireme, Lilacs, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, and the gray literature were systematically searched to identify relevant articles related to the diagnosis of PE using OAD. Studies were eligible for inclusion if they included pregnant women aged 18 to 45 years with singleton pregnancies without or with risk factors for PE. Study quality was assessed with the QUADAS-2 tool. To investigate the mean difference in OAD values, peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), second systolic velocity peak (P2), resistance index (RI), pulsatility index (PI), and peak ratio (PR), between PE cases (overall and according to severity) and controls, random-effects meta-analyses were conducted for each Doppler parameter, with overall PE, mild and severe PE subgroups. Diagnostic performance and heterogeneity were evaluated with summary receiver-operating characteristics curves (sROC) and 95% confidence regions, obtained with bivariate models.

**Results:** Of 734 articles identified, 14 (1.6%) met inclusion criteria, involving a total of 1,425 pregnant women. Eight studies stratified the results in mild and severe or late and early PE. PR and P2 had better diagnostic performance than the other indexes, with the PR of AUsROC at 0.885, the sensitivity of 84%, and specificity of 92%, with a low false-positive rate of 0.08 and the P2 with AUsROC of 0.926, the sensitivity of 85% and specificity of 88%. RI, PI, and EDV showed good performance and consistency across studies, but lower AUsROC of 0.833, 0.794, and 0.772, respectively. The PSV was highly variable and had little diagnostic utility.

**Conclusion:** Ophthalmic artery Doppler is a complementary tool with good performance for diagnosis of overall and severe preeclampsia, with high and best sensitivity and specificity when using PR and P2 parameters.

## INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a multisystemic and multifactorial syndrome with multiple phenotypes.<sup>1</sup> A systematic review on global data available between 2002 and 2010 showed that the incidence of PE ranged from 1.2 to 4.2% and of eclampsia from 0.1 to 2.7%, with the highest rates being in regions with lower socioeconomic development.<sup>2,3</sup>

The challenge of diagnosing PE begins with its definition. Traditionally, PE is defined as hypertension in pregnancy after 20 weeks associated with proteinuria. Currently, proteinuria is not a requirement if there are other maternal-fetal end-organ dysfunctions. Generally pregnant women are classified according to ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) and ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2018.<sup>4,5</sup> There is disagreement in these guidelines regarding the most appropriate definition for end-organ dysfunction or inclusion of uteroplacental insufficiency, a fact that changes the diagnostic incidence of the disease.<sup>6</sup> In addition to underdiagnosed cases of PE using the current reference threshold of 140/90mmHg<sup>7</sup>, in some cases concomitant diseases or non-classical clinical pictures may confound the diagnosis of PE if the gold standard criteria are used.

The ophthalmic artery Doppler (OAD) is a tool that has been studied as an aid in the diagnosis of PE, since its pathogenesis is not limited to the placental bed, but extends to cardiovascular and endothelial adaptations during pregnancy.<sup>8</sup> Several studies have described changes in the velocity wave pattern of the ophthalmic artery in women with PE, both prenatally and in the postpartum, with signs of decreased impedance and orbital hyperperfusion, represented by high values of peak ratio (PR), the second peak of systolic velocity (P2) and decreased resistance index (RI) and pulsatility index (PI).<sup>9-19</sup> However, there is no consensus in the literature about what is the best diagnostic

parameter of OAD in pregnant women with PE. The aid of this ultrasound examination may be relevant if used in the hospital environment to diagnose patients with PE where this information is urgently needed, to optimize care and facilitate early treatment, especially in severe cases. The present systematic review and meta-analysis aimed to investigate the accuracy of different parameters of the ophthalmic artery Doppler in the diagnosis of PE.

## **METHODS**

### **Protocol and registration**

This meta-analysis adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines.<sup>20</sup> The protocol was prospectively registered with PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), registration CRD42019134115.

### **Information sources and search techniques**

In the period between July of 1995 to January of 2022, we used a systematic search of articles regarding the use of OAD in women with suspected or confirmed diagnosis of PE published in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Bireme, Lilacs, Scopus, Web of Science, Cochrane library, as well as gray literature (Google scholar, Medxriv and Open Grey), without restriction as to language or time. We used combinations of Medical Subject Headings terms in the databases, searching by title and abstract, without adopting methodological filters to avoid missing relevant articles.<sup>21</sup> The descriptors adopted in each database are listed in Supplement 1.



## **Search strategy and study selection**

The search strategy was broad and studies related to the research question were exported to the Rayyan <sup>22</sup> platform, an application that assists in article selection. Two researchers (PVM and ALDD) independently and blindly screened the articles by titles and abstracts, also resolving duplicates. We adopted the following inclusion criteria: studies until January 2022 that included pregnant women aged 18-45 years, with singleton pregnancies without or with risk factors for PE, with a diagnosis of PE at the time of OAD, with or without a history of smoking, with OAD data in one or two eyes. Exclusion criteria were duplicate articles in the databases, case reports, reviews, editorials, and case series with a small number of cases, systematic reviews, meta-analyses, as well as studies of pregnant women with reported previous eye diseases, significant heart disease, or internal carotid artery disease.

## **Data extraction**

All data included in this review were derived from tables or main text and the data were extracted from each study and checked by two authors independently (PVM and ALDD) to reduce the risk of error in data collection. For each study, the following variables were extracted: first author's name, year of publication, the title of manuscript, outcomes, total sample size, number of events, study type, and for each OAD parameter test, peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), second systolic velocity peak (P2), resistance index (RI), pulsatility index (PI) and peak ratio (PR), the false positive, false negative, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under the curve (AUROC), all with the respective 95%

confidence intervals (CI). The reported threshold for diagnosis for the index test was also collected. The database of two of the studies (Freitas 2018 and Diniz 2008) were needed and obtained by contacting the authors.

### **Quality assessment of studies**

Risk of bias and quality assessment were undertaken for all included studies based on Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)<sup>23</sup>, a diagnostic performance study assessment tool, by two authors independently (PVM, ALDD). QUADAS-2 evaluates studies within four key domains in risk of bias and applicability concerns: patient selection, index test, reference standard, and flow of patients through the study. Each study in the review was graded as having either a low, high, or unclear risk of bias for each domain.

### **Statistical analysis**

To investigate the mean differences of the various ophthalmic artery Doppler parameters between PE cases and pregnancies without complications during the prenatal (normal group), we carried out meta-analyses using random-effects models with DerSimonian and Laird method for estimation of the inverse variance.

Subgroup meta-analyses were conducted for mild/late-onset and severe/early-onset preeclampsia when subgroup estimates were available. Statistical heterogeneity was evaluated with I<sup>2</sup> statistic.<sup>24</sup>

We then performed a univariate analysis of sensitivities and specificities, followed by assessment of the diagnostic performance and heterogeneity with summary receiver-

operating characteristics (sROC) curves, obtained by fitting bivariate models to the data to estimate the summary sensitivity and specificity along with 95% confidence regions.<sup>25</sup> In the absence of covariates, these models are equivalent to hierarchical (HSROC) models.<sup>26</sup> Due to the inclusion of fewer than ten studies in each separate analysis of different Doppler parameters and the diagnostic accuracy nature of the studies, assessment of publication bias was not possible. Statistical analyses were conducted with the mada<sup>27</sup> and metaphor<sup>28</sup> packages in the statistical environment R.<sup>29</sup>

## **RESULTS**

### **Study selection and data extraction**

Of the initially identified 734 articles, 426 were duplicates and 253 were excluded by title and abstract. Conflicts of selection were resolved by consensus of the two researchers, with a 16.7% rate of disagreement. There were 55 articles left for eligibility evaluation by full-text review, of which 41 were excluded by the following conditions: not meeting the inclusion criteria (n=14), prediction studies (n=10), an outcome not related to the question (n=17). Fourteen studies were included for qualitative and quantitative synthesis, totaling 1,425 patients (Figure 1). Regarding the acquisition of the OAD parameters, there was divergence in the evaluation: five studies analyzed the average of the indexes between the two eyes, eight studies only one eye, and one did not provide information on this technical aspect.

## Study Characteristics and Risk of Bias

The characteristics of the eligible studies are summarized in Table 1 and the risk of bias assessment in Figure 2. Five studies had uncertain risks in the patient selection and flow and timing domains.<sup>11,30,31,32,33</sup> The study by Madina et al.<sup>16</sup> scored low and risk of bias in the assessment of applicability concerns involving the index and standard tests, as it did not specify how pregnant women were allocated or the parameters used to define preeclampsia in the methodology.

## Meta-analysis

Of 14 studies, eight stratified PE into mild, severe, late, or early, grouped into mild/late PE or severe/early PE groups. There were significant differences in mean values of the PR, P2, RI, PI, and EDV parameters in overall, mild and severe PE cases between the studies. The summary of the mean difference, sensitivity/specificity, and sROC analyses of the OAD parameters for overall, mild and severe PE are shown in Table 2.

### *Peak Ratio (PR)*

In the overall PE group, there was a significant increase in PR with women without PE. This parameter was compared among cases and controls in three studies and the mean difference was 0.24 (95% CI 0.15; 0.34). There was high heterogeneity,  $I^2 = 90\%$  (199 events), with cut-offs established by the primary studies of 0.75<sup>12</sup>, 0.81<sup>13</sup>, and 0.83<sup>30</sup> (Supplement 2). In the mild PE group there were four studies with mean difference

of 0.21 (95% CI 0.11; 0.30), I<sub>2</sub> = 92% (98 events) with cut-offs of 0.65<sup>32</sup>, 0.70<sup>11</sup>, 0.71<sup>33</sup>, 0.81<sup>14</sup> and in severe PE group with four studies the mean difference was 0.35 (95% CI 0.16; 0.38), I<sub>2</sub> = 0% (90 events) with cut-offs of 0.81<sup>11</sup>, 0.84<sup>14</sup>, 0.85<sup>33</sup>, 0.89<sup>32</sup> (Supplement 3). In six studies, sensitivity and specificity analysis showed that PR was one of the best performing indexes with a sensitivity of 0.855 (95% CI 0.767; 0.913) and E of 0.920 (95% CI 0.0778;0.974), with a low false-positive rate of 0.08 (Supplement 4). The summarized ROC curve for PR was 0.885 in six studies analyzed (Figure 3).

### *Second systolic velocity peak (P2)*

In the overall PE group there was a significant increase of P2 in relation to women without PE. In four studies the analysis of the overall PE group demonstrated mean difference was 9.68, CI (95% CI 4.92; 14.4), I<sub>2</sub> = 89% (241 events) with cut-offs established by the primary studies of 23.99 cm/s<sup>15</sup>, 30.44 cm/s<sup>13</sup>, 33.90 cm/s<sup>30</sup>, 35.00 cm/s<sup>12</sup> (Supplement 5). In the mild PE group with two studies, the mean difference was 3.62 (95% CI 0.93; 6.31), I<sub>2</sub> = 0% (47 events) with cut-offs established by the primary studies of 22.30 cm/s<sup>33</sup> and 22.62 cm/s<sup>15</sup> (Supplement 6). In the severe PE group, analyzing two studies the mean difference was 4.26 (95% CI 0.39; 8.14), I<sub>2</sub> = 0% (31 events), with cut-offs of 8.09 cm/s<sup>15</sup> and 14.20 cm/s<sup>33</sup> (Supplements 6). In four studies, P2 has sensitivity of 0.857 (95% CI 0.718; 0.934) and specificity of 0.880 (95% CI 0.718; 0.927) (Supplement 7) and the AUC 0.926 (Figure 3).

*Resistance index (RI) and Pulsatility index (PI)*

The PI and RI parameters showed good performance and consistency between studies but had lower accuracy than PR and P2. The PI and RI were lower in the PE group.

In seven studies evaluated, the mean RI difference for overall PE was -0.07 (95% CI -0.09; -0.04), I<sup>2</sup> = 81% with cut-offs established by the primary studies of 0.62<sup>15</sup>, 0.64<sup>16</sup>, 0.66<sup>12,17</sup>, 0.67<sup>18</sup>, 0.68<sup>13,30</sup> (Supplement 8). In the mild PE group there were seven studies with mean difference of -0.02 (95% CI -0.14; 0.09), I<sup>2</sup> = 99% with cut-offs of 0.63<sup>31</sup>, 0.64<sup>14</sup>, 0.66<sup>15</sup>, 0.73<sup>32,33</sup>, 0.77<sup>11</sup>, 0.97<sup>19</sup> (Supplement 9). In a severe PE group with seven studies, the mean difference was -0.12 (95% CI -0.14; -0.09), I<sup>2</sup> = 61% with cut-offs of 0.59<sup>15</sup>, 0.63<sup>32,33</sup>, 0.64<sup>14</sup>, 0.65<sup>31</sup>, 0.70<sup>11</sup> (Supplement 9). In seven studies, the sensitivity was 0.765 (95% CI 0.692; 0.826) (Supplement 10), the pooled specificity was 0.793 (95% CI 0.724; 0.848) and the AUC 0,833 (Figure 3).

In four studies evaluated, the mean PI difference between overall PE and controls was -0.48 (95% CI -0.59; -0.37), I<sup>2</sup> 36% with cut-offs established by the primary studies of 1.17<sup>15</sup>, 1.28<sup>12</sup>, 1.29<sup>30</sup>, 1.30<sup>13</sup> (Supplement 11). In the mild PE group there were seven studies with mean difference of -0.62 (95% CI -0.88; -0.37), I<sup>2</sup> = 95% with cut offs of 0.91<sup>19</sup>, 1.24<sup>14</sup>, 1.47<sup>15</sup>, 1.61<sup>34</sup>, 1.62<sup>33</sup>, 1.63<sup>32</sup>, 1.66<sup>11</sup> (Supplement 12). In a severe PE group with six studies, the mean difference was -0.87 (95% CI -1.20; -0.55), I<sup>2</sup> = 94% with cut offs of 1.00<sup>14</sup>, 1.02<sup>15</sup>, 1.13<sup>34</sup>, 1.14<sup>33</sup>, 1.17<sup>34</sup>, 1.61<sup>11</sup> (Supplement 12). In five studies, the pooled sensitivity was 0.768 (95% CI 0.658; 0.851), specificity was 0.813 (95% CI 0.692; 0.894) (Supplement 13) and the AUC 0.794 (Figure 3).

*Peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity (EDV)*

The PSV and EDV parameters showed variable results. PVS showed low accuracy and EDV demonstrated higher velocities in PE group and good accuracy. The mean PSV difference for overall PE (four studies) was 1.71 (95% CI -2.88; 6.29), I<sup>2</sup> = 76% with cut-offs of 28.96<sup>15</sup>, 37.60<sup>13</sup>, 40.35<sup>30</sup>, 47.00<sup>12</sup> cm/s. In the mild PE group (four studies) the mean difference of -0.36 (95% CI -3.32; 2.60), I<sup>2</sup> = 48% with cut-offs of 28.44<sup>15</sup>, 30.60<sup>32</sup>, 34.35<sup>14</sup>, 48.30<sup>11</sup> cm/s. In women with severe PE (four studies), the mean difference was 1.51 (95% CI -3.67; 6.69), I<sup>2</sup> = 79% with cut-offs of 27.80<sup>15</sup>, 30.00<sup>32</sup>, 41.02<sup>14</sup>, 48.30<sup>11</sup> cm/s (Supplement 14). Among three studies, the pooled sensitivity was 0.551 (95% CI 0.376; 0.715), the specificity was 0.515 (95% CI 0.366; 0.662) (Supplement 15) and the AUC 0.556 (Figure 3).

The mean EDV difference for overall PE (four studies) was 3.09 (95% CI -1.13; 5.05), I<sup>2</sup> = 84% with cut-offs of 9.90<sup>30</sup>, 7.45<sup>13</sup>, 7.90<sup>15</sup>, 9.20<sup>12</sup> cm/s. In the mild PE group there (four studies), the mean difference was 2.37 (95% CI 0.62; 4.12), I<sup>2</sup> = 76% with cut-offs of 8.20<sup>33</sup>, 9.51<sup>15</sup>, 11.92<sup>14</sup>, 12.90<sup>11</sup> cm/s. In the severe PE group (four studies) the mean difference was 4.47 (95% CI 1.27; 7.66), I<sup>2</sup> = 88% with cut offs of 10.31<sup>15</sup>, 10.80<sup>33</sup>, 13.70<sup>11</sup>, 16.07<sup>14</sup> cm/s (Supplement 16). In four studies, the pooled sensitivity was 0.773 (95% CI 0.653; 0.861), the specificity was 0.675 (95% CI 0.560; 0.771) (Supplement 17) and the AUC 0.772 (Figure 3).

## DISCUSSION

### Main findings

The analysis of the DAO performance for the identification of PE cases was the focus of the current study. Five DAO parameters (PR, P2, IP, IR, EDV) demonstrate good diagnostic accuracy, however, PR and P2 stood out with higher sensitivity (0.855 and 0.857, respectively) and specificity (0.922 and 0.880, respectively). Therefore, PR and P2 are the best parameters and can be used as a complementary tool in the diagnosis of PE, as well as in the detection of severe forms of PE, with more severe disease associated with larger differences between affected women and controls.

To our knowledge, this is the first systematic review with a meta-analysis conducted to test the diagnostic performance of OAD, including a total of 1,425 patients. The study involved pregnant women who were mainly in their late second and early third trimesters. The gestational age diversity does not become problematic, since the literature confirms that there are no changes in OAD indices as gestation advances.<sup>35,36</sup>

Regarding OAD as a diagnostic test, previous studies described that it has high intra-observer repeatability and interobserver reproducibility.<sup>37,38</sup> Most studies described similar techniques used to perform the OAD, except for the study of Hata et al.<sup>34</sup>, in which the OAD was evaluated with the pregnant women positioned in left lateral decubitus.

Concerning the studies included in this meta-analysis, it is noteworthy that there was representation from four continents, with seven Brazilian studies, two conducted in Turkey, one in Nigeria, one in the United States, two in Japan, and one in Pakistan, including diverse populations, minimizing the risk of a possible population bias, and increasing the generalizability of the findings. The population of most of the primary studies had no risk factors for preeclampsia, as patients without previous endothelial



damage and who did not use prophylaxis for the disease in the first trimester were included.

One of the strengths of this study was the broad search strategy that explored several databases, also including data from the gray literature, in an attempt to minimize publication bias. In addition, the number of preeclampsia cases included in the analysis of the parameters was enough to address the question about the accuracy of the method. We also emphasize the low heterogeneity detected in the subgroup analysis of the PR and P2 parameters ( $I^2 = 0\%$ ) in the identification of severe forms of PE, as well as the narrow confidence interval of the PR to severe forms of PE, which reduces the chance of downgrading the evidence detected even though we are facing meta-analysis of mostly cross-sectional studies. These findings of the severe PE form open an interesting window of opportunity regarding the implementation of multivariate models such as FULL-PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk), which employ several maternal clinical and laboratory data to identify the risk of maternal adverse outcomes in cases of severe PE.<sup>39</sup> It is important to be aware that in the FULL-PIERS model there is no parameter that addresses central nervous system changes as a diagnostic strategy for impending eclampsia.

## **Limitations**

The criteria adopted by the authors of the articles included defining PE in the population studied as a variable which probably influenced the heterogeneity of the results and the comparison between the means of the parameters. The same heterogeneity was not evident when comparing mild and severe forms of PE to uncomplicated pregnancies. The criteria used to define the mild and severe PE forms were similar and

probably this influenced positively with low inconsistency rates when analyzing the comparison of the PR and P2 between the groups of severe PE and healthy women. Considering the acquisition of Doppler parameters, there was a divergence of the OAD evaluation; we identified five studies that analyzed the mean of the indexes between the two eyes of pregnant women, eight studies of only one eye, and one study that did not report this data. We believed that future studies with longitudinal designs and with Doppler evaluation of both eyes and homogeneous disease definitions are necessary to better estimate the role of the OAD in the prediction and diagnosis of PE, particularly in low-resource settings where this relatively simple procedure may be applicable as a point of care test. Overall, the high heterogeneity for all PE can be explained because studies included different proportions of mild and severe cases and for smaller confidence intervals and greater statistical power. A cut off should also be found, since in this metanalysis of aggregated data it was not possible.

### **Interpretation and Clinical implications**

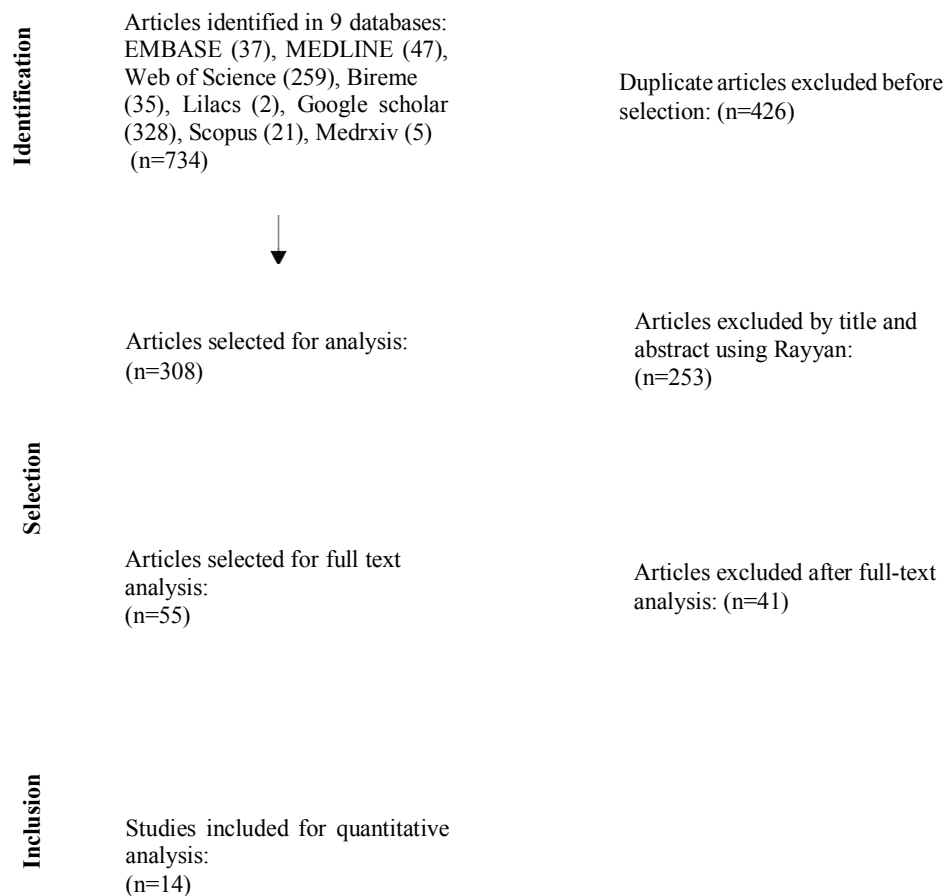
The diagnosis of PE has been undergoing adaptations over the years, based on a better understanding of its complexity and a broad spectrum of clinical presentation, all to improve the old simplistic definitions of the disease.<sup>1,4,40,41</sup> The centralization of its pathogenesis in the placental region has been contrasted by the concept that cardiovascular and endothelial dysfunctions also participate and contribute to the development of hypertensive disorders during pregnancy.<sup>42</sup> In addition, there are cases in which diagnosis is difficult because the signs and symptoms do not fit the classical concepts described so far.<sup>43</sup> Considering that it seems reasonable to expand the range of diagnostic tools of the disease, with extension to the analysis of the cardiovascular and cerebral compartments, especially in those patients who do not meet the diagnostic

criteria currently established. In addition, any evaluation of new diagnostic tests should be guided by how well these tools predict adverse outcomes, rather than correlate with other definitions of the disease. The OAD may become a tool with good accuracy, adequate reproducibility, and low cost in low-income countries. Within this context, the option of using OAD as an additional method to analyze cerebral circulation and vascular/endothelial reactivity in pregnant women suspected of having the disease has arisen.<sup>44-47</sup>

The PR and P2 parameters stood out as those with higher accuracy in the diagnosis of PE. These two parameters analyze systolic velocities of the AO, which highlight the hump-shaped morphology of the flow velocity wave. There are pathophysiological models currently described in the literature to justify these changes in the systolic phase of this peripherally accessed central nervous system artery.<sup>48</sup>

## **Conclusion**

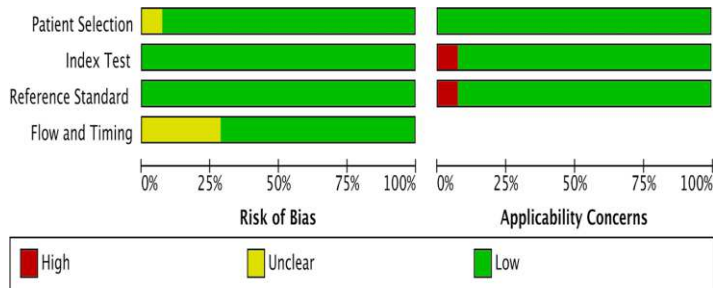
Ophthalmic artery Doppler is a complementary tool with good performance for diagnosis of overall and severe preeclampsia, with the high and best sensitivity and specificity when using PR and P2 parameters.



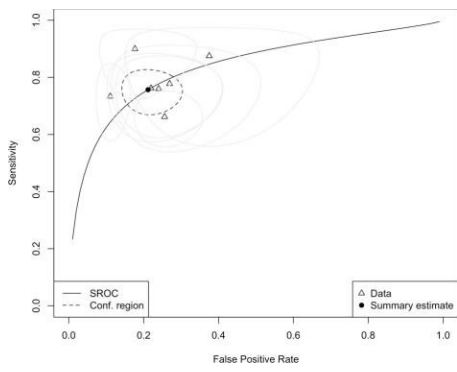
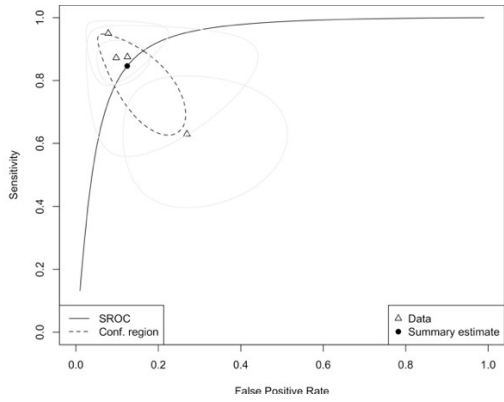
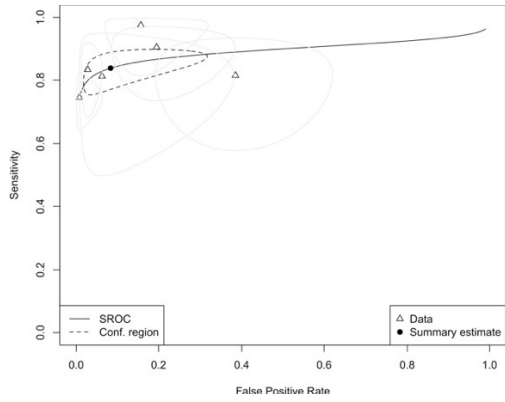
**Figure 1** PRISMA Flowchart showing identification, selection, eligibility and inclusion of primary studies.

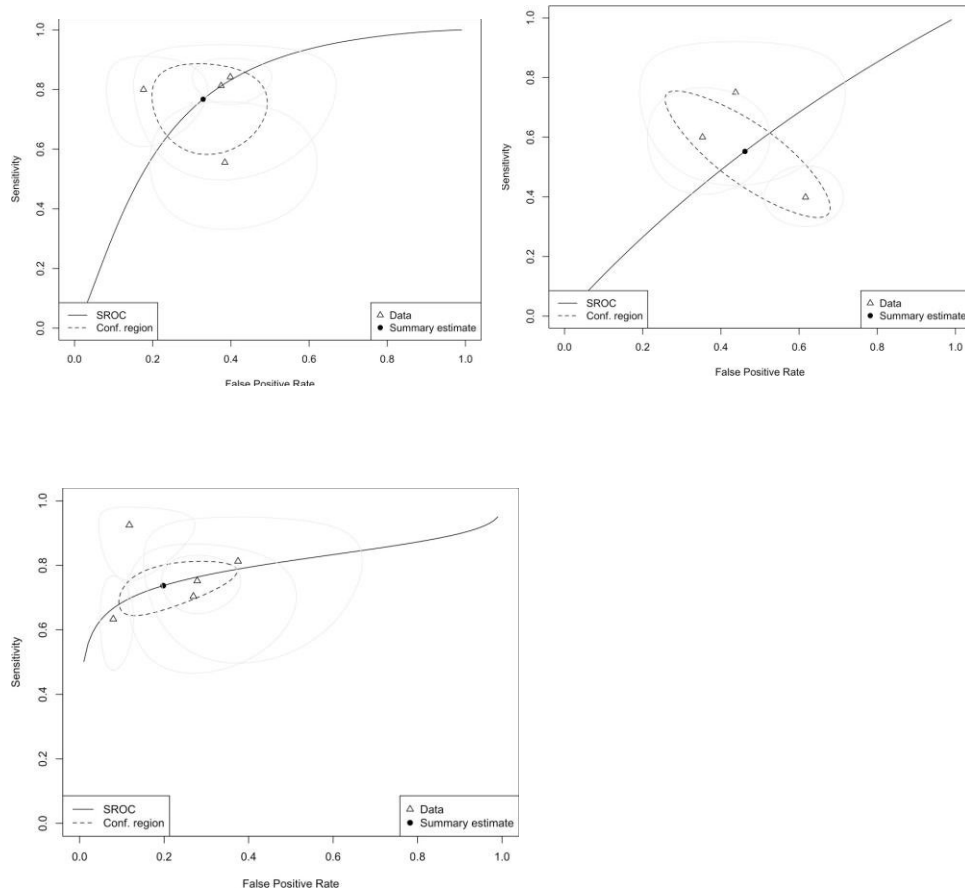
	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Ayaz, 2003	+	+	+	+	+	+	+
Belfort, 1998	+	+	+	+	+	+	+
Brandão, 2012	+	+	+	?	+	+	+
Diniz, 2008	+	+	+	+	+	+	+
Freitas, 2018	+	+	+	?	+	+	+
Hata, 1997	+	+	+	+	+	+	+
Madina, 2020	+	+	+	+	+	●	●
Diniz, 2022	+	+	+	+	+	+	+
Olatunji, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Oliveira, 2013	+	+	+	?	+	+	+
Ozdemir, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Porto, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Stein, 2009	?	+	+	+	+	+	+
Takata, 2002	+	+	+	?	+	+	+

● High      ? Unclear      + Low



**Figure 2:** Use of the performance study assessment tool (QUADAS-2) to assess quality: summary of risk of bias and applicability. Only the first author of each study is given.

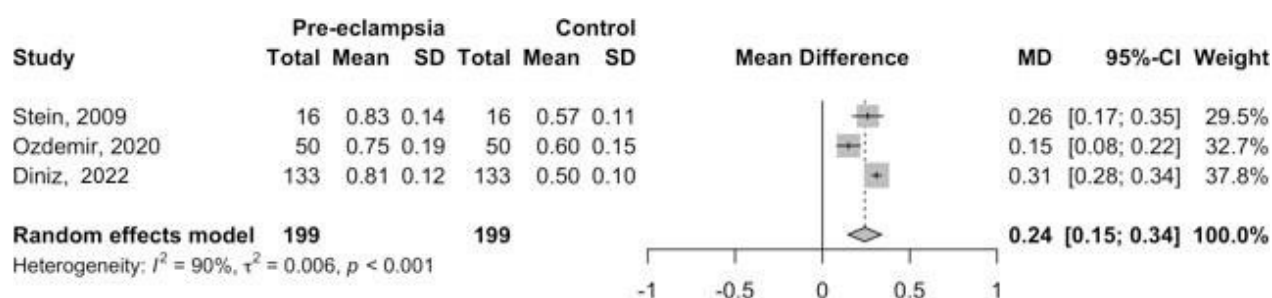




**Figure 3:** Summary sROC curve and estimated sensitivity (S) and false positive rate (FPR). **a:** PR sROC: 0.885; S: 0.838 (95% CI 0.772; -0.888). FPR: 0.083 (95% CI 0.024; -0.251). **b:** P2 sROC: 0.926, S: 0.846 (95% CI 0.680;-0.935), FPR: 0.124 (95%CI 0.063;-0.231). **c:** sROC : 0.833, S: 0.757 (95% CI 0.688 – 0.815), FPR: 0.211 (95% CI 0.154 – 0.284) ; **d:** sROC : 0.794, S: 0.737 (95% CI 0.664 – 0.799), FPR: 0.198 (95% CI 0.109 – 0.333) , **e:** sROC curve 0.556, S:0.552 (95% CI 0.372 – 0.720), FPR: 0.461 (95% CI 0.293 – 0.639) **f:** sROC curve 0.772, S:0.767 (95% CI 0.623 – 0.868), FPR: 0.329 (95% CI 0.221 – 0.459) .

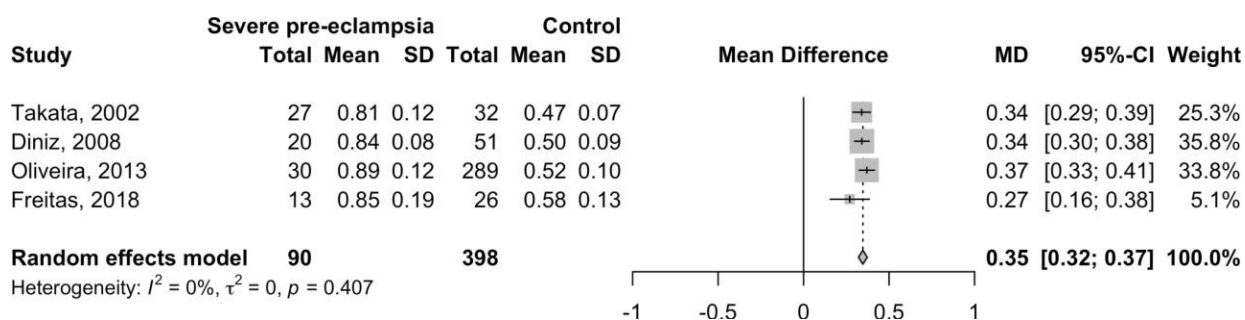
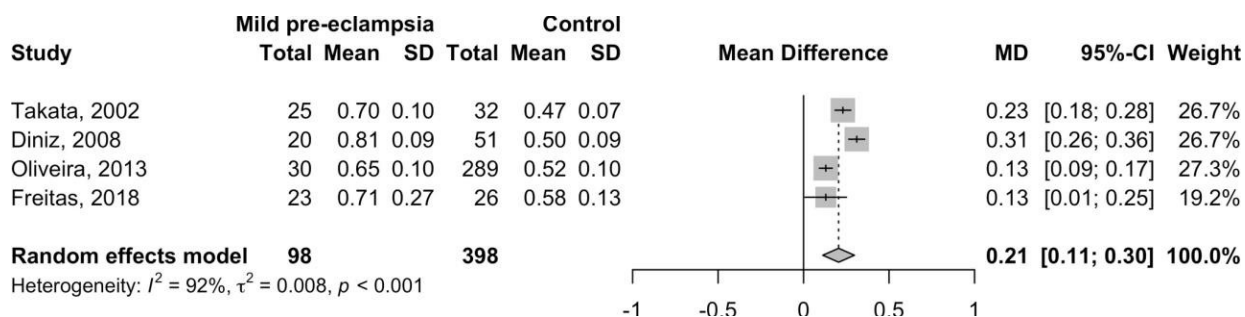
DATABASE	DESCRIPTORS
EMBASE	'ophthalmic artery doppler' AND 'pre-eclampsia' AND 'pregnancy'
MEDLINE	'ophthalmic artery doppler' AND 'pre-eclampsia' AND 'pregnancy'
WEB OF SCIENCE	'ophthalmic artery' AND 'ultrasonography, doppler'
COCHRANE LIBRARY	'artery, ophthalmic' AND 'preeclampsia'
BIREME	'artéria oftálmica' AND 'ultrassonografia doppler' AND 'pré-eclâmpsia'
LILACS	'gestação'
GOOGLE SCHOLAR	artéria oftálmica AND ultrassonografia doppler AND pré-eclâmpsia
SCOPUS	"ophthalmic artery doppler" AND "pre-eclampsia" AND "pregnancy"
MEDRXIV	"ophthalmic artery doppler" AND "pre-eclampsia" AND "pregnancy"
OPEN GREY	'ophthalmic artery doppler' AND 'pre-eclampsia' AND 'pregnancy'
	'ophthalmic artery doppler' AND 'pre-eclampsia' AND 'pregnancy'

**Supplement 1:** Search strategy utilized for identification of eligible studies

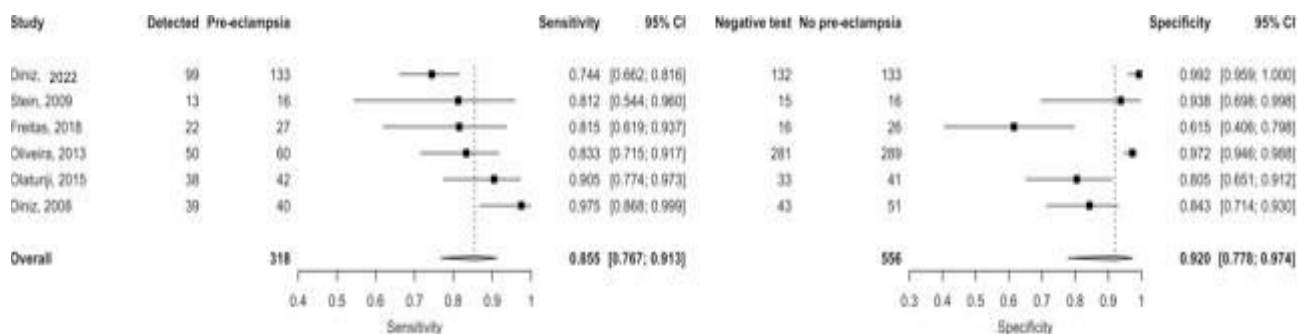


**Supplement 2:** Peak ratio (PR) - Mean difference between all pre-eclampsia and control groups

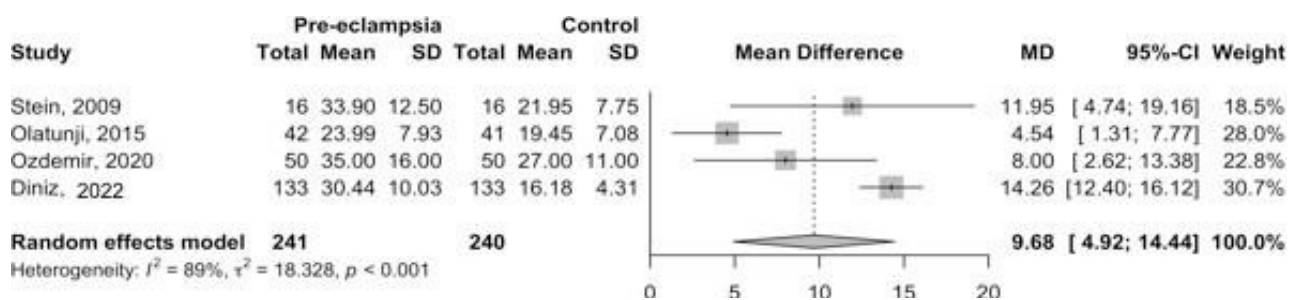




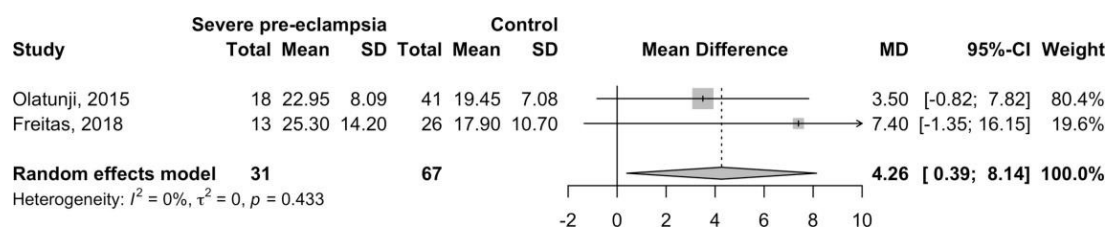
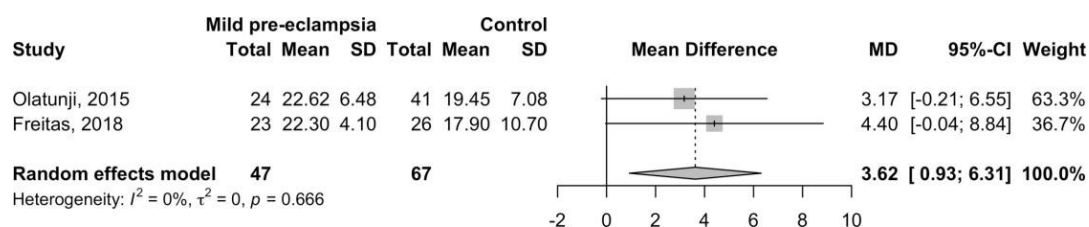
**Supplement 3: Peak ratio (PR) - Mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control group.**



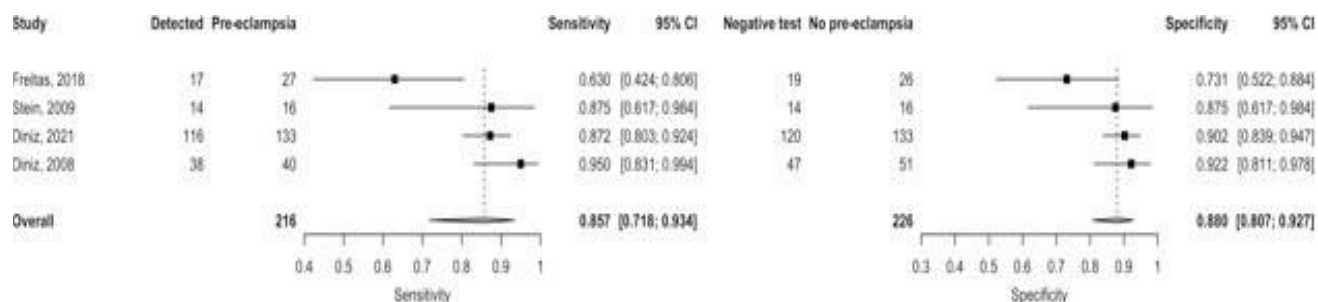
**Supplement 4: Peak ratio (PR) – Sensitivity and specificity for all preeclampsia.**



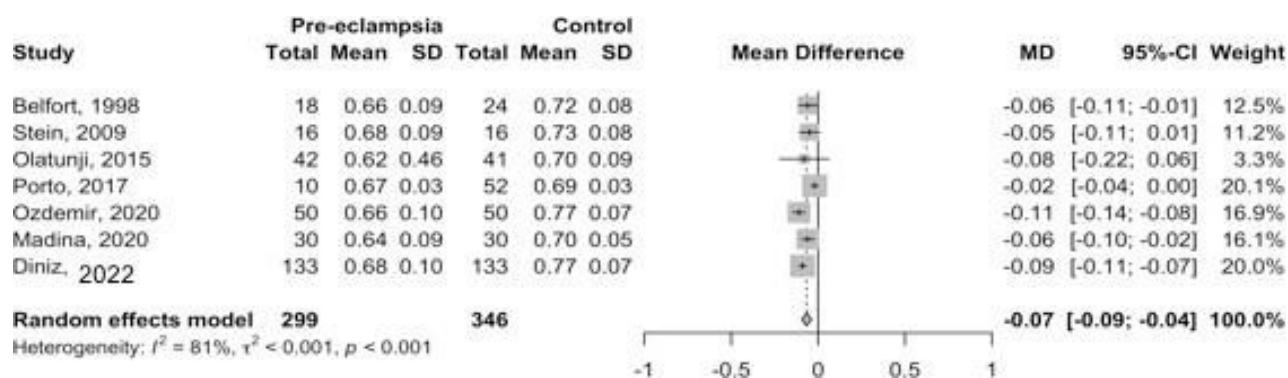
**Supplement 5:** Second peak of systolic velocity (P2) - Mean difference between all pre-eclampsia group and control group



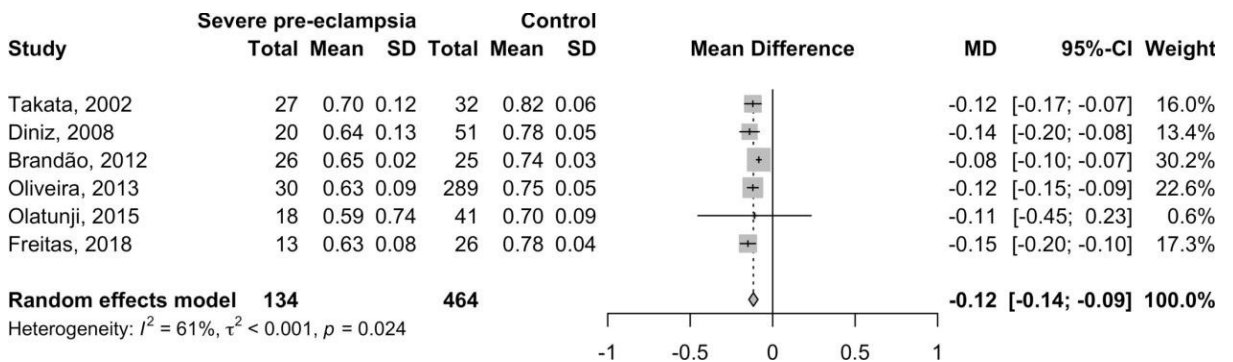
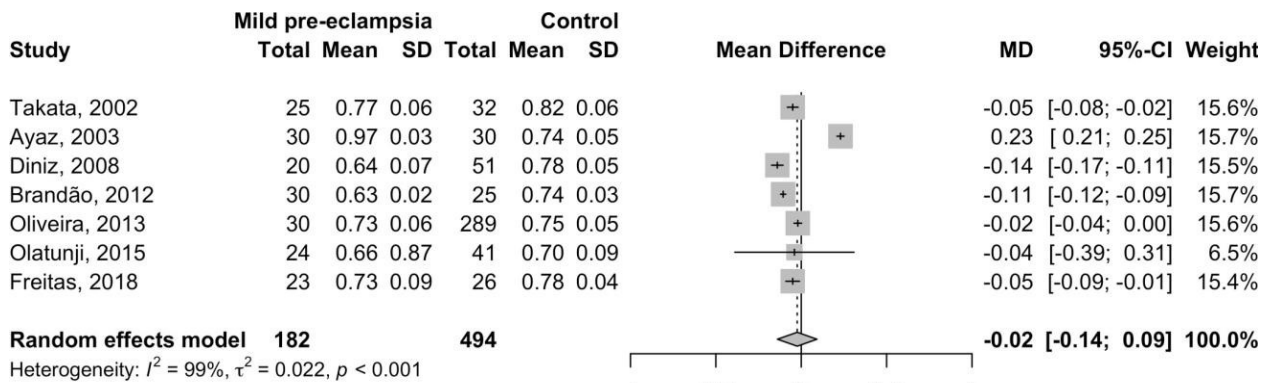
**Supplement 6:** Second peak (P2) - mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control groups



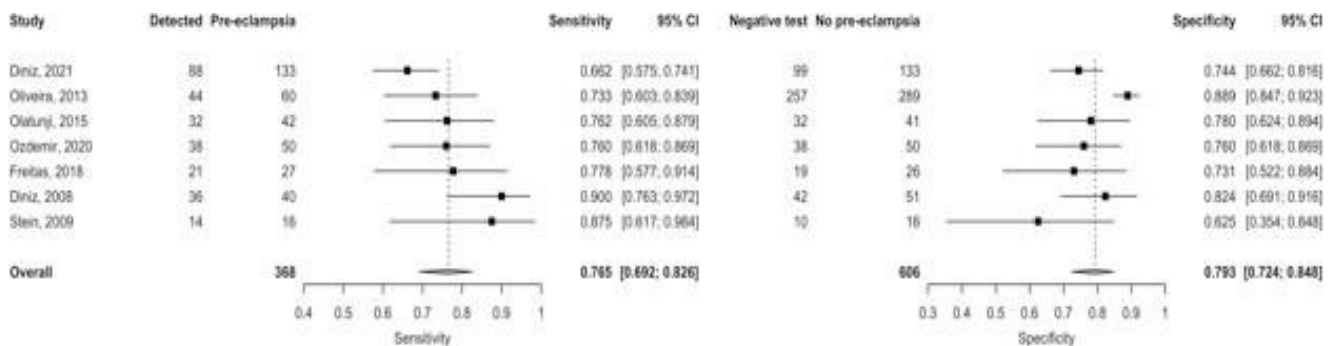
**Supplement 7:** Second peak (P2) –Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia



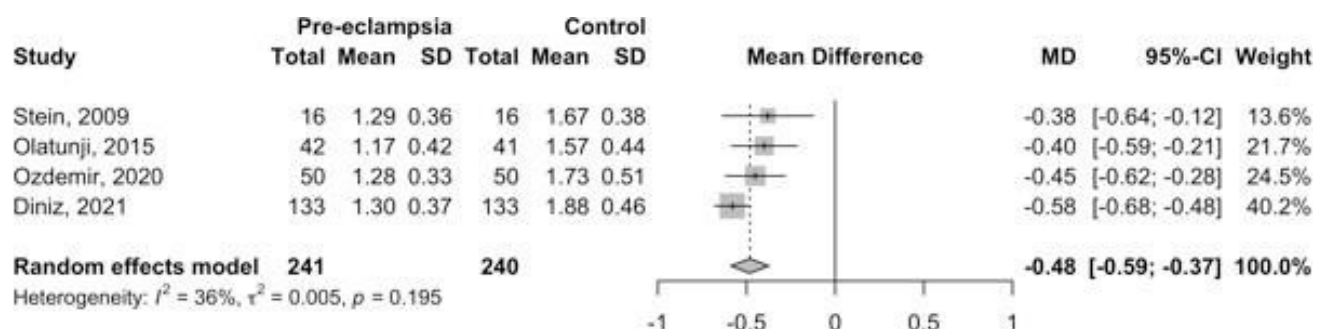
**Supplement 8:** Resistance index (RI) – mean difference between all pre-eclampsia and control groups



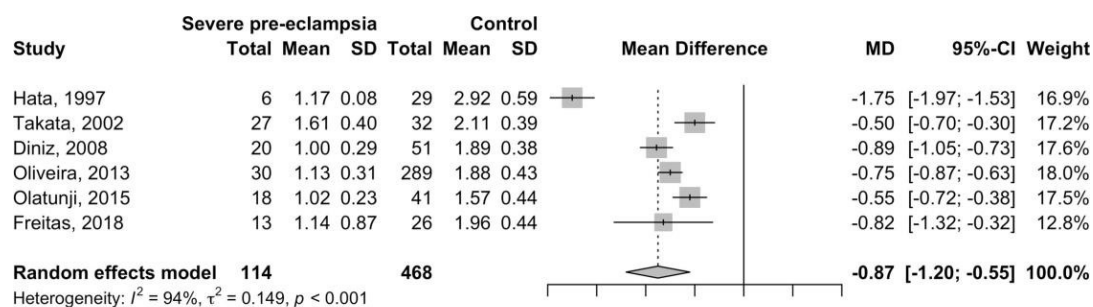
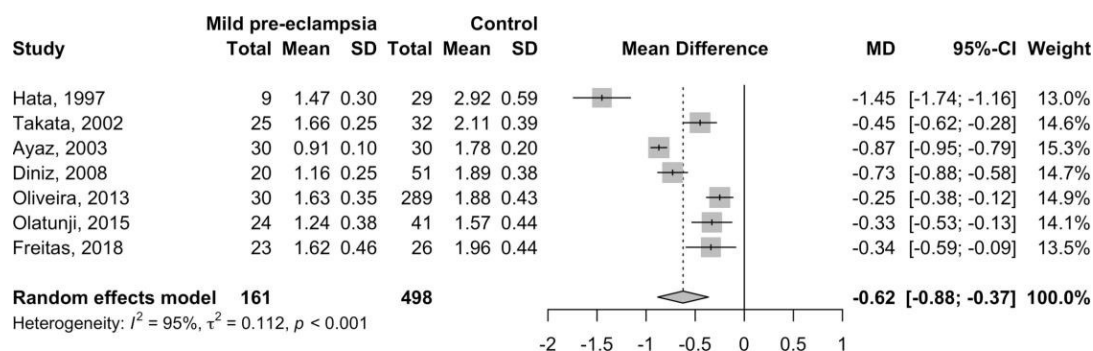
**Supplement 9:** Resistance index (RI) - mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control groups



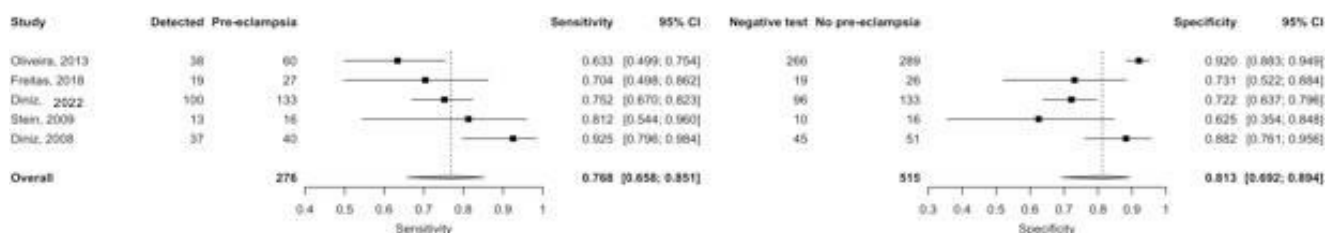
**Supplement 10:** Resistance index (RI) – Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia.



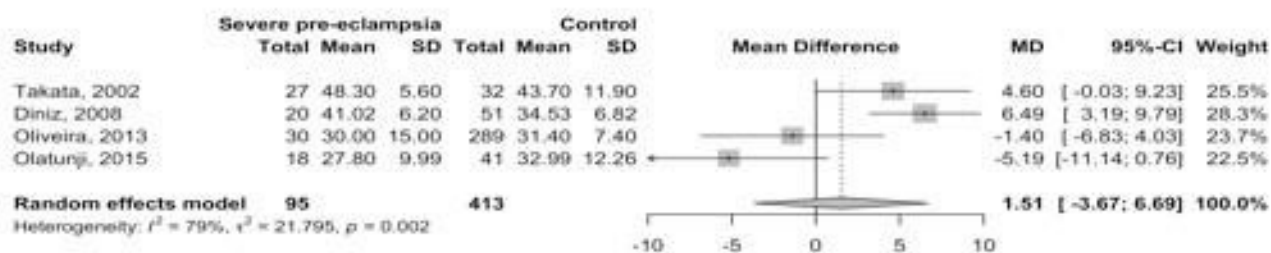
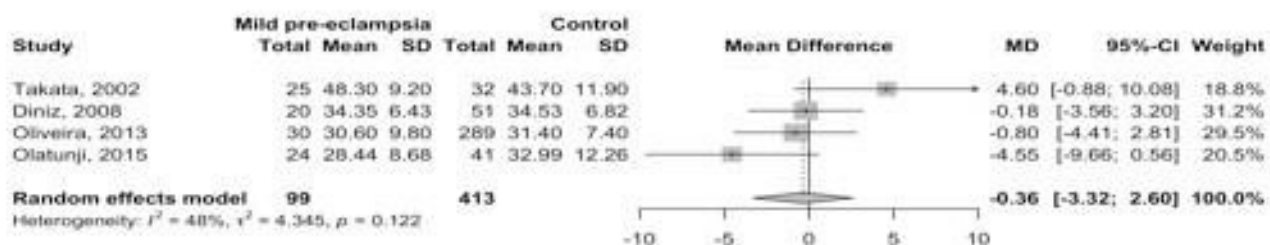
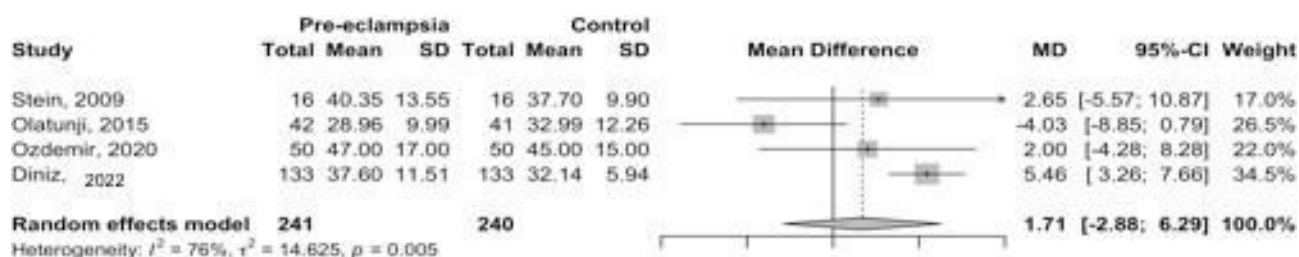
**Supplement 11:** Pulsatility index (PI) – mean difference between all pre-eclampsia and control groups



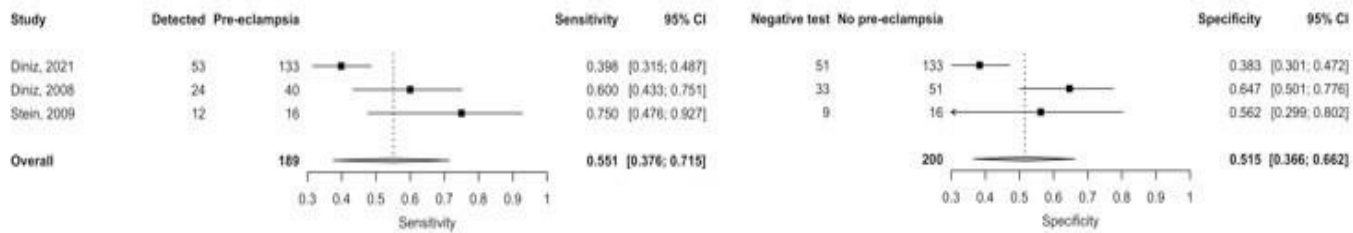
**Supplement 12:** Pulsatility index (PI) - mean difference between mild and severe pre-eclampsia and control groups



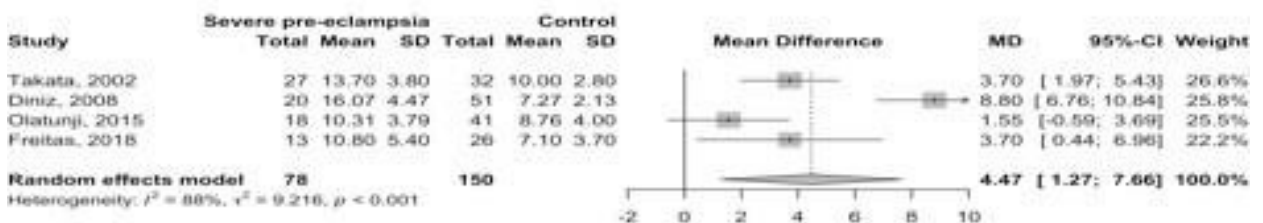
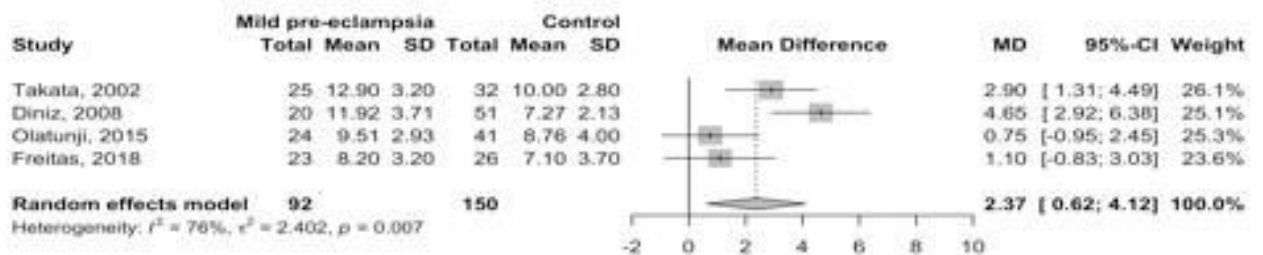
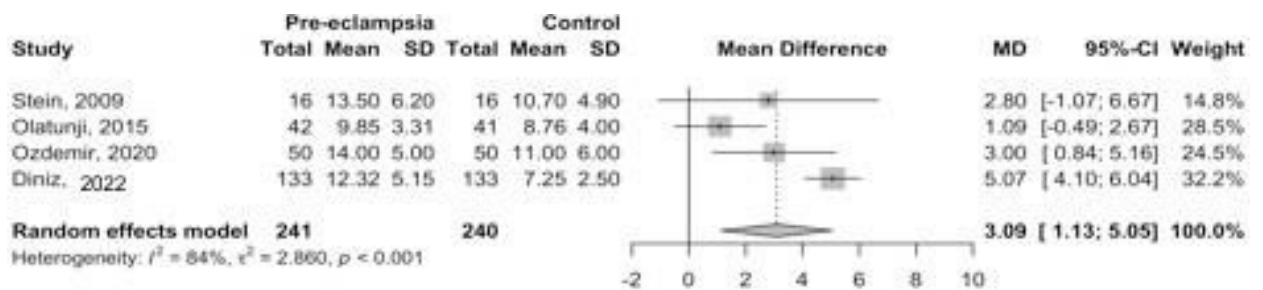
**Supplement 13:** Pulsatility index (PI) – Sensitivity and specificity for all pre-eclampsia



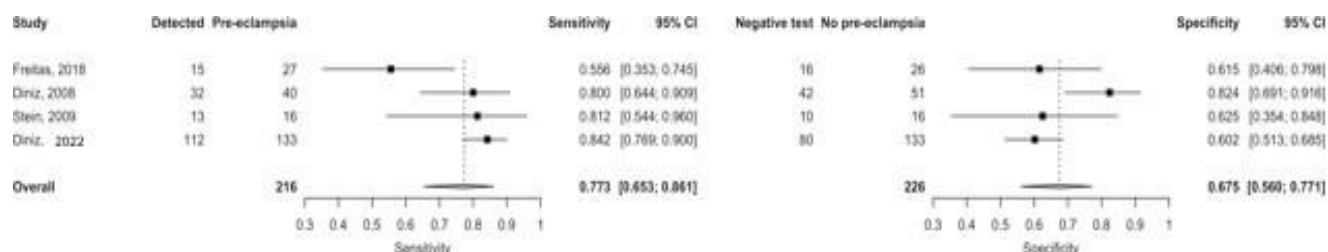
**Supplement 14:** Peak systolic velocity (PSV) – mean difference between all pre-eclampsia x control groups and mild, severe pre-eclampsia x control groups.



**Supplement 15:** Peak systolic velocity (PVS) – Sensitivity and specificity for all preeclampsia.



**Supplement 16:** End diastolic velocity (EDV) – mean difference between overall preeclampsia x control groups, mild and severe preeclampsia x control groups



**Supplement 17: End diastolic velocity (EDV) – Sensitivity and specificity for all preeclampsia.**

Table 1: Characteristics of the selected studies reporting the performance of ophthalmic artery Doppler in the diagnosis of Preeclampsia

STUDIES	STUDY DESIGN	LOCATION	POPULATION	RISK FACTOR	DIAGNOSIS CRITERIA	ODA PARAMETERS	n total	n PEa	n PEI	n PEg	n C
Hata 1997 <sup>14</sup>	Cross-sectional	Japan	IG: 1-3T	Not reported	* ACOG	PI	76	15	9	6	29
Belfort 1999 <sup>17</sup>	Cross-sectional	USA	IG: 3T	Not reported		RI	42	18	0	0	24
Takata 2002 <sup>13</sup>	Cross-sectional	Japan	IG: 3T	No	NHBP2000	RI, PI, PVS, PR, EDV	99	52	25	27	32
Ayaz 2005 <sup>14</sup>	Cross-sectional	Turkey	IG: 3T	No	*	RI, PI	60	30	30	0	30
Diniz 2008 <sup>14</sup>	Cross-sectional	Brazil	IG: 25-35w	No	NHBP2000	RI, PI, PVS, PR, EDV	91	40	20	20	51
Stein 2009 <sup>16</sup>	Case control	Brazil	IG: 3T	Yes	NHBP2000	RI, PI, PVS, PR, EDV, P2	32	16	0	0	16
Brandão 2012 <sup>11</sup>	Cross-sectional	Brazil	IG: 2T	No	NHBP2000	RI, PI, PR	81	56	30	26	25
Oliveira 2013 <sup>12</sup>	Cross-sectional	Brazil	IG: 20-40w	No	NHBP2000	RI, PI, PVS, PR, EDV, P2	349	60	30	30	289
Olantiji 2015 <sup>15</sup>	Prospective case control	Nigeria	IG: maior 20w	No	NHBP2000	RI, PI, PVS, PR, EDV, P2	92	42	24	18	50
Porto 2017 <sup>18</sup>	Cohort	Brazil	IG: 3T	Yes	NHBP2000	RI	62	10		10	52
Freitas 2018 <sup>13</sup>	Cross-sectional	Brazil	IG: 3T	No	ACOG	RI, PI, PVS, PR, EDV, P2, VM	65	36	23	13	29
Madina 2020 <sup>19</sup>	Cross-sectional	Pakistan	IG: 2T e 3T	Yes	Not reported	RI	60	30	0	0	30
Ozdemir 2020 <sup>12</sup>	Cross-sectional	Turkey	IG: após 20w	No	NHBP2000 ISSHP2018	RI, PI, PVS, PR, EDV, P2, S/D	100	50	0	0	50
Diniz 2022 <sup>13</sup>	Cohort	Brazil	IG: 20-41w	No		RI, PI, PVS, PR, EDV, P2	266	133	0	0	133

GA, gestational age; w, weeks; 1T, first trimester; 2T, second trimester; and 3T, third trimester. RI, resistance index; PI, pulsatility index; PVS, peak systolic velocity; P2, second peak systolic velocity; PR, peak ratio; EDV, end-diastolic velocity; PEa, all preeclampsia group; PEI, mild preeclampsia group; PEg, severe preeclampsia group; C, control group. UFU, Universidade Federal de Uberlândia; UFMG, Universidade Federal do Minas Gerais; UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Only the first author of each study is given.

\*Not reported, but they used de same criteria as preeclampsia defined as an elevated blood pressure of >140/90mmHG and proteinuria (2+) on dipstick.



**Table 2:** Summary of the mean difference, sensitivity/specificity and sROC analyses of ophthalmic artery Doppler parameters for overall, mild and severe preeclampsia.

Doppler	MD overall PE	MD mild PE	MD severe PE	Sensitivity	False-positive rate	AU sROC
<b>PR</b>	0.24 (0.14 a 0.35) n = 3 studies <sup>12,13,28</sup>	0.21 (0.11 a 0.30) n = 4 studies <sup>11,14,32,33</sup>	0.35 (0.32 a 0.37) n = 4 studies <sup>11,14,32,33</sup>	0.84 (0.77 a 0.89) n = 6 studies <sup>12,14,15,30,32,33</sup>	0.08 (0.02 a 0.25) n = 6 studies <sup>13,14,15,28,32,33</sup>	0.885 n = 6 studies <sup>13,14,15,30,32,33</sup>
<b>P2</b>	9.67 (3.91 a 15.43) n = 4 studies <sup>12,13,15,30</sup>	3.62 (0.93 a 6.31) n = 2 studies <sup>15,33</sup>	4.26 (0.39 a 8.14) n = 2 studies <sup>15,33</sup>	0.85 (0.68 a 0.94) n = 4 studies <sup>13,14,30,33</sup>	0.12 (0.06 a 0.23) n = 4 studies <sup>13,14,30,33</sup>	0.926 n = 4 studies <sup>13,14,30,33</sup>
<b>RI</b>	-0.07 (-0.10 a -0.03) n = 7 studies <sup>12,13,15,16,17,18,30</sup>	-0.02 (-0.14 a 0.09) n = 7 studies <sup>11,14,15,19,31,32,33</sup>	-0.12 (-0.14 a -0.09) n = 6 studies <sup>11,14,15,31,32,33</sup>	0.76 (0.69 a 0.82) n = 7 studies <sup>12,13,14,15,30,32,33</sup>	0.21 (0.15 a 0.28) n = 7 studies <sup>12,13,14,15,30,32,33</sup>	0.833 n = 7 studies <sup>12,13,14,15,30,32,33</sup>
<b>PI</b>	-0.48 (-0.59 a -0.38) n = 4 Studies <sup>12,13,15,30</sup>	-0.62 (-0.88 a -0.37) n = 7 studies <sup>11,14,15,19,32,33,34</sup>	-0.87 (-1.20 a -0.55) n = 6 studies <sup>11,14,15,32,33,34</sup>	0.74 (0.66 a 0.80) n = 5 studies <sup>13,14,30,32,33</sup>	0.20 (0.11 a 0.33) n = 5 studies <sup>13,14,30,32,33</sup>	0.794 n = 5 studies <sup>13,14,30,32,33</sup>
<b>PSV</b>	1.65 (-3.39 a 6.69) n = 4 studies <sup>12,13,15,30</sup>	-0.36 (-3.32 a 2.60) n = 4 studies <sup>11,14,15,32</sup>	1.51 (-3.67 a 6.69) n = 4 studies <sup>11,14,15,32</sup>	0.55 (0.37 a 0.72) n = 3 studies <sup>13,14,30</sup>	0.46 (0.29 a 0.64) n = 3 studies <sup>13,14,30</sup>	0.556 n = 3 studies <sup>13,14,30</sup>
<b>EDV</b>	3.06 (0.79 a 5.34) n = 4 studies <sup>12,13,15,30</sup>	2.37 (0.62 a 4.12) n = 4 studies <sup>11,14,15,33</sup>	4.47 (1.27 a 7.66) n = 4 studies <sup>11,14,15,33</sup>	0.77 (0.62 a 0.87) n = 4 studies <sup>12,14,30,33</sup>	0.33 (0.22 a 0.46) n = 4 studies <sup>13,14,30,33</sup>	0.772 n = 4 studies <sup>13,14,30,33</sup>

Abbreviations: MD, mean difference; RI, resistance index; PI, pulsatility index; PVS, peak systolic velocity; P2, second peak systolic velocity; PR, peak ratio; EDV, end-diastolic velocity Meta-analysis using random effects model for analysis of mean difference between ophthalmic artery Doppler indices, bivariate random effects model for sensitivity and specificity, and area under the summarized ROC curve

## REFERENCES

1. 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**(5): 1122-1131.
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): 1-7.
3. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006; **368**(9542): 1189-1200.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Ware CE, Adoyi G, Ishaku S. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; **13**: 291-310.
5. ACOG Practice Bulletin no. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; **133**(1): 1.
6. Reddy M, Fenn S, Rolnik DL, Willem Mol B, Costa FS, Wallace EM, Palmer KR. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; **224**(2): 217.e1-217.e11.
7. Reddy M, Rolnik DL, Harris K, Li W, Willem Mol B, Costa FS, Wallace EM, Palmer K. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2020; **222**(6): 606.e1-606.e21.
8. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; **29**(6): 383-389.
9. Chaves MTP, Martins-Costa S, Oppermann MLR, Dias RP, Magno V, Peña JA, Ramos JGL. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017 ;**10**: 242-246.
10. 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**(1): 100-111.
11. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002; **100**(5 Pt 1): 931-939.

12. Ozdemir ME, Demirci O, Ozturkmen HA, Ulusoy NB, Ohanoglu K, Cilingir IU. What Is the Role of the Maternal Ophthalmic and Cervical Internal Carotid Arteries in Predicting Maternal Adverse Outcomes in Preeclampsia? *J Ultrasound Med* 2020; **39**(8): 1527-1535.
13. Diniz, ALD, Menêses VFSC, Freitas MAR, Paes MMB, Naves WU, Sass N. Performance of ophthalmic artery Doppler velocimetry in the complementary diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 1-8 ahead of print.
14. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **100**(3): 216-220.
15. Olatunji RB, Adekanmi 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.
16. Madina SR, Bacha R, Gilani SA, Fatima W, Awais W, Fatima H, Manzoor I. Comparison of the resistive indices obtained in the uterine artery and the ophthalmic artery in preeclamptic and normotensive patients in Doppler US. *J Ultrason* 2020; **20**(81): e95-e99.
17. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Vaner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180** (3 Pt 1): 601-607.
18. Porto LB, Brandão AHF, Leite HV, Cabral ACV. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2017; **10**: 161-164.
19. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol* 2003; **46**(3): 244-249.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Trico AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; **372**: n71.
21. Leeflang MMG, Scholten RJPM, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol* 2006; **59**(3): 234-240.

22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowiz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; **5**(1): 210.
23. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM, QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; **155**(8): 529-536.
24. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**(7414): 557-560.
25. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; **58**(10): 982-990.
26. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JAC. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 2007; **8**(2): 239-251.
27. Doebler P, Holling H. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy with mada. 2017.
28. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software* 2010 ;**36**(3): 1-48.
29. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
30. Stein N, Barba ME, Osowsky L, Martins-Costa S, Furtado APA, Lopes-Ramos JG. Estimated ROC curve of Ophthalmic Artery Doppler in a Preeclamptic Population. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16387/000702597.pdf?sequence=1>
31. Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, Leite HV, Cabral ACV. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras* 2012; **45**(1): 20-23.
32. Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Silva FC, Vale FA, Netto HC. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. *J Ultrasound Med* 2013; **32**(4): 609-616.
33. Freitas MAR, Costa AV, Medeiros LA, Filho MSG, Diniz ALD, Penha-Silva N. Are there Differences in the Antropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late-and Early-Onset Preeclampsia? *Obstet Gynecol Int* 2018; 2018: 9628726.

34. Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**(1): 174-178.
35. Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med* 2009; **28**(5): 563–569.
36. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **100**(3): 211–215.
37. Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Monteiro VNP, Netto HC. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery: reproducibility of blood flow velocity measurements. *J Ultrasound Med* 2012; **31**(6): 879-884.
38. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye (Lond)* 2004; **18**(4): 400-405.
39. UKah UV, Payne B, Hutcheon JA, Ansermino JM, Ganzevoort W, Thangaratinam S, Magee LA, Dadelszen PV. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in Women with Early-Onset Preeclampsia. *Hypertension* 2018; **71**(4): 659-665.
40. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kolodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczynska 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.
41. Tochio A, Obata S, Saigusa Y, Shindo R, Miyagi E, Aoki S. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than preeclampsia with proteinuria? *J Obstet Gynaecol Res* 2019; **45**(8): 1576-1583.
42. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertension* 2016; **67**(4): 754-762.
43. Inversetti A, Serafini A, Manzoni MF, Capuzzo AD, Valsecchi L, Candiani M. Severe hypothyroidism causing pre-eclampsia-like syndrome. *Case Rep Endocrinol* 2012; 2012: 586056.
44. Hata T, Senoch D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995; **40**(1): 32-35.
45. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; **16**(1): 5-15.

46. 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. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(17): 4246.
47. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension* 2020; **75**(4): 918-926.
48. 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**(1): 135-136.

### **Conflict of interest**

The authors report no conflicts of interest.

## REFERÊNCIAS

- AIRES RODRIGUES DE FREITAS, M. *et al.* Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia? **Obstetrics and Gynecology International**, [s.l.], v. 2018, p. 9628726, 1 mar. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9628726>
- AMARAL, L. M. *et al.* Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. **Current Hypertension Reports**, [s.l.], v. 19, n. 8, p. 61, ago. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0757-7>
- BARBOSA, A. S. *et al.* Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. **Hypertension**, [s.l.], v. 55, n. 1, p. 189–193, jan. 2010. <https://doi.org/10.1161/hipertensaoaha.109.143586>
- BEHRENS, I. *et al.* Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. **BMJ**, [s.l.], p. j3078, 12 jul. 2017. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3078>
- BELFORT, M. A. *et al.* Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 180, n. 3 Pt 1, p. 601–607, mar. 1999. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70261-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70261-9)
- BELFORT, M. A.; SAADE, G. R. Retinal vasospasm associated with visual disturbance in preeclampsia: Color flow Doppler findings. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 169, n. 3, p. 523–525, set. 1993. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90612-m](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90612-m)
- BROWN, M. *et al.* 187. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. **Pregnancy Hypertension**, [s.l.], v. 13, p. S6–S7, out. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.022>
- BROWN, M. C. *et al.* Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 1–19, jan. 2013. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9762-6>
- CHAVES, M. T. P. *et al.* Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. **Pregnancy Hypertension**, [s.l.], v. 10, p. 242–246, out. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.10.006>
- CRAICI, I.; WAGNER, S.; GAROVIC, V. D. Review: Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, [s.l.], v. 2, n. 4, p. 249–259, ago. 2008. <https://doi.org/10.1177/1753944708094227>
- OLIVEIRA, C. A. *et al.* Doppler Velocimetry of the Ophthalmic Artery: Reproducibility of Blood Flow Velocity Measurements. **Journal of Ultrasound in Medicine**, [s.l.], v. 31, n. 6, p. 879–884, jun. 2012. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.6.879>
- OLIVEIRA, C. A. *et al.* Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. **Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 609–616, abr. 2013. <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.4.609>
- DINIZ, A. L. D. *et al.* Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 100, n. 3, p. 216–220, mar. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.07.013>
- FOX, A. *et al.* Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points). **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, [s.l.], v. 70, n. 6, p. 1243–1249, dez. 2017. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09499>
- HATA, T. *et al.* Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. **The Lancet**, [s.l.], v. 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)

- HATA, T. *et al.* Ophthalmic Artery Velocimetry in Preeclampsia. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, [s.l.], v. 40, n. 1, p. 32–35, 1995. <https://doi.org/10.1159/000292298>
- HOMER, C. S. *et al.* Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. **Journal of Hypertension**, [s.l.], v. 26, n. 2, p. 295–302, fev. 2008. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282f1a953>
- KALAFAT, E. *et al.* Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis: Ophthalmic artery Doppler and pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 51, n. 6, p. 731–737, jun. 2018. <https://doi.org/10.1002/uog.19002>
- KALAFAT, E.; THILAGANATHAN, B. Cardiovascular origins of preeclampsia. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 29, n. 6, p. 383–389, dez. 2017. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000419>
- MACKAY, A. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. **Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 97, n. 4, p. 533–538, abr. 2001. <https://doi.org/10.1097/00006250-200104000-00011>
- MENÊSES, V. F. S. C. **Pontos de corte dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica para diagnóstico da pré-eclâmpsia: nova abordagem.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020. Disponível em: <http://repositorio.ufu.br/handle/123456789/29456>. <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.483>
- NIKOLOV, A. Practice Bulletin of the American College of Obstetrics and Gynaecologists 2019 on Magement of Hypertensive Disorders in Pregnancy- A Short Review of the Current Recommendations. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, [s.l.], v. 23, n. 2, 22 nov. 2019. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.23.003861>
- OLATUNJI, R. B. *et al.* Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in pre-eclampsia in Southwestern Nigeria. **International Journal of Women's Health**, [s.l.], v. 7, p. 723–734, 20 jul. 2015. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s86314>
- OZDEMIR, M. E. *et al.* What Is the Role of the Maternal Ophthalmic and Cervical Internal Carotid Arteries in Predicting Maternal Adverse Outcomes in Preeclampsia? **Journal of Ultrasound in Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 8, p. 1527–1535, 2020. <https://doi.org/10.1002/jum.15241>
- PHELAN, L. K. *et al.* A Prospective Study of the Impact of Automated Dipstick Urinalysis on the Diagnosis of Preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 135–142, jan. 2004. <https://doi.org/10.1081/prg-120028289>
- PERAÇOLI, J. C. *et al.* Pré-eclâmpsia/eclâmpsia - Protocolo no. 01. [s.l.]: Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG), 2020.
- PORTO, L. B. *et al.* Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia. **Pregnancy Hypertension**, [s.l.], v. 10, p. 161–164, out. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.08.005>
- RAZMARA, A. *et al.* Cerebrovascular Complications of Pregnancy and the Postpartum Period. **Current Cardiology Reports**, [s.l.], v. 16, n. 10, p. 532, out. 2014. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0532-1>
- REDDY, M. *et al.* Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 222, n. 6, p. 606.e1-606.e21, jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.272>
- REDDY, M. *et al.* The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 224, n. 2, p. 217.e1-217.e11, fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.019>
- ROBERTS, J. M. *et al.* Hypertension in pregnancy. Report of the Americam College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstetrics**



and Gynecology, [s.l], v.122, n.5, p.1122-1131, nov. 2013. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>

RONSMANS C.; GRAHAM W. J. Maternal Mortality: Who, When, Where and Why: **Obstetric Anesthesia Digest**, [s.l], v. 27, n. 2, p. 59–60, jun. 2007.

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69380-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69380-x)

SAY, L. *et al.* Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. **The Lancet**. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70227-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70227-x)

**Global Health**, [s.l], v. 2, n. 6, p. e323–e333, jun. 2014. DOI: 10.1016/s2214-109x(14)70227-x

SK, M. I. K. *et al.* Praying until death: revisiting three delays model to contextualize the socio-cultural factors associated with maternal deaths in a region with high prevalence of eclampsia in India. **BMC Pregnancy and Childbirth**, [s.l], v. 19, n. 1, p. 314, dez. 2019. DOI: 10.1186/s12884-019-2458-5

STEEGERS, E. A. *et al.* Pre-eclampsia. **The Lancet**, [s.l], v. 376, n. 9741, p. 631–644, 21 ago. 2010. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6

STEVENS, W. *et al.* Short-term Costs of Preeclampsia to the United States Health Care System. **Obstetric Anesthesia Digest**, [s.l], v. 38, n. 2, p. 67–67, jun. 2018. DOI: 10.1097/01.aoa.0000532257.69387.31

TAKATA, M. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women\*1. **Obstetrics & Gynecology**, [s.l], v. 100, n. 5, p. 931–939, nov. 2002. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02244-5

VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A.; ROBERTS, J. M. Subclassification of Preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, [s.l], v. 22, n. 2, p. 143–148, jan. 2003. DOI: 10.1081/prg-120021060

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011. Disponível em: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/). Acesso em: 09 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Novas metas globais para prevenir mortes maternas. Disponível em: <http://www.who.int/news/item/05-10-2021-new-globaltargets-to-prevent-maternal-deaths>. Acesso em: 09 out. 2021.

ZEEMAN, G. G. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. **Seminars in Perinatology**, [s.l], v. 33, n. 3, p. 166–172, jun. 2009. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.003

Nome do arquivo: Dissertação de mestrado acadêmico de Pollyanna Vaz de Melo.docx  
Diretório: /Users/pollyannamelo/Library/Containers/com.microsoft.Word/Data/Documents  
Modelo: /Users/pollyannamelo/Library/Group Containers/UBF8T346G9.Office/User Content.localized/Templates.localized/Normal.dotm  
Título:  
Assunto:  
Autor: Microsoft Office User  
Palavras-chave:  
Comentários:  
Data de criação: 15/02/2022 09:25:00  
Número de alterações: 2  
Última gravação: 15/02/2022 09:25:00  
Salvo por: Microsoft Office User  
Tempo total de edição: 1 Minuto  
Última impressão: 15/02/2022 09:25:00  
Como a última impressão  
Número de páginas: 57  
Número de palavras: 24.834 (aprox.)  
Número de caracteres: 134.106 (aprox.)

Nome do arquivo: Doppler da artéria oftálmica.docx  
Diretório: /Users/pollyannamelo/Library/Containers/com.microsoft.Word  
/Data/Documents  
Modelo: /Users/pollyannamelo/Library/Group  
Containers/UBF8T346G9.Office/User  
Content.localized/Templates.localized/Normal.dotm  
Título:  
Assunto:  
Autor: Microsoft Office User  
Palavras-chave:  
Comentários:  
Data de criação: 27/05/2022 14:43:00  
Número de alterações: 2  
Última gravação: 27/05/2022 14:43:00  
Salvo por: Microsoft Office User  
Tempo total de edição: 2 Minutos  
Última impressão: 27/05/2022 14:44:00  
Como a última impressão  
Número de páginas: 67  
Número de palavras: 11.909  
Número de caracteres: 70.327 (aprox.)