



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

**ESTUDO DA PERFORMANCE DO DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA E
MODELO FULLPIERS COMO MÉTODOS PREDITORES DE DESFECHOS
ADVERSOS EM MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPSIA**

WELINGTON UED NAVES

UBERLÂNDIA

2024

WELINGTON UED NAVES

**ESTUDO DA PERFORMANCE DO DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA E
MODELO FULLPIERS COMO MÉTODOS PREDITORES DE DESFECHOS
ADVERSOS EM MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPسيا**

Tese 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 Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde
Orientador: Prof. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz

UBERLÂNDIA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- N323e
2024
- Naves, Welington Ued, 1982-
Estudo da performance do doppler da artéria oftálmica e modelo
fullpiers como métodos preditores de desfechos adversos em mulheres
com pré-eclâmpsia [recurso eletrônico] / Welington Ued Naves. - 2024.
- Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de
Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.5041>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.
1. Ciências médicas. I. Diniz, Angélica Lemos Debs, 1966-, (Orient.).
II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário Documentalista - CRB-6/3408



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 08/PPGCSAÚDE				
Data:	26.04.2024	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	18:00h
Matrícula do Discente:	11913CSD014				
Nome do Discente:	Wellington Ued Naves				
Título do Trabalho:	Estudo da performance do Doppler da artéria oftálmica e modelo fullPIERS como métodos preditores de desfechos adversos em mulheres com pré-eclâmpsia				
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				

Reuniu-se em sala virtual, em web conferência pela plataforma Zoom, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. Cleisson Fábio Andrioli Peralta (Faculdade Cetrus), Alberto Borges Peixoto (UFTM), Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho (UFU), Marcia Aires Rodrigues de Freitas (UFU) e Angélica Lemes Debs Diniz (UFU) orientadora do candidato.

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

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

Aprovado.

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

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 **Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho, Professor(a) do Magistério Superior**, em 26/04/2024, às 17:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angélica Lemos Debs Diniz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 26/04/2024, às 17:29, 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 **Alberto Borges Peixoto, Usuário Externo**, em 26/04/2024, às 17:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 26/04/2024, às 17:30, 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 **Cleisson Fábio Andrioli Peralta, Usuário Externo**, em 26/04/2024, às 17:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5363016** e o código CRC **462E371A**.

DEDICATÓRIA

*À minha esposa Luana, cuja dedicação e incentivo constantes foram a força motriz por trás de cada página desta tese. A minha amada filha Amanda, que por vezes não pudemos brincar juntos pois precisava me dedicar ao trabalho. Amo vocês!
Obrigado por sempre estarem ao meu lado com compreensão e carinho!*

AGRADECIMENTOS

À Deus, cuja presença e orientação constante foram fonte de força e perseverança durante mais essa jornada acadêmica.

À Professora Doutora Angélica Lemos Debs Diniz, que não apenas me guiou academicamente, mas também auxiliou incansavelmente com conhecimento, competência, persistência e muita paciência. Obrigado pela amizade, carinho de sempre e por viabilizar a conclusão deste trabalho.

Ao colega Vítor Fernando Silva de Campos Meneses que contribuiu na composição dos dados.

Às Professoras Doutoras Yara Cristina de Paiva Maia e Márcia Aires Rodrigues de Freitas pela colaboração na leitura crítica do artigo, melhorando a qualidade do manuscrito.

Às alunas Gabriela Pires de Araújo, Denise Basso e ao aluno Luís Gustavo Freitas Castro que auxiliaram na coleta de dados.

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

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

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

EPÍGRAFE

*“O sucesso não é a chave para a felicidade. A
felicidade é a chave para o sucesso. Se você
ama o que faz, você será bem-sucedido.”*

Albert Schweitzer

RESUMO

Objetivo: Avaliar o papel dos índices Doppler das artérias oftálmicas (DAO) isolado e associado ao modelo multivariado com emprego do *score* do modelo fullPIERS na predição de desfechos maternos adversos em gestantes internadas por pré-eclâmpsia com sinais e sintomas de deterioração clínica com comprometimento de órgãos-alvo.

Método: Estudo tipo coorte prospectivo interinstitucional em que foram recrutadas gestantes internadas com diagnóstico de pré-eclâmpsia associado a sinais e sintomas de deterioração clínica com comprometimento de órgãos-alvo. Os desfechos maternos foram agrupados em cinco grupos e classificados de forma binária (presente ou ausente). Todas as gestantes foram submetidas ao DAO de ambos os olhos, com cálculo da média dos seguintes parâmetros contínuos: índices de resistência e pulsatilidade (IR e IP), pico de velocidade sistólico (PVS), velocidade diastólica final (VDF), segundo pico de velocidade sistólica (P2) e razão entre picos de velocidade (RPV), além de calculado o *score* fullPIERS. As comparações de médias entre as variáveis contínuas e os desfechos foram feitas utilizando teste t- Student. Para estudo da correlação entre os parâmetros e os desfechos maternos, com base nos pontos de corte estabelecidos, foi aplicado o teste qui-quadrado. Para as correlações significantes foram calculados ODDS Ratio e Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) com estabelecimento de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo das variáveis contínuas na predição dos desfechos maternos.

Resultados: Foram observadas associações significantes entre os índices DAO: primeiro pico de velocidade sistólica (P1), segundo pico de velocidade sistólica (P2) velocidade diastólica final (VDF) tanto com os níveis pressóricos acima de 160 x 110 mmHg (crise hipertensiva), respectivamente com níveis de significância de $p=0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$ e P1, P2 e EDV com a somatória de todos os desfechos com respectivos níveis de significância de $p=0.005$, $p=0.0001$ e $p=0.0019$. Os demais índices Doppler não demonstraram associações com os desfechos analisados.

Conclusão: Os Índices Doppler das artérias oftálmicas, P1, P2 e VDF isolados e associados ao modelo multivariado com emprego do *score* fullPIERS são acurados na predição de desfechos maternos adversos como a crise hipertensiva, injúria hepática e a somatória de desfechos.

Palavras-Chave: Doppler; Artéria Oftálmica; Mulheres; Pré-Eclâmpsia

ABSTRACT

Objective: To assess the role of ophthalmic artery Doppler (OAD) indices alone and in combination with the multivariate model using the fullPIERS model score in predicting adverse maternal outcomes in pregnant women hospitalized for pre-eclampsia with signs and symptoms of clinical deterioration with target organ involvement.

Methods: This was an inter-institutional prospective cohort study in which pregnant women hospitalized with a diagnosis of pre-eclampsia associated with signs and symptoms of clinical deterioration with target organ involvement were recruited. Maternal outcomes were grouped into five groups and classified binarily (present or absent). All the pregnant women underwent OAD of both eyes, with calculation of the mean of the following continuous parameters: resistance and pulsatility indices (RI and PI), peak velocity systolic (PVS), end-diastolic velocity (EDV), second peak velocity systolic (P2) and peak velocity ratio (PVR), as well as calculation of the fullPIERS score. Comparisons of means between continuous variables and outcomes were made using the Student's t-test. The chi-square test was used to study the correlation between the parameters and the maternal outcomes, based on the established cut-off points. For significant correlations, the ODDS Ratio and ROC (receiver operating characteristic) curves were calculated to establish the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the continuous variables in predicting maternal outcomes.

Results: Significant associations were found between the OAD indices: first peak systolic velocity (P1), second peak systolic velocity (P2) and end-diastolic velocity (EDV) with blood pressure levels above 160 x 110 mmHg (hypertensive crisis), respectively with significance levels of $p=0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$ and P1, P2 and EDV with the sum of all outcomes with respective significance levels of $p=0.005$, $p=0.0001$ and $p=0.0019$. The other Doppler indices showed no association with the outcomes analyzed.

Conclusion: The Doppler indices of the ophthalmic arteries, P1, P2 and EDV alone and associated with the multivariate model using the fullPIERS score are accurate in predicting adverse maternal outcomes such as hypertensive crisis, liver damage and the sum of outcomes.

Keywords: Doppler; Ophthalmic Artery; Women; Preeclampsia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	36
Dopplervelocimetria da artéria oftálmica materna com amostra posicionada a 3,3 cm de profundidade, na face medial ao nervo óptico, ângulo zero, amostra volume de 0,7 mm, PRF de 4,4 KHZ. Onda de velocidade de fluxo com identificação do pico de velocidade sistólico (pvs) e segundo pico de velocidade sistólico (p2).	
Figura 2:	43
Fluxograma dos pacientes do estudo demonstrando o número de casos desde a inclusão até o aparecimento dos desfechos ao longo da internação hospitalar. Houve casos que evoluíram com mais de um desfecho, o que justifica a somatória de 90 desfechos adversos na amostra estudada.	
Figura S1:	44
Efeito da presença de desfecho adverso sobre o índice de resistência da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.	
Figura S2:	44
Efeito da presença de desfecho adverso sobre o índice de pulsatilidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.	
Figura S3:	45
Efeito da presença de desfecho adverso sobre o primeiro pico de velocidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia	
Figura S4:	45
Efeito da presença de desfecho adverso sobre o segundo pico de velocidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.	
Figura S5:	46
Efeito da presença de desfecho adverso sobre a razão dos picos de velocidade pico de velocidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia	
Figura S6:	46
Efeito da presença de desfecho adverso sobre a velocidade diastólica final da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia	
Figura S7:	47
Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor do primeiro pico de velocidade sistólico (PVS P1) da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para	

predizer desfecho perinatal adverso composto. *Área sob da curva: 0.66, $p = 0.002$, IC 95%= 0.56-0.75

Figura S8: 48

Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor do segundo pico de velocidade sistólico (PVS P2) da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para predizer desfecho perinatal adverso composto. *Área sob a curva: 0.71, $p < 0.0001$, IC 95%= 0.62-0.80

Figura S9: 49

Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor do pico diastólico final da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para predizer desfecho perinatal adverso composto. *Área sob da curva: 0.66, $p = 0.002$, IC 95%= 0.56-0.76

Figura S10: 49

Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor score FullPIERS, em pacientes com pré-eclâmpsia, para predizer desfecho perinatal adverso composto. *Área sob da curva: 0.64, $p = 0.005$, IC 95%= 0.55-0.74

Figura S11: 50

Comparação entre Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor score Full-PIERS, PVS (P1), PVS (P2) e EDV em pacientes com pré-eclâmpsia, para predizer desfecho materno adverso composto.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	51
Características clínicas das gestantes que realizaram Doppler de artérias oftálmicas, com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que apresentaram e não apresentaram desfechos adversos durante a gestação.	
Tabela 2:	52
Características laboratoriais das gestantes que realizaram Doppler de artérias oftálmicas, com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que apresentaram e não apresentaram desfechos adversos durante a gestação.	
Tabela 3:	52
Efeito da presença de desfechos adversos sobre os índices Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.	
Tabela 4:	53
Melhor valor do primeiro pico de velocidade sistólico (PVS P1), segundo pico de velocidade sistólico (PVS P2), velocidade diastólica final (EDV) da artéria oftálmica e score FullPIERS, em pacientes com pré-eclâmpsia, para predizer desfecho perinatal adverso composto.	
Tabela 5:	54
Risco para desenvolvimento de desfechos adversos compostos, considerando alteração do primeiro pico de velocidade sistólico (PVS), segundo pico de velocidade sistólico (P2), velocidade diastólica final (EDV) da artéria oftálmica e score FullPIERS, em pacientes com pré-eclâmpsia.	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Artéria Oftálmica
DAO	Doppler da artéria oftálmica
FC	Frequência cardíaca
fullPIERS	<i>Preeclampsia Integrated Estimated of Risk</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets</i>
Hz	Hertz
IC	Intervalo de confiança
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
kHz	Kilohertz
MHz	Megahertz
P2	Segundo pico de velocidade sistólica
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	Fator de crescimento placentário
PRES	<i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>
PVS	Pico de velocidade sistólica
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RPV	Razão de picos de velocidades
sFlit-1	Tirosina quinase solúvel tipo 1
SNC	Sistema nervoso central
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
UTI	Unidade de terapia intensiva
VDF	Velocidade diastólica final
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1. Anatomia da circulação orbital normal	16
2.2. Doppler da artéria oftálmica	17
2.3. Doppler da artéria oftálmica e pré-eclâmpsia	18
2.4. Predição de desfecho adverso – o que temos atualmente?	19
3. OBJETIVO	23
4. ARTIGO	24
Contribuição	24
Introdução	26
Métodos	26
Critérios de seleção	26
Desfechos	26
Dopplervelocimetria das artérias oftálmicas	27
Modelo FullPIERS	28
Cálculo do tamanho amostral	28
Análise Estatística	29
Resultados	30
Discussão	32
Conclusão	35
Referências	47
5. REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha de pesquisa	55
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	56
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	58

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios hipertensivos durante a gravidez, com destaque para a pré-eclâmpsia, persistem como principais causadores de mortes maternas, sendo danos cerebrais a principal consequência fatal. Estima-se que esses distúrbios impactem até 10% de todas as gestações, e mais de 25% das mulheres com fatores de risco preexistentes desenvolvem pré-eclâmpsia WAGNER, BARAC e GAROVIC, 2007.

A pré-eclâmpsia é descrita como uma doença multissistêmica de origem desconhecida, manifestando-se por hipertensão e proteinúria após a 20ª semana de gestação, resolvendo-se no pós-parto. Em casos graves, a disfunção pode envolver rins, fígado, hematologia, causar edema pulmonar, acidente vascular cerebral e alterações neurológicas. Complicações fetais incluem crescimento intrauterino restrito e prematuridade, associados a riscos de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e doenças crônicas na infância. A longo prazo, tanto a mãe quanto o feto podem estar predispostos a doenças cardiovasculares MATIAS, COSTA, *et al.*, 2012.

Embora convulsões eclâmpticas possam estar associadas a vasoespasmos e hiperperusão cerebral, o dano cerebral em pré-eclâmpsia, na maioria dos casos, está relacionado a uma superperusão cerebral em vez de isquemia BELFORT, CLARK e BAHA, 2006 AYAZ , AKANSEL, *et al.*, 2002 OHNO, KAWAI, *et al.*, 1999.

Dado que a prevenção da pré-eclâmpsia é limitada à seleção do grupo de risco com o uso de aspirina ROBERGE, NICOLAIDES, *et al.*, 2017, o foco no manejo das gestantes com a doença instalada recai na identificação de sinais e sintomas de gravidade. Isso demanda um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso para reconhecer precocemente o curso da doença e evitar complicações severas DE OLIVEIRA, DE SÁ, *et al.*, 2013 DINIZ, MORON, *et al.*, 2008.

Até recentemente, a avaliação era guiada por protocolos com base em opiniões de especialistas, apresentando desempenho insatisfatório na previsão de desfechos maternos adversos MENZIES, MAGEE, *et al.*, 2007. A necessidade emergente de uma ferramenta validada para a estratificação em tempo real do risco materno levou ao desenvolvimento do modelo fullPIERS (Preeclampsia Integrated Estimated of RiSk). Este modelo aborda desfechos

adversos como morte materna, complicações graves no sistema nervoso central, cardiorrespiratório, hepático, renal, hematológico e descolamento prematuro de placenta.

Apesar de sua utilidade, o fullPIERS não considera alterações no sistema nervoso central na pontuação do score, o que é crucial dada a potencial morbimortalidade associada. Diante disso, propomos a inclusão de uma avaliação do perfil hemodinâmico cerebral para um score de risco mais abrangente, contemplando o sistema nervoso central.

Entre as alterações maternas observadas na pré-eclâmpsia, destacam-se as relacionadas ao sistema nervoso central, manifestadas por cefaleia, alterações visuais, confusão mental e convulsões eclâmpicas. O estudo da circulação intracraniana, embora desafiador, pode ser inferido pela análise dopplervelocimétrica dos vasos orbitais, uma abordagem menos invasiva e mais viável tecnicamente SENN, KAISER, *et al.*, 1996 NÉMETH, KOVÁCS, *et al.*, 2002 DINIZ, MORON, *et al.*, 2004.

Autores pioneiros, como Hata *et al.* (1992), descreveram o comportamento hemodinâmico da artéria oftálmica em gestantes com pré-eclâmpsia, revelando surpreendente queda nos índices de pulsatilidade contrariando expectativas. Vários estudos subsequentes confirmaram alterações no Doppler da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia DE OLIVEIRA, DE SÁ, *et al.*, 2013 DINIZ, MORON, *et al.*, 2008 AYAZ , AKANSEL, *et al.*, 2002 NAKATSUKA, TAKATA, *et al.*, 2002 BELFORT, SAADE, *et al.*, 1999 HATA, HATA e MORITAKE, 1997, documentando sinais de vasodilatação e hiperperfusão no território orbital, revelando mudanças no Índice de Resistência, Razão entre os Picos de Velocidade, Pico de Velocidade Sistólica, segundo pico de velocidade sistólica e Velocidade Diastólica Final TAKATA, NAKATSUKA e KUDO, 2002 DINIZ, MORON, *et al.*, 2008 MATIAS, COSTA, *et al.*, 2012.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. ANATOMIA DA CIRCULAÇÃO ORBITAL NORMAL

A circulação orbital é composta por vasos arteriais que se originam da artéria oftálmica, sendo esta artéria ramo direto da carótida interna, que é responsável por grande parte da irrigação cerebral. Na órbita ela se encontra localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. Este vaso origina-se na região temporal e posterior ao nervo óptico, dirigindo-se anteriormente ao nível da região nasal, depois de cruzar o nervo óptico, onde dá origem a grande

parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supratrocLEAR e artéria supra orbital DINIZ, MORON, *et al.*, 2004. É importante lembrar que a artéria oftálmica compõe um dos eixos secundários que ligam o sistema carotídeo externo com o interno, seguindo a sequência dos seguintes vasos: artéria carótida externa, artéria temporal superficial, artéria supra-orbital, artéria oftálmica e artéria carótida interna, a fim de manter o suporte sanguíneo para o sistema nervoso central. Este eixo vascular secundário é ativado na presença de estenose hemodinamicamente significativa da artéria carótida interna e pode ser diagnosticado através do registro de fluxo retrógrado no Doppler das artérias oftálmicas CERRI, MÓLNAR e VEZOZZO, 1996. A regulação do fluxo da artéria oftálmica está sob o controle do sistema nervoso autônomo, portanto, o estímulo de receptores cervicais simpáticos reduz o fluxo na artéria oftálmica, ao passo que a simpatectomia eleva o fluxo. As veias oftálmicas passam lateralmente à artéria oftálmica e através da fissura orbital superior. São divididas em superior e inferior, sendo que o ramo superior pode ser identificado pela dopplerfluxometria, já o inferior é de difícil identificação por este método. A veia oftálmica superior é formada próximo à raiz do nariz pela união das veias supra-orbital e angular; além disso, ela acompanha a artéria oftálmica, passando através da fissura orbital superior e terminando no seio cavernoso DINIZ, MORON, *et al.*, 2004.

2.2. DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA

A ultrassonografia representa uma técnica de diagnóstico por imagem que utiliza ondas sonoras de alta frequência para obter imagens dos tecidos. A aplicação dessas ondas e suas propriedades físicas permitem a geração de imagens HANGIANDREOU, 2003. Na área da obstetrícia, é uma ferramenta amplamente empregada, não apenas para a avaliação biométrica do feto, mas também para investigar a circulação uteroplacentária e fetal usando a técnica de Doppler. Seu uso nesse contexto começou em 1958, quando Ian Donald publicou "The investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound" no *Lancet*, destacando-se como um marco nas imagens ultrassonográficas do feto intraútero CAMPBELL, 2013.

A utilização da forma de onda do Doppler na obstetrícia, inicialmente na artéria umbilical, foi relatada no início da década de 1960 no Japão, com a apresentação de varreduras estáticas por Fitzgerald e Drumm em 1977 CAMPBELL, 2013. Em 1958, Gilbert Baum *et al.* publicaram um estudo utilizando ultrassonografia para avaliação das estruturas oculares, sendo o mais antigo encontrado na revisão bibliográfica. Embora inicialmente focado em partes

moles, esse método evoluiu, explorando a circulação ocular com Doppler no final da década de 80, ainda para patologias oculares específicas, e na década de 90, para avaliação da circulação materna em gestantes com pré-eclâmpsia CAMPBELL, 2013.

A dopplervelocimetria é uma técnica ultrassonográfica para avaliar o fluxo sanguíneo, baseada no princípio do efeito Doppler, concebido por Johann Doppler no século XIX. A observação de que o comprimento de uma onda sonora produzida por uma fonte em movimento sofre alterações permitiu a estimativa da direção e velocidade da onda SANTOS, AMARAL e TACON, 2012. Sua incorporação em aparelhos de ultrassonografia ocorreu em 1985 CAMPBELL, 2013.

A análise dopplervelocimétrica da Artéria Oftálmica (AO) é realizada adotando-se a técnica descrita por Erickson et al. com modificações. As gestantes examinadas na posição supina, após 10 minutos de repouso, com transdutor de 10MHz, com os olhos fechados. Sem pressionar as pálpebras das participantes, o transdutor linear foi posicionado transversalmente, utilizando uma pequena quantidade de gel. O médico utiliza o mapeamento de cores para identificar a AO e seu fluxo é registrado em quatro ondas, mantendo o ângulo abaixo de 20 graus, com filtro de 50Hz, frequência de repetição de pulso de 5 kHz, volume de amostra de 2 mm e índice mecânico $<1,0$. A varredura é realizada nos olhos direito e esquerdo, e o índice médio é calculado. As variáveis analisadas são: o Índice de Pulsatilidade (IP), o Índice de Resistência (IR), o Pico de Velocidade Sistólica (PVS), o Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2) e a Velocidade Diastólica Final (VDF), que são calculadas automaticamente pelo software do aparelho de ultrassom, exceto o P2, que foi medida manualmente. A razão entre os picos de velocidade sistólica (RPV) é calculada através do quociente da divisão do P2 pelo PVS DINIZ, MORON, *et al.*, 2004.

2.3. DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA E PRÉ-ECLÂMPسيا

Em 1992, Hata et al. publicou sobre o padrão de fluxo na AO de gestantes com PE, comparado a mulheres não gestantes e gestantes sem hipertensão, associando a doença à vasoconstrição arterial, marcado pelo aumento da velocidade sistólica desta artéria. Em 1995, esse mesmo autor constatou a redução nos índices de pulsatilidade (IP) da AO e elevação da velocidade sistólica no grupo de PE, permitindo novos horizontes a respeito do conhecimento da fisiopatologia da doença, que até então era atribuída à vasoconstrição sistêmica, lançando base para futuros estudos no que se diz respeito às alterações hemodinâmicas determinadas

pela PE.

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

Há evidência na literatura da utilidade do Doppler nesta artéria no que se refere a predição da PE. Kalafat et.al, 2018, publicou uma revisão sistemática e metanálise à respeito da utilização do método como preditor da doença, incluindo trabalhos de autores brasileiros, indicando que as alterações dopplervelocimétrica da AO podem estar associadas à consequente adaptação hemodinâmica materna à doença. Diniz et al. (2008) mostrou que o RPV, PSV e EDV eram mais elevadas nas pacientes com PE grave e comparou os índices dessas pacientes com aquelas com HAC, sugerindo ponto de corte para diferenciação entre esses dois grupos de $RPV > 0,75$. Há outros artigos publicados que confirmam essa hiperperfusão e queda da impedância nos compartimentos orbital e central BARBOSA, PEREIRA, *et al.*, 2010; OLATUNJI, ADEKANMI, *et al.*, 2015; CHAVES, MARTINS-COSTA, *et al.*, 2017.

Outros autores como Oliveira (2013), Ozdemir (2020) e Matias (2020) também trabalharam na avaliação das alterações do Doppler da AO em gestantes com distúrbio hipertensivo e todos eles encontraram valores elevados de RPV no grupo PE. Ozdemir, por exemplo, utilizou ainda esses índices com intuito de identificação de gestantes com risco de desfechos adversos maternos e predição de nascimento pré-termo. Outro estudo que analisou o valor o RPV da AO como método associado ao desfecho adverso da PE, encontrou associação positiva entre a elevação da RPV e aumento do risco de desfecho adverso materno (crise hipertensiva, eclâmpsia, síndrome HELLP, morte materna e internação das gestantes na unidade de terapia intensiva), bem como maior risco de prematuridade CHAVES, MARTINS-COSTA, *et al.*, 2017. Como a artéria oftálmica reflete a circulação central, o seu uso pode ser útil na identificação de alterações cerebrais e, consequentemente, no auxílio diagnóstico, manejo e predição de desfechos adversos na PE DINIZ, MENESES, *et al.*, 2022 MELO, ROEVER, *et al.*, 2023.

2.4. PREDIÇÃO DE DESFECHO ADVERSO – O QUE TEMOS ATUALMENTE?

Em recente relatório divulgado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) foi demonstrado o impacto causado pela pré-eclâmpsia na mortalidade materna WHO, 2019. Considerando que a maioria das mortes maternas decorrentes da pré-eclâmpsia ocorrem em países de baixa renda, há muito a ser feito para reduzir a morbidade e a mortalidade causadas por essa doença CHAPPELL, CLUVER, *et al.*, 2021 WHO, 2019. Frente a esses números alarmantes faz-se necessário a busca incessante de marcadores que possam prever desfechos adversos com maior precisão.

Recentemente, o desequilíbrio dos marcadores angiogênicos séricos maternos tem sido reconhecido em várias diretrizes internacionais como critério para o diagnóstico de PE BINDER, PALMRICH, *et al.*, 2023. Além disso, a razão sFlt-1/PIGF sérica materna tem se mostrado uma ferramenta importante, não só para o diagnóstico de PE em mulheres com suspeita de PE, mas também no prognóstico da doença; por exemplo, estimar o tempo até o parto e prever resultados adversos maternos e perinatais ZEISLER, LLURBA, *et al.*, 2016 BINDER, PALMRICH, *et al.*, 2021 DRÖGE, PERSCHEL, *et al.*, 2021 SURESH, PATEL, *et al.*, 2023 SCHMIDT, RIEGER, *et al.*, 2022. Faltam dados sobre a repetição da avaliação de marcadores angiogênicos na vigilância de gestações com PE confirmada BINDER, PALMRICH, *et al.*, 2023.

A descoberta de fatores angiogênicos circulantes na patogênese da doença tem sido um grande avanço no campo tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico VERLOHREN, BRENNECKE, *et al.*, 2021. Os fatores angiogênicos circulantes têm recebido considerável atenção. Ambas as moléculas, sFlt-1 e PIGF, são produzidas em grande parte na placenta e são marcadores não invasivos da saúde placentária CERDEIRA, KANDZIJA, *et al.*, 2019. Demonstrou-se que se relacionam especificamente com o início e a gravidade da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia. O uso de marcadores angiogênicos para orientar o cuidado pode reduzir o tempo até o diagnóstico de pré-eclâmpsia, além de identificar mulheres com risco aumentado de morbidade materna grave periparto, incluindo hipertensão pós-natal. Achados semelhantes estão surgindo em ambientes com poucos recursos SOUNDARARAJAN, SURESH, *et al.*, 2021. A predição de desfechos adversos pode ser melhorada pela combinação de marcadores angiogênicos com outros dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos VERLOHREN, BRENNECKE, *et al.*, 2021.

Zeisler *et al.* em coorte com 500 mulheres, identificaram o ponto de corte da razão sFlt-1/PIGF de 38 como um ponto de importante valor preditivo. No estudo subsequente para

validação do ponto de corte, com mais de 550 mulheres, a relação sFlt-1/PIGF menor ou igual a 38 apresentou um valor preditivo negativo (ou seja, nenhuma pré-eclâmpsia na semana subsequente) de 99,3% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 97,9 - 99,9), com sensibilidade de 80,0% (IC 95%, 51,9 - 95,7) e especificidade de 78,3% (IC 95%, 74,6 - 81,7). O valor preditivo positivo de uma relação sFlt-1/PIGF acima de 38 para o diagnóstico de pré-eclâmpsia em 4 semanas foi de 36,7% (IC 95%, 28,4 - 45,7), com sensibilidade de 66,2% (IC 95%, 54,0 - 77,0) e especificidade de 83,1% (IC 95%, 79,4 - 86,3). Com isso, concluíram que uma relação sFlt-1/PIGF menor ou igual a 38 pode ser usada para prever a ausência de pré-eclâmpsia em curto prazo em mulheres com suspeita clínica da síndrome ZEISLER, LLURBA, *et al.*, 2016.

Verlohren *et al.* propuseram uma forma de uso da relação sFlt-1/PIGF para identificação do risco de desenvolvimento da PE, uma vez que não há um consenso claro sobre o uso prático de biomarcadores angiogênicos na detecção e manejo da pré-eclâmpsia na prática clínica de rotina. Embora existam grandes diretrizes clínicas internacionais, elas não definem quais parâmetros específicos sinalizam a admissão do paciente ou a avaliação ambulatorial da suspeita de pré-eclâmpsia, e a maioria dos clínicos segue as práticas locais VERLOHREN, BRENNECKE, *et al.*, 2021. Eles concluem que é necessária uma melhor orientação sobre a estratificação de risco entre mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia, bem como entre mulheres com alto risco para pré-eclâmpsia. A predição de desfechos adversos em mulheres, após o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia, também é importante VERLOHREN, BRENNECKE, *et al.*, 2021.

Já Graupner *et al.* concluem que nem a razão sFlt-1/PIGF nem o Doppler materno-fetal foram preditores de desfecho perinatal adverso. Assim, a acurácia prognóstica desses índices para a predição do desfecho perinatal na PE parece ser fraca. O desfecho perinatal adverso foi mais frequente nos casos com sFlt-1/PIGF gravemente elevados. Portanto, em particular, as mulheres com valores acima de 201 podem ser um subgrupo de interesse para considerar uma mudança de atitude clínica, não apenas em termos de acompanhamento clínico, mas também em relação à questão de uma indução do parto antes de 37 semanas. No entanto, para o planejamento do parto, estudos prospectivos com grandes tamanhos amostrais são necessários para definir o papel do Doppler materno-fetal e da razão sFlt-1/PIGF como preditores de desfecho na PE GRAUPNER, KARGE, *et al.*, 2019.

Recentemente, modelos prognósticos como *Pre-eclâmpsia Integrated Estimate of Risk* (PIERS), *Prediction of Risks in early-onset Pre-eclâmpsia* (PREP) ou modelos utilizando

abordagens de *machine learning* que incluem parâmetros laboratoriais usados na vigilância de PE, foram desenvolvidos para orientar a tomada de decisão clínica e evitar desfecho adverso em mulheres com PE de início precoce THANGARATINAM, ALLOTEY, *et al.*, 2017 VON DADELSZEN, PAYNE, *et al.*, 2011 VILLALAIN, HERRAIZ, *et al.*, 2022. No entanto, dados comparando a vigilância padrão de PE, incluindo os modelos bem estabelecidos (fullPIERS e PREP), e a avaliação de marcadores angiogênicos são escassos BINDER, PALMRICH, *et al.*, 2023.

Reddy *et al.* avaliaram o desempenho preditivo da razão sFlt-1/PIGF para desfecho materno e perinatal adverso em combinação com índices cardiovasculares, fetais e placentários em 123 mulheres com suspeita e confirmação de PE. A razão apresentou bom desempenho para predição de desfecho perinatal adverso, mas não foi preditora de desfecho materno adverso REDDY, PALMER, *et al.*, 2022. Isso pode ser devido ao viés de intervenção e parto antes do início dos eventos adversos maternos, à falta de avaliação repetida dos marcadores angiogênicos ou ao menor número de mulheres avaliadas na coorte BINDER, PALMRICH, *et al.*, 2023.

Peguero *et al.* realizaram um estudo de coorte prospectivo incluindo 63 mulheres com PE de início precoce confirmada, avaliando o desempenho preditivo da avaliação longitudinal de marcadores angiogênicos para tempo até o parto e desfecho adverso. Encontraram que 26 mulheres (41,3%) desenvolveram uma complicação que foi prevista em 6,2% pelo score de risco padrão e sFlt-1 no momento da admissão hospitalar. A predição foi melhorada para 25,3% quando a avaliação longitudinal do sFlt-1 foi adicionada. Curiosamente, os níveis séricos maternos de sFlt-1 isoladamente tiveram melhor desempenho do que o PIGF ou a razão em sua coorte, o que pode ser devido ao fato de que apenas mulheres com PE grave de início precoce foram incluídas. O soro materno sFlt-1 mostrou ser a principal causa de disfunção endotelial dirigindo a gravidade da doença em sua coorte PEGUERO, FERNANDEZ-BLANCO, *et al.*, 2021. Em contraste, os achados de Binder *et al.* demonstram melhor desempenho preditivo usando a razão em comparação com sFlt-1 e PIGF isoladamente. Esse achado pode ser explicado pela coorte de mulheres com PE precoce e tardia incluída neste estudo BINDER, PALMRICH, *et al.*, 2023. O grupo fullPIERS também avaliou seu modelo em relação à dosagem de PIGF e predição de desfecho adverso, mas não conseguiu demonstrar melhor desempenho de seu modelo quando PIGF sérico materno foi adicionado. Isso foi explicado pelo viés de intervenção, uma vez que o manejo expectante não foi a estratégia de cuidado preferida

em sua coorte. Além disso, os níveis séricos maternos de PIGF não foram avaliados longitudinalmente UKAH, PAYNE, *et al.*, 2020.

Lau *et al.* demonstraram que tanto o PVS da AO quanto a razão sFlt-1/PIGF são mais altos em mulheres que tiveram algum desfecho adverso grave. Porém, tem capacidade moderada de prever desfecho e que o uso ideal dessas ferramentas seria em modelos multivariados. Entretanto, a depender da expertise do ultrassonografista e de fatores financeiros tais ferramentas podem ser utilizadas LAU, KOUNTOURIS, *et al.*, 2023.

Há na literatura poucos estudos que analisaram o DAO na predição de desfechos adversos em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia. Atualmente não temos diretrizes que incluem a avaliação de parâmetros Doppler da artéria oftálmica na predição de desfecho materno adverso, mesmo com a avaliação limitada dos parâmetros laboratoriais THANGARATINAM, ISMAIL, *et al.*, 2006.

Este estudo apresenta uma contribuição para o uso do DAO como biomarcador de desfechos adversos em gestantes internadas com pré-eclâmpsia, além de fornecer informações relevantes sobre a circulação central, uma vez que a utilização de marcadores bioquímicos não faz parte da realidade dos países em desenvolvimento. Com isso, o uso de ferramentas de baixo custo que consiga predizer desfecho adverso materno, se faz necessária diante da alta morbimortalidade materno-fetal da PE.

Assim, a ultrassonografia, por ser uma ferramenta amplamente difundida, necessita-se apenas da capacitação de profissionais para a execução da avaliação do DAO.

3. OBJETIVO

O objetivo do estudo foi avaliar o papel dos índices Doppler das artérias oftálmicas isolado e associado ao modelo multivariado com emprego do *score* fullPIERS na predição de desfechos maternos adversos em gestantes internadas por pré-eclâmpsia com sinais e sintomas de deterioração clínica com comprometimento de órgãos-alvo.

4. ARTIGO

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA E MODELO FULL-PIERS NA PREDIÇÃO DE DESFECHOS ADVERSOS EM GESTANTES COM PRÉ- ECLÂMPSIA INTERNADAS

CONTRIBUIÇÃO

Quais são as novas descobertas deste trabalho?

O atual estudo identificou que os índices Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica, pico de velocidade sistólica, segundo pico de velocidade sistólica (P2), velocidade diastólica final e escore Full-PIERS, são preditores de desfechos maternos compostos, com destaque para o P2 associado a idade materna que melhorou a performance diagnóstica de desfechos compostos na população de mulheres internadas com pré-eclâmpsia (PE) com sinais e sintomas de deterioração clínica com comprometimento de órgãos-alvo. O DAO, em especial o P2, aparece como método biofísico alternativa na predição de eventos adversos em gestantes internadas para manejo.

Quais são as implicações clínicas deste trabalho?

A identificação de P2 acima de 21.2 cm/seg aferido pelo DAO poderá ser empregado na predição de desfechos adversos compostos no grupo de gestantes portadoras de PE internadas para manejo seguro no ambiente hospitalar. Novos estudos serão necessários para determinar o valor potencial aditivo deste método em relação a outros já estabelecidos como dados clínicos, bioquímicos e laboratoriais. O DAO sinaliza uma nova opção preditora útil na implementação da prática clínica e em especial nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

INTRODUÇÃO

As doenças hipertensivas da gravidez, são uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo, sendo que a pré-eclâmpsia (PE) e

eclampsia estão associadas a 10% a 15% das mortes maternas.(1) Importante ressaltar que a maior prevalência da PE ocorre em países de baixa e média renda, com taxa de mortalidade alta, devido à amplas questões como acesso limitado a métodos diagnósticos e terapêuticos hospitalares de alto custo, o que impulsiona a maiores taxas de morte materna.(1) As complicações graves associadas à PE, que podem determinar a morte, incluem insuficiência renal, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão, coagulopatia e insuficiência hepática.(2,3) A prevalência descrita da PE varia de 1.2 a 4.2% de todas as gestações, causando pelo menos 42.000 mortes maternas anualmente no mundo, sendo que mais de 25% das mulheres com fatores de risco preexistentes terão PE . (4,5,6)

No que se refere ao manejo das gestantes com doença instalada, visando a redução da morbimortalidade materno-fetal, torna-se relevante o acompanhamento personalizado buscando a identificação de sinais e sintomas de gravidade, com seguimento clínico e laboratorial rigoroso para reconhecer o processo da doença em seus estágios iniciais e assim evitar suas complicações mais severas (6).

Nota-se um esforço da comunidade científica em identificar ferramentas úteis na predição de desfechos adversos maternos em gestantes com PE, além dos dados clínicos e laboratoriais já descritos. (7,8) Vários estudos têm avaliado o desempenho na predição de desfecho materno adverso utilizando a dosagem seriada da razão entre a tirosina quinase solúvel tipo 1 (sFlt-1) e o fator de crescimento placentário (PlGF) com resultados promissores. (9-11) Porém, a utilização desses biomarcadores não é realidade na maioria dos países em desenvolvimento por ser de maior custo e depender de laboratório especializado. Outro modelo preditor é o fullPIERS (*Preeclampsia Integrated Estimated of Risk*), um instrumento validado para cálculo do *score* de risco leva em consideração a idade gestacional, complicações cardiorrespiratórias, renais, hepáticas e hematológicas.(12)

A Dopplervelocimetria da artéria oftálmica (DAO) vem sendo explorada como alternativa relevante no diagnóstico e predição da PE. A artéria oftálmica faz parte do sistema nervoso central (SNC) e apresenta características importantes como similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais às artérias de pequeno calibre do SNC, com a vantagem de ser de fácil acesso periférico. (13,14) A artéria oftálmica tem sido estudada nos últimos anos por meio do método Doppler para diagnóstico, predição e implementação no manejo da PE, com identificação de sinais de vasodilatação e hiperperfusão no território orbital.(13-25) Porém, não há muitos estudos que aplicam a DAO na predição de desfechos adversos em pacientes com casos de maior gravidade de PE. (25-27)

O objetivo do estudo foi avaliar o papel dos índices Dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas isolado e do *score* fullPIERS na predição de desfechos maternos adversos em gestantes internadas por pré-eclâmpsia com sinais e sintomas de deterioração clínica com comprometimento de órgãos-alvo.

MÉTODOS

Estudo tipo coorte prospectivo interinstitucional, conduzido entre 09/2019 até 11/2022 que avaliou os índices Doppler das artérias oftálmicas e o *score* do modelo fullPIERS, de mulheres internadas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e Universidade Federal Fluminense com diagnóstico de pré-eclâmpsia com sinais e sintomas de deterioração clínica com comprometimento de órgãos-alvo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia, sob o número CCAE: 14170619.9.1001.5152, parecer consubstanciado número 3.578.879, adotando a Declaração de Helsinque. Os pacientes foram informados sobre o conteúdo da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido concordando com sua participação.

Critérios de seleção

Foram recrutadas mulheres que apresentaram diagnóstico de PE, com e sem sinais de deteriorização clínica com comprometimento de órgão alvo (7,8), com necessidade de internação e seguimento hospitalar entre 20 e 40 semanas, com gravidez única de feto vivo, sendo a inclusão dos casos realizada de forma consecutiva.

Foram excluídas gestantes em trabalho de parto, gestantes tabagistas, portadoras de diabetes mellitus e lúpus eritematoso sistêmico.

Desfechos

Os desfechos primários maternos foram estratificados em cinco grupos, de forma cegada em relação aos parâmetros preditores DAO e modelo fullPIERS (18), sendo estes definidos em:

1. Crise hipertensiva – quando a pressão arterial foi maior ou igual a 160 x 110 mmHg;
2. Injúria do sistema nervoso central (SNC) – pacientes que apresentaram eclâmpsia, síndrome PRES (*Posterior reversible encephalopathy syndrome*), acidente vascular

cerebral, ataque isquêmico transitório, rebaixamento do nível de consciência com score de Glasgow menor ou igual à 13 ou descolamento de retina;

3. Injúria hepática – pacientes que apresentaram síndrome HELLP, hematoma hepático ou rotura hepática;
4. Injúria renal – pacientes que apresentaram creatinina sérica maior que 1,7 mg/dL sem insuficiência renal prévia, creatinina sérica maior que 2,26 mg/dL com insuficiência renal prévia ou necessitaram de diálise;
5. Outros desfechos – pacientes que apresentaram descolamento prematuro de placenta, edema agudo de pulmão, necessitaram de transfusão sanguínea, foram admitidas na unidade de terapia intensiva (UTI), evoluíram com óbito fetal ou óbito materno.

Foi considerado desfecho materno adverso composto a presença de pelo menos um desfecho adverso materno.

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica

A análise dopplervelocimétrica da Artéria Oftálmica (AO) foi realizada com o equipamento GE-Logiq P6, adotando-se a técnica descrita por Erickson et al. com modificações.(15,28,29) AS gestantes foram examinadas na posição supina, após 10 minutos de repouso, com transdutor de 10MHz, com os olhos fechados. Sem pressionar as pálpebras das participantes, o transdutor linear foi posicionado transversalmente, utilizando uma pequena quantidade de gel. Dois médicos experientes utilizaram o mapeamento de cores para identificar a AO, e seu fluxo foi registrado em quatro ondas, mantendo o ângulo abaixo de 20 graus, com filtro de 50Hz, frequência de repetição de pulso de 5 kHz, volume de amostra de 2 mm e índice mecânico <1,0. A varredura foi realizada nos olhos direito e esquerdo, e o índice médio foi calculado. As variáveis analisadas foram: o Índice de Pulsatilidade (IP), o Índice de Resistência (IR), o Pico de Velocidade Sistólica (PVS), o Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2) e a Velocidade Diastólica Final (VDF), que foram calculadas automaticamente pelo software do aparelho de ultrassom, exceto o P2, que foi medida manualmente. Foi calculado a razão entre os picos de velocidade sistólica (RPV) através do quociente da divisão do P2 pelo PVS (Figura 1). Cada paciente foi examinada apenas uma vez. Após a inclusão, cada mulher foi seguida prospectivamente até o parto ou até a identificação de um desfecho.

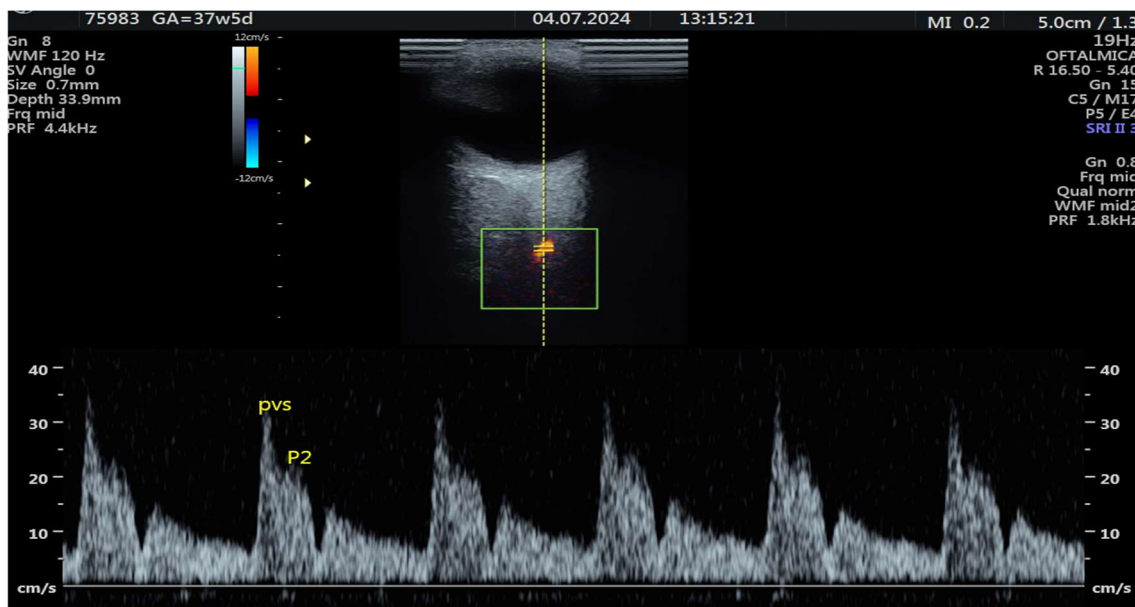


Figura 1: Dopplervelocimetria da artéria oftálmica materna com amostra posicionada a 3,3 cm de profundidade, na face medial ao nervo óptico, ângulo zero, amostra volume de 0,7 mm, PRF de 4,4 KHZ. Onda de velocidade de fluxo com identificação do pico de velocidade sistólico (PVS) e segundo pico de velocidade sistólico (p2).

Modelo FullPIERS

O modelo fullPIERS adotado nesta pesquisa foi o descrito por von Dadelszen et al em 2011 (12) e obteve bom índice preditor de desfechos adversos maternos com AUC ROC de 0.82 (95% CI, 0.76–0.87) no estudo original. Os dados obtidos na população estudada no atual estudo foram a idade gestacional, presença ou não de dispneia ou dor torácica, níveis de saturação de O₂ obtidos pela oximetria, níveis séricos de plaqueta ($\times 10^9/L$), creatinina (mg/dl), razão AST/ALT (U/L) e cálculo do risco de desfecho adverso em porcentagem, todos obtidos no mesmo momento da execução do DAO.

Cálculo do tamanho amostral

O tamanho da amostra foi calculado usando G-Power 3.1.9.4 (Franz Faul, Universität Kiel, Alemanha). Considerando a prevalência de desfechos adversos da PE de 10%, adotando

confiabilidade do teste preditor de 95%, margem de erro de 5% e poder de detecção de diferença significativa entre os grupos com e sem desfechos adversos de 80%, o tamanho mínimo da amostra foi de 125 participantes. Com os dados obtidos, foi feita inicialmente uma análise descritiva com o cálculo de média, desvios padrão, valores mínimo, máximo e mediana para as variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas.

Análise Estatística

Os dados foram coletados em planilha Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, EUA) e analisados utilizando SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e Medcalc (2024 MedCalc Software Ltd, Seoul Korea). O teste de normalidade Shapiro Wilk foi utilizado para analisar se os valores apresentavam distribuição gaussiana. As variáveis de distribuição não paramétrica foram apresentadas como medianas e valores mínimos e máximos. As variáveis de distribuição paramétrica foram apresentadas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e percentuais. O teste de Mann-Whitney e teste T Student foram utilizados para comparar as variáveis contínuas de distribuição não paramétrica e de distribuição paramétrica entre os grupos. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar a associação entre os grupos e variáveis categóricas. Para avaliar o efeito da presença de desfechos adversos sobre os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica, foi utilizado modelo linear geral (GLM), utilizando a idade gestacional no momento do diagnóstico como covariante. *Receiver operating characteristics* (ROC) curva foi utilizada para determinação do melhor valor dos parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para prever desfecho perinatal adverso composto. Após determinação do melhor valor de corte dos parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica, as respectivas variáveis foram categorizadas em nosso banco de dados para realização de regressão logística binária. Para calcular o OR de desfechos adversos compostos durante a gravidez, foi utilizada regressão logística binária. Em seguida, foi realizada regressão logística binária stepwise tipo forward, acrescentando a idade gestacional no momento do diagnóstico, para avaliar se ocorreu melhora no modelo preditivo de desfechos adversos compostos. O nível de significância para todos os testes foi $\alpha < 0,05$.

RESULTADOS

No período entre 09/2019 até 11/2022 foram avaliadas, com realização da dopplerfluxometria da AO, 138 gestantes com diagnóstico de PE, com exclusão de 7 casos devido a informações incompletas nos prontuários médicos. Para análise estatística final foram incluídos 125 casos gestantes, separadas em dois grupos de acordo com ausência de desfechos adversos (N=59) ou presença de desfechos adversos (N=66). Entre as gestantes que apresentaram desfechos adversos 41 cursaram com crise hipertensiva, 13 injúria hepática, 09 injúrias do SNC, um caso de injúria renal e 26 outros desfechos adversos. Na atual amostra houve gestantes com mais de um desfecho adverso (Figura 2). Quando analisado o grupo total de gestantes observou-se efeito significativo com a idade gestacional no momento do exame ($p=0.004$), pressão arterial sistólica (PAS) ($p<0.001$), pressão arterial diastólica (PAD) ($p<0.001$) e valor do FullPIERS ($p=0.038$). As gestantes com desfecho adverso apresentaram menor idade gestacional no momento do exame (31.5 vs 33.6 semanas, $p=0.004$), maior pressão arterial sistólica (160 vs 140 mmHg, $p<0.001$), maior pressão arterial diastólica (100 vs 90 mmHg, $p<0.001$) e maior FullPIERS (1.65 vs 0.80, $p=0.038$). Não foi observado efeito significativo do grupo estudado sobre a idade materna ($p=0.141$), número de gestações ($p=0.882$), paridade ($p=0.564$), número de abortamentos prévios ($p=0.374$), frequência cardíaca materna ($p=0.299$). Não foi observada associação significativa do grupo estudado sobre etnia ($p=0.395$), prevalência de dor torácica ($p=0.366$) e dispneia ($p=0.570$) no momento do exame (Tabela 1). Foi observado níveis significativamente maiores da creatinina ($p=0.001$) e menores de saturação de O₂ ($p=0.026$) no grupo das gestantes com desfechos adversos e não se observou diferença significativa entre os grupos com e sem desfechos adversos quanto aos níveis de plaquetas ($p=0.805$), TGO ($p=0.984$), TGP ($p=0.528$) e proteinúria ($p=0.730$) no momento do exame (Tabela 2).

Foi criado um modelo linear geral para avaliar o efeito da presença de desfechos adversos sobre os índices DAO de pacientes com PE, utilizando idade gestacional no momento do diagnóstico como covariante. Observou-se que a idade gestacional no momento do exame exerceu efeito significativo sobre o P2 ($p=0.047$). A idade gestacional não exerceu efeito significativo sobre o IR ($p=0.966$), IP ($p=0.665$), PVS ($p=0.147$), RPV ($p=0.827$) e VDF ($p=0.055$) (Figura S1-S6). Observou-se efeito significativo da presença de desfecho adverso sobre PVS ($p=0.001$), P2 ($p<0.0001$) e VDF ($p<0.0001$). As gestantes com presença de desfecho adverso apresentaram maiores valores do PVS (31.3 vs 25.5 cm/seg, $p=0.001$), P2 (24.8 vs 16.1 cm/seg, $p<0.0001$) e VDF (9.63 vs 7.74 cm/seg, $p<0.0001$) que as pacientes sem

desfecho adverso. Não foi observado efeito da presença de desfecho adverso sobre IR ($p=0.403$), IP ($p=0.155$) e RPV ($p=0.196$) (Tabela 3).

Foi realizada curva ROC para determinar a melhor sensibilidade e o melhor valor de corte do PVS, P2, VDF e score FullPIERS para prever desfecho adverso composto (Tabela 4 e Figuras S7-S10).

O PVS foi um preditor significativo fraco (AUC: 0.66, IC 95% 0.56-0.75, $p=0.002$) para identificar desfecho adverso composto. O PVS igual a 29.3 cm/seg foi capaz de identificar corretamente 59.0 % das gestantes com pré-eclâmpsia que desenvolveram desfecho adverso composto com uma taxa de falso positivo de 32% (Tabela 4 e Figura S7).

O P2 foi um preditor significativo moderado (AUC: 0.71, IC 95% 0.61-0.81, $p<0.0001$) para identificar desfecho adverso composto. O P2 igual a 21.2 cm/seg, foi capaz de identificar corretamente 70.0 % das gestantes com PE que desenvolveram desfecho adverso composto com uma taxa de falso positivo de 31% (Tabela 4 e Figura S8).

O VDF foi um preditor significativo fraco (AUC: 0.66, IC 95% 0.56-0.76, $p=0.002$) para identificar desfecho adverso composto. O VDF final igual a 8.04 cm/seg, foi capaz de identificar corretamente 74.0 % das gestantes com PE que desenvolveram desfecho adverso composto com uma taxa de falso positivo de 42% (Tabela 4 e Figura S9).

O score FullPIERS foi um preditor significativo fraco (AUC: 0.64, IC 95% 0.55-0.74, $p=0.005$) para identificar desfecho adverso composto. O score FullPIERS igual a 1.45%, foi capaz de identificar corretamente 59.0 % das gestantes com PE que desenvolveram desfecho adverso composto com uma taxa de falso positivo de 27% (Tabela 4 e Figura S10).

Foi realizada comparação entre os pares das curvas ROC PVS, P2, VDF e FullPIERS. Observou-se diferença significativa entre a curva ROC PVS vs ROC P2 (diferença entre as áreas: 0.052, IC 95% 0.008-0.096, $p=0.020$) (Figura S11). Não foi observada diferença significativa entre as curvas ROC FullPIERS vs PVS ($p=0.750$), curvas ROC FullPIERS vs P2 ($p=0.207$), curvas ROC FullPIERS vs EDV ($p=0.785$), curvas ROC PVS vs EDV ($p=0.962$), curvas ROC P2 vs VDF P1 ($p=0.061$).

Utilizando os melhores valores de corte determinados pela curva ROC, foi criado um modelo de regressão logística binária para avaliar se alteração no PVS, P2, VDF, score FullPIERS são preditores de resultados adversos compostos, em pacientes com PE. O PVS [OR:3.04, IC 95% (1.45-6.33), $p=0.003$], P2 [OR:4.48, IC 95% (2.10-9.55), $p<0.0001$], VDF [OR:3.92, IC 95% (1.84-8.34), $p<0.0001$] e score FullPIERS [OR: 3.88, IC 95% (1.82-8.26),

p<0.0001] foram preditores significativos para desfechos adversos compostos em pacientes com pré-eclâmpsia (Tabela 5).

Posteriormente, foi criado um modelo de regressão logística binária do tipo Stepwise, acrescentando a idade gestacional no momento do diagnóstico, para avaliar se ocorreu melhora no modelo preditivo de desfechos adversos compostos. Após inclusão da idade gestacional no momento do exame, foi observado melhora na capacidade preditiva do PVS [OR:3.70, IC 95% (1.68-8.15),p=0.001], P2 [OR:5.73, IC 95% (2.50-13.11), p<0.0001], VDF [OR:4.85, IC 95% (2.14-10.97), p=0.002] para predição de desfechos adversos compostos. A idade gestacional não melhorou a capacidade preditiva do score FullPIERS [OR: 3.19, IC 95% (1.45-6.98)., P=0.004] (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Principais achados

O estudo evidenciou que a idade gestacional exerceu efeito significativo somente sobre os índices Doppler da artéria oftálmica P2. A presença de desfecho adverso influenciou significativamente somente nos valores dos índices Doppler PVS, P2, VDF e modelo fullPIERS que demonstraram valores mais elevados em relação ao grupo de gestantes com PE sem desfechos adversos. O índice Doppler que demonstrou melhor efeito preditor de desfechos adversos compostos na população estudada foi o P2, com efeito moderado quando adotado o valor igual a 21.2 cm/seg (OR:3.04 IC95% entre 1.45 e 6.33). O índice P2 também foi capaz de identificar corretamente 70% das gestantes com PE que evoluíram para desfechos adversos compostos com taxa de falso positivo de 30%. Já o PVS, VDF e FullPIERS foram fracos preditores de desfechos adversos nas gestantes com PE. Quando associada a idade gestacional no momento do diagnóstico, observou-se melhora da capacidade preditora dos desfechos adversos compostos nos três índices Doppler, PVS, P2 e VDF, com destaque para o índice P2 cujo OR atingiu 5.73 (IC95% 2.50 a 13.11). A idade gestacional não influenciou na performance do Score FullPIERS na predição dos desfechos adversos compostos.

Comparação com estudos prévios

Há na literatura poucos estudos que analisaram o DAO na predição de desfechos adversos em gestantes portadoras de PE. O primeiro investigou a associação entre o IR DAO e evidência clínica de encefalopatia posterior reversível (EPR) em 112 gestantes portadoras de

pré-eclâmpsia grave. O índice IR apresentou área sob a curva ROC de 0.810 +/- 0,039 (IC 95%: 0,742 a 0,895; $p < 0,0001$) quando adotado valores de IR < 0.56 , com forte associação com evidência clínica de EPR, com *OR* 12,677 (95% CI: 4.08 a 39.39; $p < 0,0001$). Os autores concluíram que o DAO é um biomarcador relevante de EPR na pré-eclâmpsia, porém estes achados não foram confirmados no estudo atual onde o IR não se apresentou como bom preditor de desfechos adversos maternos incluindo os desfechos do sistema nervoso central. Vale ressaltar que nos estudos de performance diagnóstico da PE o IR é um índice Doppler de baixa acurácia quando comparado com outros índices como o P2 e RPV.(13,14,16,17,19)

Em outro estudo tipo coorte foi proposta a análise de associação do índice Doppler da artéria oftálmica RPV e desfechos adversos maternos e dos recém-nascidos em uma população de gestantes internadas com pré-eclâmpsia forma grave, usando como parâmetros de anormalidade RPV entre 0,79 e 0,98 e outro corte de alta anormalidade se $RPV > 0,99$. Nesta análise os autores demonstraram que o DAO com corte de $PR \geq 0,99$ na pré-eclâmpsia pode identificar mulheres com risco aumentado de resultados maternos adversos e gestações com maior risco de parto prematuro.(34) Os resultados obtidos não estão de acordo com os achados do atual estudo, onde o RPV não se mostrou um índice preditor de desfechos adversos e isso provavelmente deve-se ao fato do parâmetro de corte usado no nosso estudo ter sido inferior. (26)

Na coorte original de desenvolvimento do modelo fullPIERS, o modelo apresentou um bom desempenho na predição de desfechos maternos adversos (área sob a curva ROC 0.88, 95%IC 0,84-0,92). (12,30,31) Porém, novos estudos demonstram uma queda de performance para predição de desfecho adverso pelo modelo fullPIERS, o que está de acordo com o estudo atual onde o modelo fullPIERS foi preditor fraco de desfechos adversos compostos, sem interferência da idade gestacional no momento do diagnóstico. (32,33) Semelhante ao *PARROT trial*, observamos no atual estudo uma performance preditora fraca de desfecho adverso materno em relação ao estudo original. (12,33) Acreditamos que tal redução de performance deve-se ao diferente manejo da PE. Uma vez que habitualmente não conduzimos de forma expectante pacientes com PE com maior potencial de gravidade, o número de casos que evoluem com desfecho materno adverso é menor, tal qual foi sugerido por Ukah *et al.* (30,31) Essa diferença na condução do tratamento pode ter influenciado os resultados do nosso estudo. Portanto, é crucial considerar essas variáveis ao comparar os resultados com estudos anteriores.

Implicações clínicas e de pesquisa

Atualmente não temos diretrizes que incluem a avaliação de parâmetros Doppler da artéria oftálmica na predição de desfecho materno adverso. Este estudo apresenta uma contribuição para o uso do DAO como biomarcador de desfechos adversos em gestantes internadas com pré-eclâmpsia, além de fornece informações relevantes sobre a circulação arterial cerebral de pequeno calibre cujo acesso por exame de imagem como a angiotomografia ou ressonância magnética com contraste é limitado durante o período gestacional. Sabendo que a PE e eclampsia podem levar a sequelas graves ou até mesmo a morte materna, torna-se relevante propor novos métodos preditores que seja mais acessíveis a população em geral.

A utilização de marcadores bioquímicos não faz parte da realidade dos países em desenvolvimento. Com isso, a utilização de ferramentas de baixo custo que consiga prever desfecho adverso materno pode ser uma boa estratégia para redução da morbimortalidade materna. Assim, a ultrassonografia, por ser uma ferramenta amplamente difundida com maior facilidade de implementação com políticas de treinamento e capacitação de profissionais da área para a execução da avaliação do DAO.

A necessidade de estudos mais aprofundados é evidente quando se trata da predição de desfechos maternos adversos em pacientes hospitalizadas com diagnóstico de pré-eclâmpsia, utilizando parâmetros de Doppler das artérias oftálmicas. Idealmente, essa investigação deve ser realizada em um cenário prospectivo e, se possível, cego.

Pontos fortes e limitações

Um dos pontos fortes do atual estudo é modelo prospectivo com número amostral satisfatório para responder a hipótese de performance preditora do método DAO e modelo fullPIERS na predição de desfecho materno adverso em pacientes internadas com diagnóstico de PE. Outro ponto forte foi o cegamento dos médicos assistencialistas na internação das gestantes aos dados obtidos pelo DAO e valores do fullPIERS, ou seja, o resultado da avaliação dos parâmetros não influenciou na condução dos casos, o que reduz o viés de interpretação e tomada de decisão. Os dados DAO foram obtidos por profissionais treinados na técnica há mais de 10 anos, já com curva de aprendizado solidificada, além de cálculo da média dos dois olhos em grupo de mulheres não tabagistas e sem outras doenças vasculares como o diabetes mellitus e lúpus eritematoso sistêmico que podem interferir nos valores do DAO (34,35,36).

A principal limitação do atual estudo foi o número reduzido de desfechos adversos nas gestantes portadoras de PE, o que pode ter influenciado nos resultados finais de predição dos índices Doppler e modelo fullPIERS na população estudada. Portanto, a expansão do estudo com envolvimento de diferentes Centros Médicos torna-se ponto importante para obtenção de resultados mais robustos que apoiem uma futura recomendação forte destes testes preditores, para futura viabilização da implementação em larga escala, visando atender a grande lacuna em questão, necessidade de redução da morbimortalidade materna frente a população com PE.

Conclusão

O índice Doppler da artéria oftálmica PVS, P2 e VDF, bem como o modelo fullPIERS foram capazes de prever os desfechos adversos maternos em mulheres internadas com quadro de PE. O P2 foi o índice que apresentou melhor taxa de predição de desfechos adversos maternos quando adotado o valor de P2 maior ou igual a 21.2 cm/seg com capacidade de identificar os eventos adversos na ordem de 70% com taxa de FP de 30%. A associação da idade gestacional, no momento diagnóstico, com o P2 melhorou a capacidade preditora dos desfechos adversos.

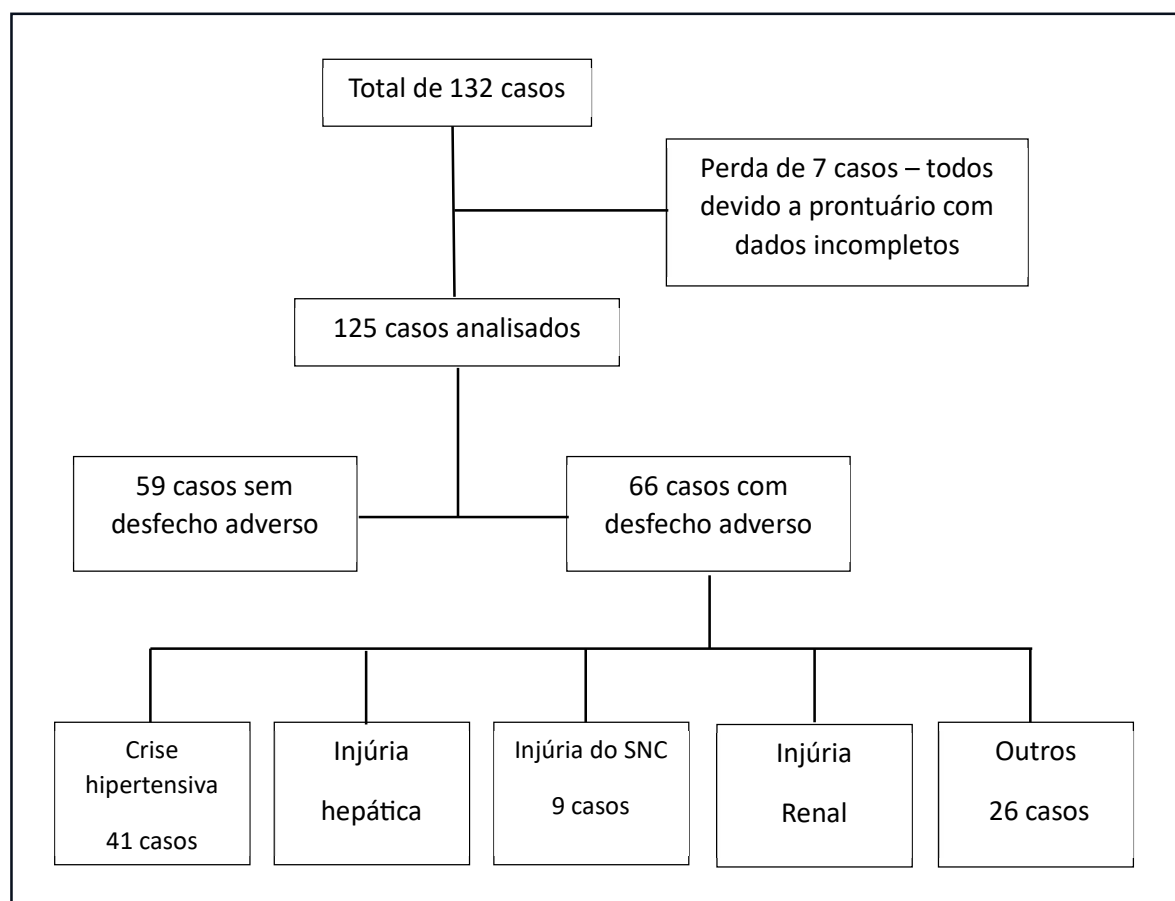


Figura 2: Fluxograma dos pacientes do estudo demonstrando o número de casos desde a inclusão até o aparecimento dos desfechos ao longo da internação hospitalar. Houve casos que evoluíram com mais de um desfecho, o que justifica a somatória de 90 desfechos adversos na amostra estudada.

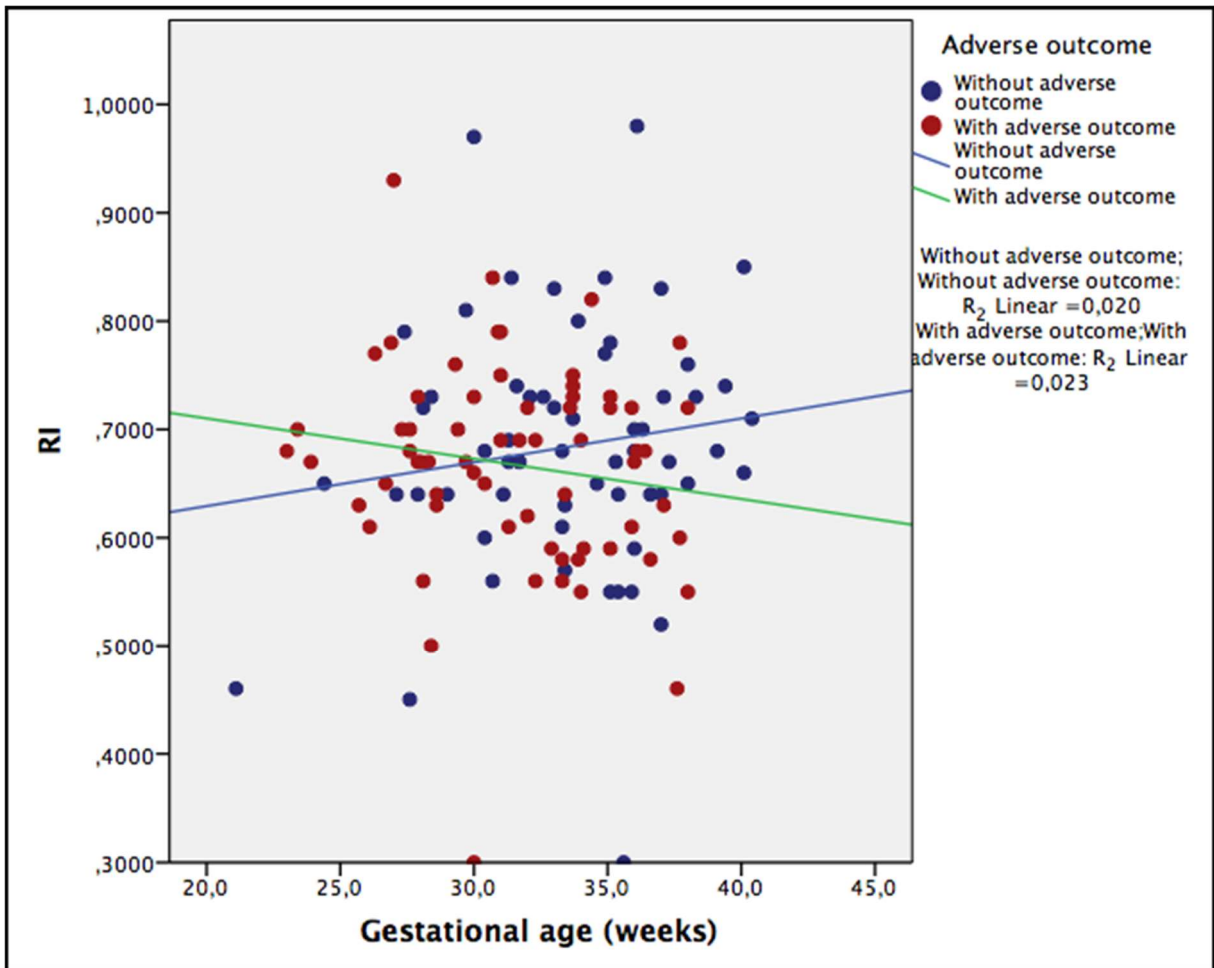


Figura S1: Efeito da presença de desfecho adverso sobre o índice de resistência da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

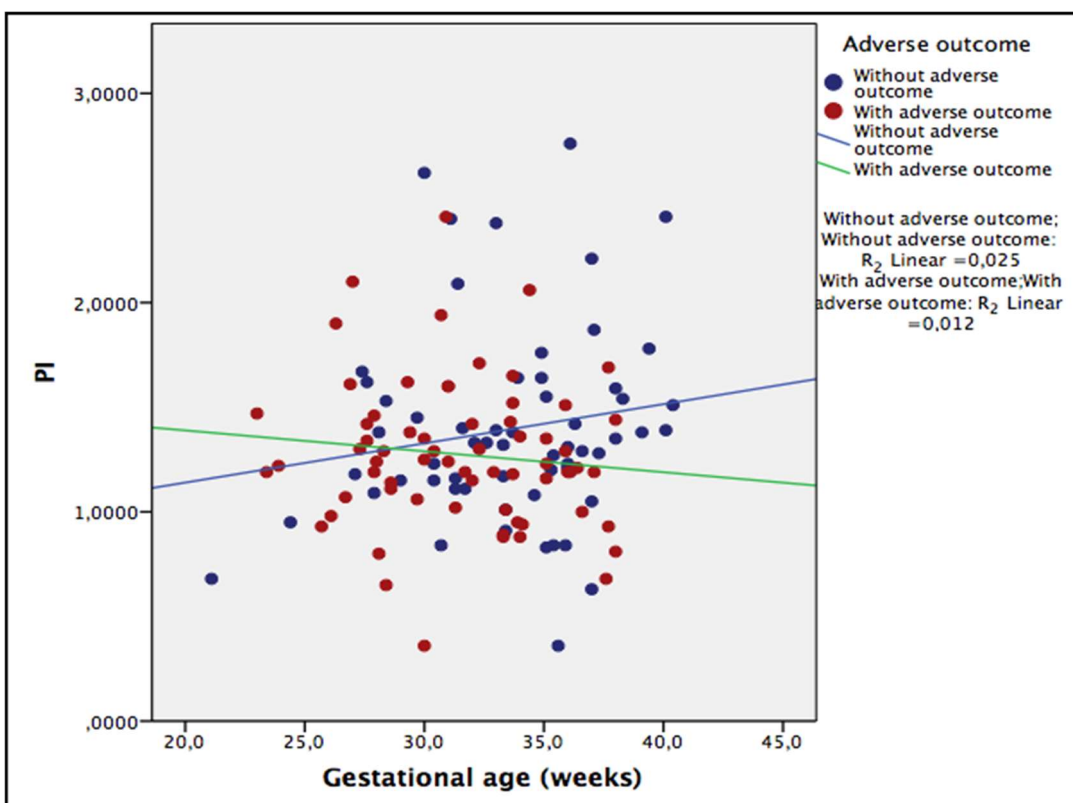


Figura S2: Efeito da presença de desfecho adverso sobre o índice de pulsatilidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

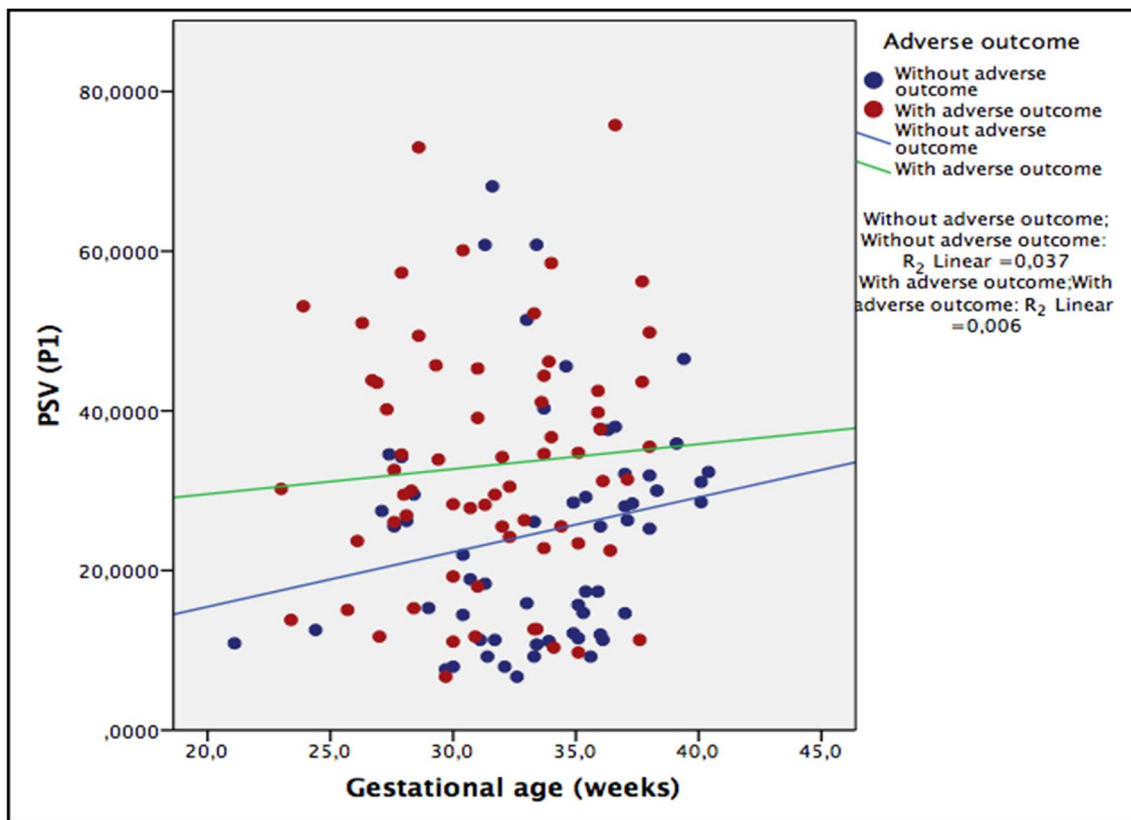


Figura S3: Efeito da presença de desfecho adverso sobre o primeiro pico de velocidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

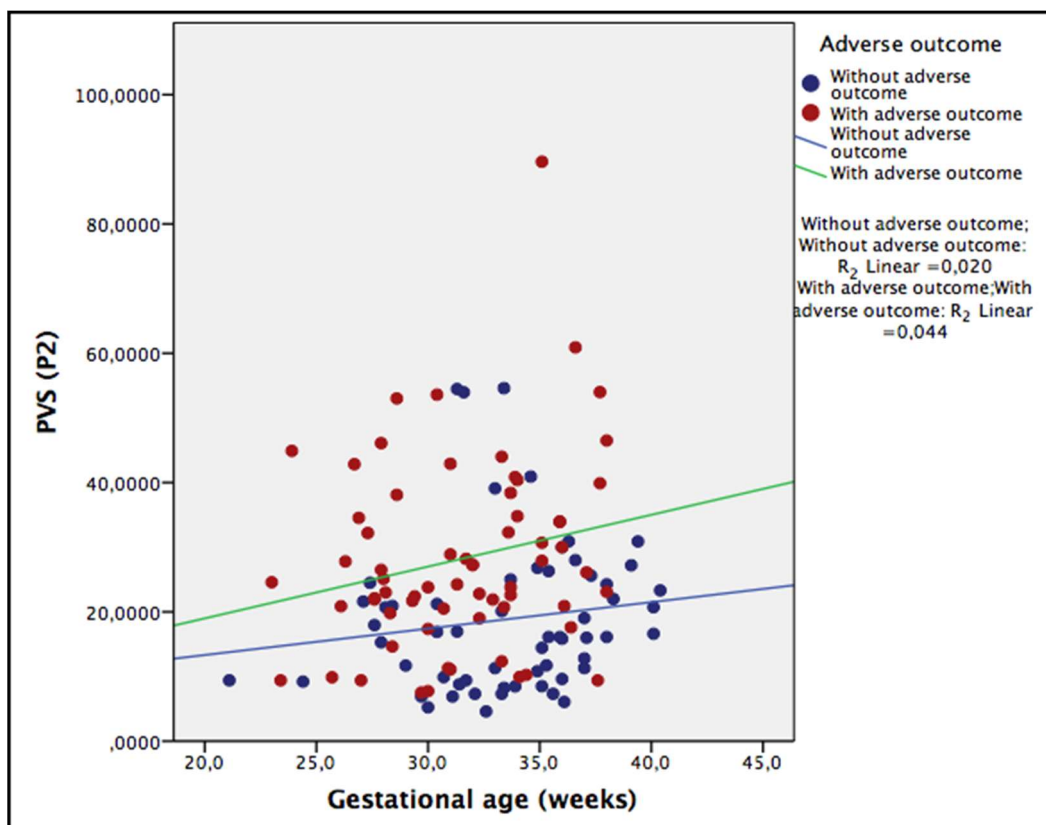


Figura S4: Efeito da presença de desfecho adverso sobre o segundo pico de velocidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

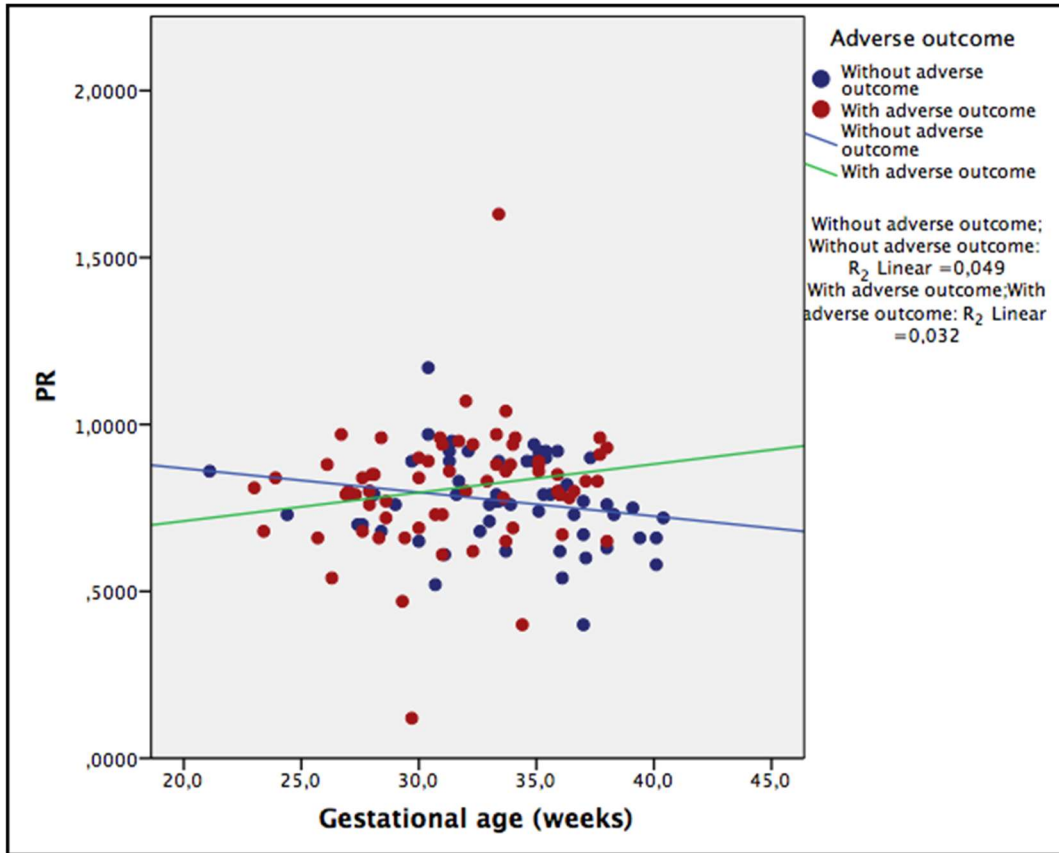


Figura S5: Efeito da presença de desfecho adverso sobre a razão dos picos de velocidade da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

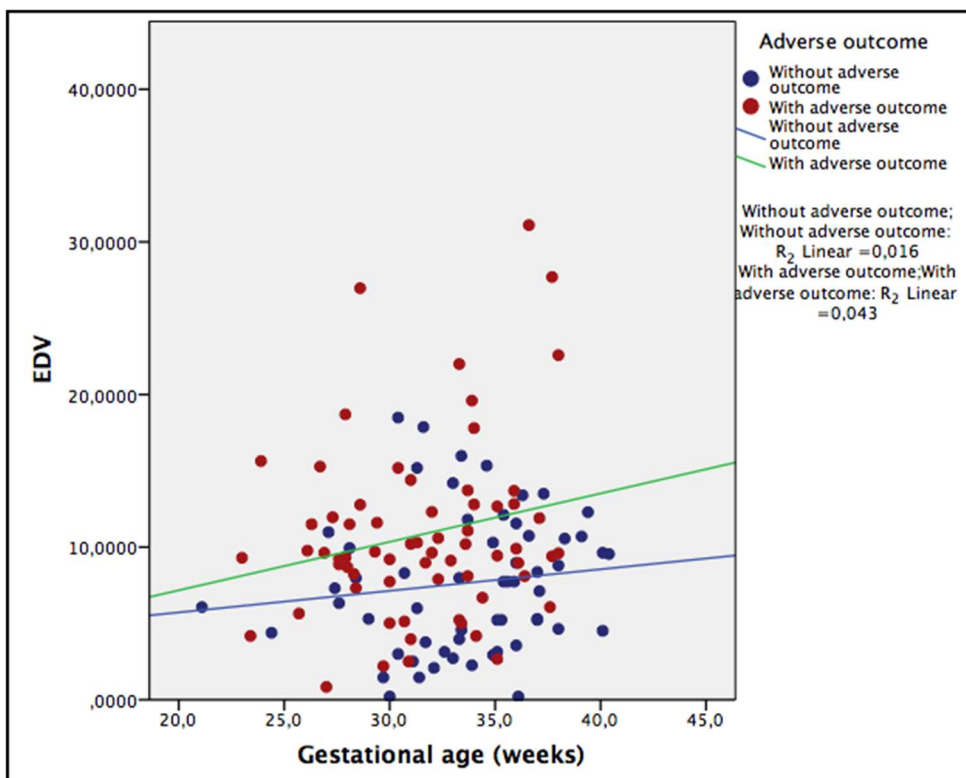


Figura S6: Efeito da presença de desfecho adverso sobre a velocidade diastólica final da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

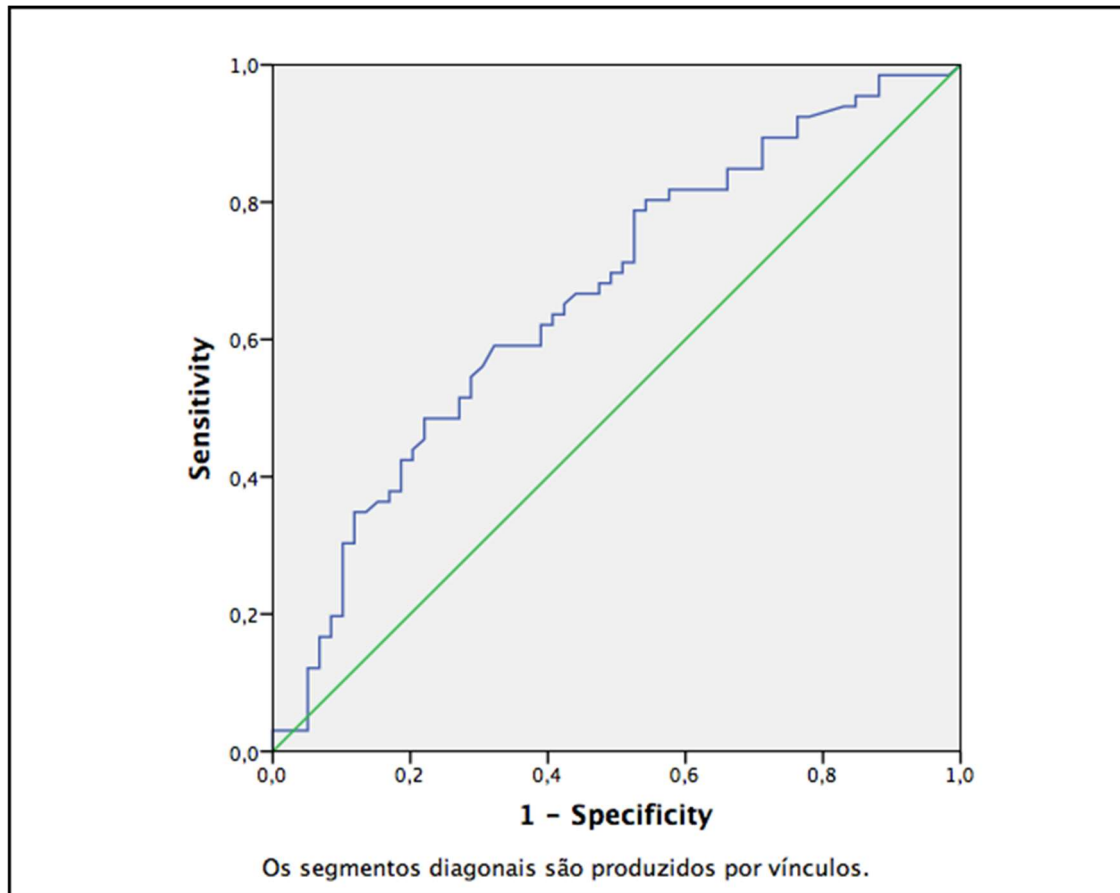


Figura S7: Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor do primeiro pico de velocidade sistólico (PVS P1) da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para prever desfecho perinatal adverso composto. *Área sob a curva: 0.66, $p=0.002$, IC 95%= 0.56-0.75

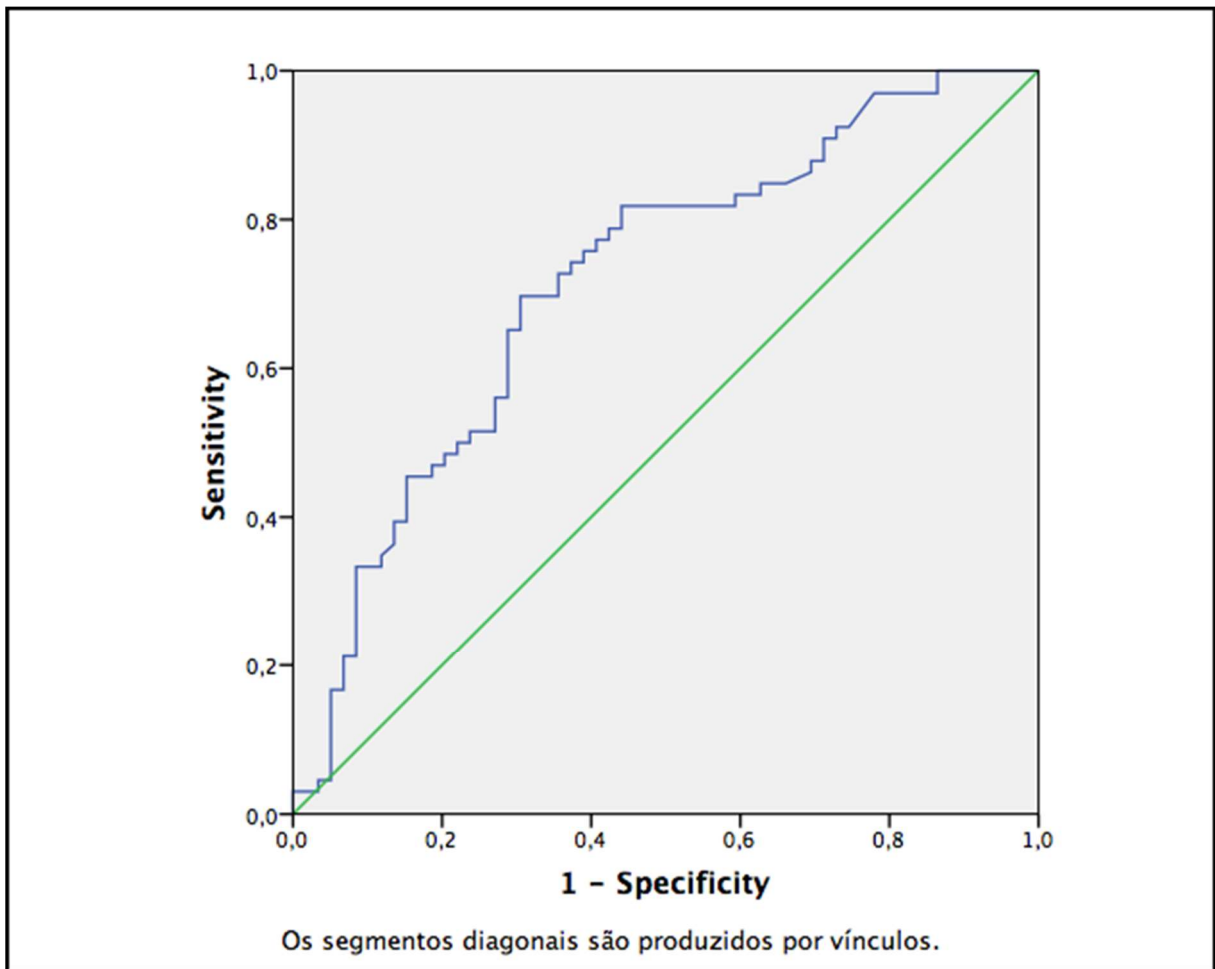


Figura S8: Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor do segundo pico de velocidade sistólico (PVS P2) da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para predizer desfecho perinatal adverso composto. *Área sob a curva: 0.71, $p < 0.0001$, IC 95%= 0.62-0.80

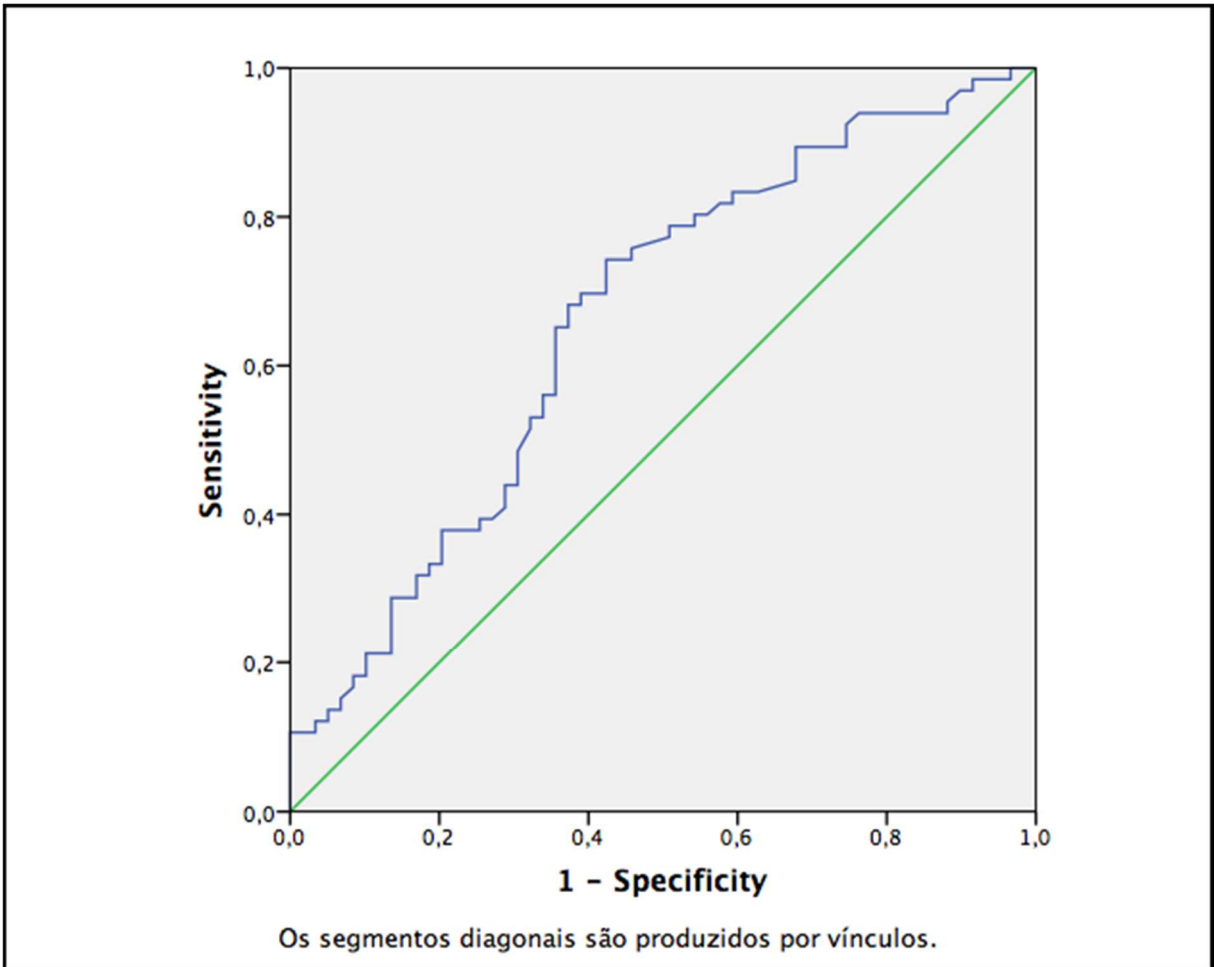


Figura S9: Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor do pico diastólico final da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia para prever desfecho perinatal adverso composto. *Área sob a curva: 0.66, $p=0.002$, IC 95%= 0.56-0.76

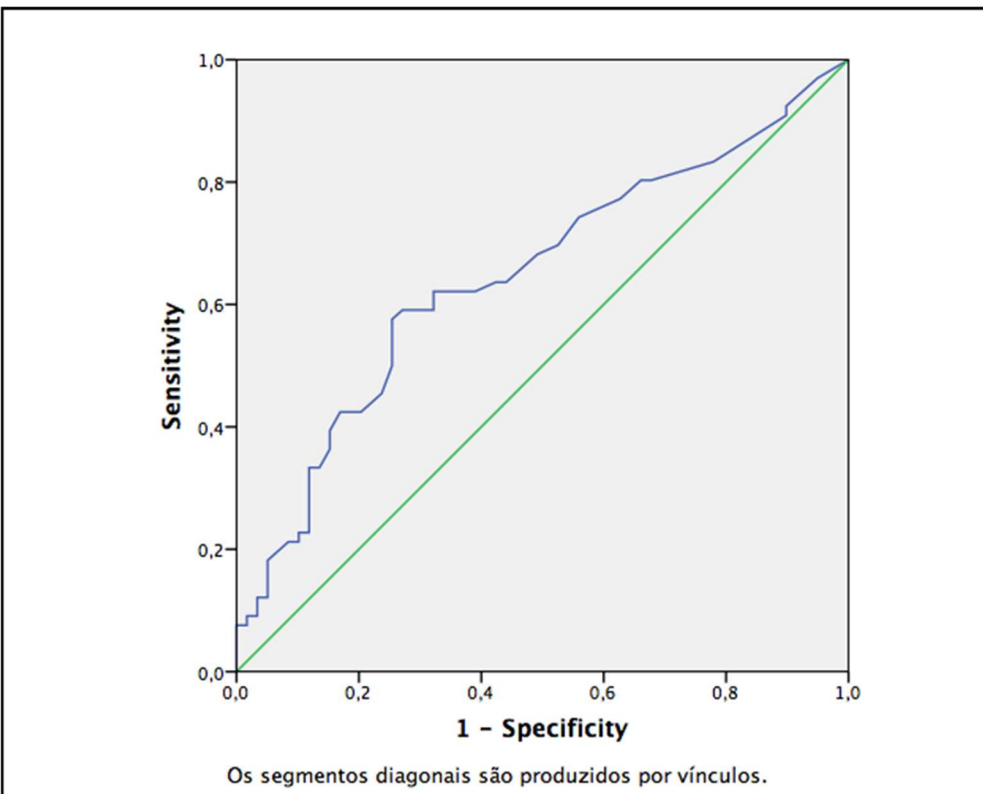


Figura S10: Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor score fullPIERS, em pacientes com pré-eclâmpsia, para predizer desfecho perinatal adverso composto. *Área sob a curva: 0.64, $p=0.005$, IC 95%= 0.55-0.74

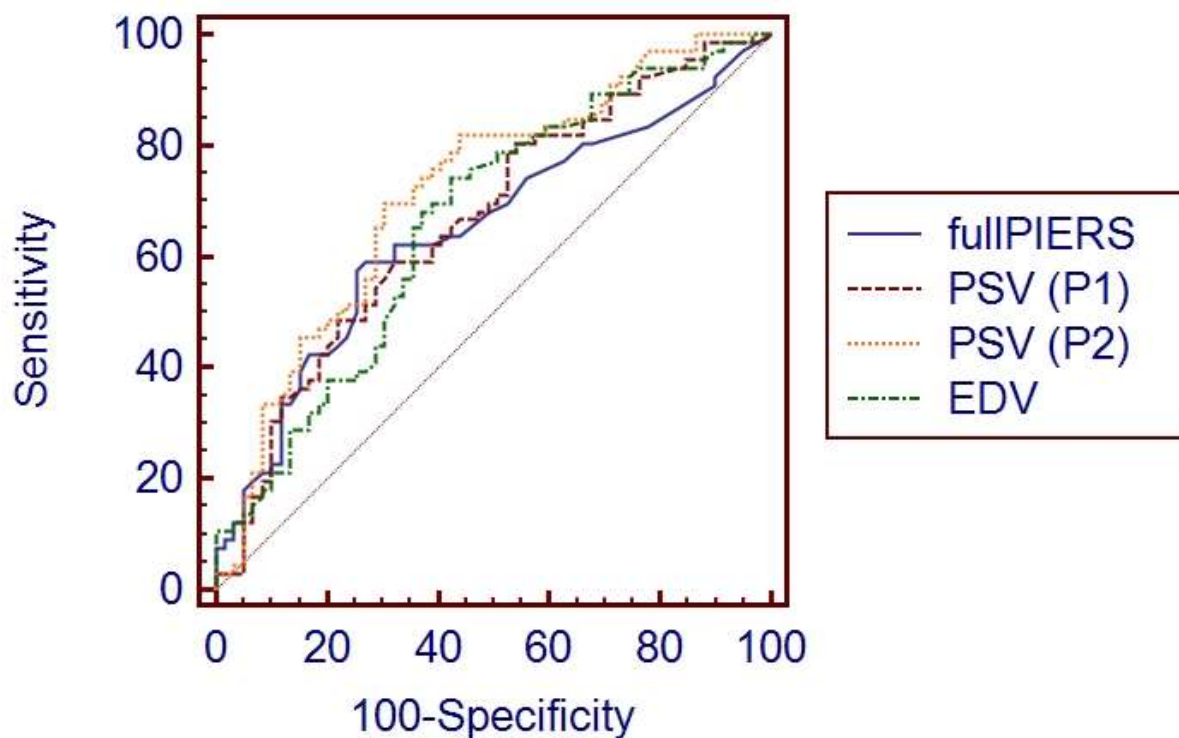


Figura S11: Comparação entre Receiver operating characteristics (ROC) curva para determinação do melhor valor score Full-PIERS, PVS (P1), PVS (P2) e EDV em pacientes com pré-eclâmpsia, para predizer desfecho materno adverso composto.

Tabela 1: Características clínicas das gestantes que realizaram Doppler de artérias oftálmicas, com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que apresentaram e não apresentaram desfechos adversos durante a gestação.

Variável	PE com desfecho adverso (66)	PE sem desfecho adverso (59)	p
Idade (anos)	29.0 (17.0-44.0)	33.0 (16.0-44.0)	0.141 <i>f</i>
Etnia			0.395 <i>∂</i>
Branco	45.5% (30/66)	49.2% (29/59)	
Negro	13.6%	20.3% (12/59)	
Pardo	40.9% (27/66)	30.5% (18/59)	
Gestações	1.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-4.0)	0.882 <i>f</i>
Paridade	0.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.564 <i>f</i>
Aborto	0.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.374 <i>f</i>
Idade gestacional (semanas)	31.5 (3.9)	33.6 (4.0)	0.004 †
PAS	160.0 (100.0-200.0)	140 (100.0-150.0)	< 0.001 <i>f</i>
PAD	100.0 (70.0-120.0)	90.0 (60.0-108.0)	< 0.001 <i>f</i>
Frequência Cardíaca (bpm)	86.2 (14.5)	83.9 (10.0)	0.299 †
Dor torácica	4.5% (3/66)	1.7% (1/59)	0.366 <i>∂</i>
Dispneia	7.6% (5/66)	5.1% (3/59)	0.570 <i>∂</i>
FullPIERS	1.65 (0.1-74.9)	0.80 (0.1-14.9)	0.038 <i>f</i>

PE: pré-eclâmpsia, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; bpm: batimentos por minuto. Teste T Student †: média (desvio padrão); Mann-Whitney *f*: mediana (mínimo-máximo); Qui-quadrado *∂*: % (n/N). p<0.05.

Tabela 2: Características laboratoriais das gestantes que realizaram Doppler de artérias oftálmicas, com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que apresentaram e não apresentaram desfechos adversos durante a gestação.

Variável	PE com desfecho adverso (66)	PE sem desfecho adverso (59)	p
Plaquetas	199527 (79166)	202644 (58770)	0.805 †
TGO (UI/L)	21.3 (6.3-1042)	22.2 (10.4-364)	0.984 <i>f</i>
TGP (UI/L)	20.6 (6.3-430)	17.0 (5.3-564)	0.528 <i>f</i>
Creatinina (mg/dl)	0.74 (0.40-1.53)	0.63 (0.40-1.51)	0.001 <i>f</i>
Saturação O2	97.0 (90.0-99.0)	98.0 (95.0-100.0)	0.026 <i>f</i>
Proteinúria	89.8% (53/59)	87.9% (58/66)	0.730 <i>∂</i>

TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP Transaminase glutâmico-pirúvica; O2: Oxigênio. PE: pré-eclâmpsia, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; bpm: batimentos por minuto. Teste T Student †: média (desvio padrão); Mann-Whitney *f*: mediana (mínimo-máximo); Qui-quadrado *∂*: % (n/N). p<0.05.

Tabela 3: Efeito da presença de desfechos adversos sobre os índices Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia.

Variável	PE com desfecho adverso		PE sem desfecho adverso	
	(66)	(59)	<i>p f</i>	<i>p †</i>
IR	0.67 (0.30-0.93)	0.68 (0.30-0.98)	0.404	0.403
IP	1.23 (0.36-2.41)	1.33 (0.36-2.76)	0.198	0.155
PVS (cm/seg)	31.3 (6.69-75.8)	25.5 (6.69-68.1)	0.002	0.001
P2 (cm/seg)	24.8 (7.53-89.6)	16.1 (4.60-54.6)	<0.001	<0.0001
RPV	0.83 (0.12-1.63)	0.77 (0.40-1.17)	0.068	0.196
VDF (cm/seg)	9.63 (0.84-31.1)	7.74 (0.21-18.5)	0.002	<0.0001

PE: pré-eclâmpsia; IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; PVS: pico de velocidade sistólico; P2: segundo pico de velocidade sistólica; RPV: razão dos picos de velocidade; VDF: velocidade diastólica final. Modelo Linear geral †: efeito da presença de desfecho adverso sobre os índices Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica, utilizando a idade gestacional no momento do exame como covariante; Mann-Whitney *f*: mediana (mínimo-máximo); $p < 0.05$.

Tabela 4: Melhor valor do primeiro pico de velocidade sistólico (PVS P1), segundo pico de velocidade sistólico (PVS P2), velocidade diastólica final (EDV) da artéria oftálmica e score FullPIERS, em pacientes com pré-eclâmpsia, para predizer desfecho perinatal adverso composto.

Variável	Valore								
	corde	AUC	IC 95%	Sensibilidade	Especificidade	FP	LHR +	LHR -	p
PVS P1	29.3	0.66	0.56-0.75	0.59	0.68	0.32	1.84	0.60	0.002
PVS P2	21.6	0.71	0.21-0.52	0.70	0.69	0.31	2.28	0.44	<0.0001
EDV	8.04	0.66	0.56-0.76	0.74	0.58	0.42	1.76	0.45	0.002
FullPIERS	1.45	0.64	0.55-0.74	0.59	0.73	0.27	2.19	0.56	0.005

AUC: área sob a curva; LHR+: valor de verossimilhança positivo; LHR-: valor de verossimilhança negativo; PVS P1: primeiro pico de velocidade sistólico; PVS P2: segundo pico de velocidade sistólico; EDV: velocidade diastólica final. ROC curve. $P < 0.05$

Tabela 5: Risco para desenvolvimento de desfechos adversos compostos, considerando alteração do primeiro pico de velocidade sistólico (PVS), segundo pico de velocidade sistólico (P2), velocidade diastólica final (EDV) da artéria oftálmica e score FullPIERS, em pacientes com pré-eclâmpsia.

Variável	OR (IC 95%), p	aOR (IC 95%), p
PVS	3.04 (1.45-6.33), p=0.003	3.70 (1.68-8.15), p=0.001
P2	4.48 (2.10-9.55), p<0.0001	5.73 (2.50-13.11), p<0.0001
EDV	3.92 (1.84-8.34), p<0.0001	4.85 (2.14-10.97), p=0.002
FullPIERS	3.88 (1.82-8.26), p<0.0001	3.19 (1.45-6.98), p=0.004

PVS: primeiro pico de velocidade sistólico; P2: segundo pico de velocidade sistólico; EDV: velocidade diastólica final. OR: odds ratio; aOR: odds ratio ajustado pela idade gestacional no momento da realização do exame. Regressão Logística Binária Stepwise. p<0.05

Referências

- 1- WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>. 2011 Novembro.
- 2- Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009; p. 130-137.
- 3- Ananth CV, Vintzileos AM. Medically Indicated Preterm Birth: Recognizing the Importance of the Problem. *Clinics in Perinatology*. 2008; p. 53-67.
- 4- Wagner J, Barac S, Garovic VD. Hypertensive Pregnancy Disorders: Current Concepts. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007 July; p. 560-566.
- 5- 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. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
- 6- Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet*. 2006;**368**(9542):1189–1200. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69380-X.
- 7- ACOG Practice Bulletin No.202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;**133**(1):1.
- 8- Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;**27**:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.
- 9- Binder J, Palmrich P, Kalafat E, Haberl C, Schirwani N, Pateisky P, et al. Longitudinal assessment of angiogenic markers in prediction of adverse outcome in women with confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2023 Dezembro; p. 843-851.
- 10- Antonia Lorenz-Meyer L, Thoma J, Scherfeld V, Sroka D, Aigner A, Henrich W, Verlohren S. The sFlt-1/PlGF-ratio and the risk of preeclampsia-related adverse outcomes in subsequent pregnancies with signs and symptoms of a preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2024 Jul **3**;37:101140. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101140. Epub ahead of print. PMID: 38964026.

- 11- Hennessy A, Tran TH, Sasikumar SN, Al-Falahi Z. Machine learning, advanced data analysis, and a role in pregnancy care? How can we help improve preeclampsia outcomes? *Pregnancy Hypertens.* 2024 Jun 13;37:101137. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101137. Epub ahead of print. PMID: 38875933.
- 12- von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011 Jan 15;377(9761):219-27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61351-7. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21185591.
- 13- Nicolaidis KH, Sarno M, Wright A. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1098-S1101. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.039. Epub 2021 Apr 24. PMID: 34292158
- 14- Diniz ALD, Paes MMBM. Ophthalmic artery Doppler in hypertensive pregnancies: Small vessel, many possibilities. *BJOG.* 2023 Jan;130(1):118-119. doi: 10.1111/1471-0528.17318. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36274059.
- 15- Diniz ALD, Meneses VFSC, Freitas MAR, Paes MMBM, Naves WU, Sass N. Performance of ophthalmic artery Doppler velocimetry in the complementary diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):9078-9085. doi: 10.1080/14767058.2021.2014452. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35099350
- 16- de Oliveira CA, de Sá RAM, Velarde LGC, da Silva C, do Vale Netto. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2013; p. 609-616.
- 17- Diniz ALD, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2008; p. 216-220.
- 18- Mansukhani T, Wright A, Arechvo A, Laich A, Iglesias M, Charakida M, Nicolaidis KH. Ophthalmic artery Doppler at 36 weeks' gestation in prediction of pre-eclampsia: validation and update of previous model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024 Feb;63(2):230-236. doi: 10.1002/uog.27464. Epub 2024 Jan 12. PMID: 37616530.
- 19- de Melo PFMV, Roeber L, Mendonça TMS, da Silva Costa F, Rolnik DL, Diniz ALD. Ophthalmic artery Doppler in the complementary diagnosis of preeclampsia: a

- systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 May 12;23(1):343. doi: 10.1186/s12884-023-05656-9. PMID: 37173625; PMCID: PMC10176747.
- 20-** Gonser M, Vonzun L, Ochsenbein-Kölbl N. Ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia: insights from hemodynamic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jul;58(1):145-147. doi: 10.1002/uog.23665. PMID: 34028931.
- 21-** Lau KGY, Kountouris E, Salazar-Rios L, Nicolaides KH, Kametas NA. Prediction of adverse outcome by ophthalmic artery Doppler and angiogenic markers in pregnancies with new onset hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2023 Dec;34:110-115. doi: 10.1016/j.preghy.2023.10.001. Epub 2023 Nov 4. PMID: 37925874.
- 22-** Nakatsuka , Takata , Tada , Kudo. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women. *J Ultrasound Med*. 2002: p. 309-313.
- 23-** Chaves MTP, Martins-Costa S, Oppermann MLDR, et al. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:242–246.
- 24-** Freitas MAR, Costa AV, Medeiros LA, et al. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212763.
- 25-** 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 Aug;39(8):1527-1535. doi: 10.1002/jum.15241. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32049383.
- 26-** Chaves MTP, Martins-Costa S, Oppermann MLDR, Palma Dias R, Magno V, Peña JA, Ramos JGL. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct;10:242-246. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.006. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29107602.
- 27-** Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010 Jan;55(1):189-93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143586. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19948984.
- 28-** Sarno M, Wright A, Vieira N, Sapantzoglou I, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):600-606. doi:

- 10.1002/uog.23517. Epub 2021 Mar 15. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Mar;59(3):407. doi: 10.1002/uog.24878. PMID: 33073902.
- 29-** Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, et al. Color Doppler Flow Imaging of the Normal and Abnormal Orbit. *Radiology.* 1989 Novembro: p. 511-516.
- 30-** Ukah UV, Payne B, Karjalainen H, Kortelainen E, Seed PT, Conti-Ramsden FI, et al. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension.* 2018 January: p. 42-50.
- 31-** Ukah UV, Payne BA, Hutcheon JA, Chappell LC, Seed PT, Conti-Ramsden FI, et al. Placental growth factor for the prognosis of women with preeclampsia (fullPIERS model extension): context matters. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2020: p. 1-9.
- 32-** Hadley E, Poole A, Herrera S. 472: external validation of the fullPIERS (preeclampsia integrate estimate of risk) model. *Obstet Gynecol.* 2016: p. S259-S260.
- 33-** Hurrell A, Sparkes J, Duhig K, Seed PT, Myers J, Battersby C, et al. Placental growth fActor Repeat sampling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with suscepTed pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PARROT-2). *Trials.* 2022: p. 1-12.
- 34-** dos Anjos Gde F, Diniz AL, dos Santos MC, Damian NG. Estudo do perfil hemodinâmico da artéria oftálmica em gestantes com diabetes mellitus gestacional [Study of ophthalmic artery hemodynamic pattern in pregnant women with gestational diabetes mellitus]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012 Oct;34(10):473-7. Portuguese. doi: 10.1590/s0100-72032012001000007. PMID: 23288225.
- 35-** de Fátima Ribeiro Dos Anjos G, de Freitas MAR, Dos Santos MCA, Diniz ALD. Doppler Indices of the Ophthalmic Artery in Pregnant Women With Pregestational Diabetes Mellitus With and Without Retinopathy. *J Ultrasound Med.* 2021 Feb;40(2):251-257. doi: 10.1002/jum.15393. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686859.
- 36-** de Freitas MA, Diniz AL, Dos Santos MC, Taliberti BH, Ranza R. Hiperperfusão no território orbital de gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico [Orbital territory hyperperfusion in pregnant women with systemic lupus erythematosus]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009 Nov;31(11):534-9. Portuguese. doi: 10.1590/s0100-72032009001100002. PMID: 20084323.

5. REFERÊNCIAS

- ANANTH, C. V.; VINTZILEOS, A. M. Medically Indicated Preterm Birth: Recognizing the Importance of the Problem. **Clinics in Perinatology**, 35, n. 1, 2008. 53-67.
- AYAZ, T. et al. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. **European Journal of Radiology**, 46, June 2002. 244-249.
- BARBOSA, A. S. et al. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. **Hypertension**, 55, January 2010. 189-193.
- BELFORT, et al. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, March 1999. 601-606.
- BELFORT, M. A.; CLARK, S. L.; BAHA, S. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. **Obstetrical and Gynecological Survey**, 61, n. 10, 2006. 655-665.
- BELFORT, M. A.; SAADE, G. R. Retinal vasospasm associated with visual disturbance in preeclampsia: Color flow doppler findings. **Am J Obstet Gynecol**, 169, n. 3, September 1993. 523-525.
- BILL, A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. **Physiological Reviews**, 55, n. 3, July 1975. 383-417.
- BINDER, J. et al. Prognostic Value of Angiogenic Markers in Pregnant Women With Chronic Hypertension. **Journal of the American Heart Association**, 10, 2021. 1-15.
- BINDER, J. et al. Longitudinal assessment of angiogenic markers in prediction of adverse outcome in women with confirmed pre-eclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, 62, n. 6, Dezembro 2023. 843-851.
- CAMPBELL, S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. **SONOGRAPHY IN OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**, 2013. 213-229.
- CERDEIRA, A. S. et al. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 is placentally derived in normal pregnancy: First in vivo evidence. **Pregnancy Hypertension**, Abril 2019. 145-147.
- CERRI, G. G.; MÓLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. **Doppler**. 1ª. ed. São Paulo: Sarvier, v. I, 1996. 33-52 p.
- CHAPPELL, L. C. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, 27 May 2021. 1-14.
- CHAVES, M. T. P. et al. Maternal ophthalmic artery doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy. **Pregnancy Hypertension**, October 2017.
- DE OLIVEIRA, C. A. et al. Changes in ophthalmic artery Doppler indices in hypertensive disorders during pregnancy. **J Ultrasound Med**, n. 32, 2013. 609-616.

- DINIZ, A. L. D. et al. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. **Radiol Bras**, 37, 2004. 287-290.
- DINIZ, A. L. D. et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, 2008. 216-220.
- DINIZ, A. L. D. et al. Performance of ophthalmic artery Doppler velocimetry in the complementary diagnosis of preeclampsia. **THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE**, Jan 2022. 1-8.
- DOWSWELL, T. et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev.**, 2015: CD000934.
- DRÖGE, L. A. et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. **Hypertension**, 77, n. 2, Fevereiro 2021. 461-471.
- DULEY, L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. **Seminars in Perinatology**, 33, n. 3, 2009. 130-137.
- ERICKSON, S. J. et al. Color Doppler Flow Imaging of the Normal and Abnormal Orbit. **Radiology**, 173, Novembro 1989. 511-516.
- GRAUPNER, O. et al. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. **MATERNAL-FETAL MEDICINE**, Novembro 2019.
- HADLEY, E.; POOLE, A.; HERRERA, S. 472: external validation of the fullPIERS (preeclampsia integrate estimate of risk) model. **Obstet Gynecol**, 214, n. 1, 2016. S259-S260.
- HANGIANDREOU, N. J. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. **Radiographics**, 2003. 1-15.
- HANSEN, et al. Transcranial doppler findings of cerebral vasospasm in preeclampsia. **J Matern Fetal Med**, July 1996. 194-200.
- HATA, ; HATA, ; MORITAKE,. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. **Am J Obstet Gynecol**, 177, 1997. 174-178.
- HURRELL, A. et al. Placental growth factor Repeat sampling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with suspected pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PARROT-2). **Trials**, 2022. 1-12.
- LAU, K. G. Y. et al. Prediction of adverse outcome by ophthalmic artery Doppler and angiogenic markers in pregnancies with new onset hypertension. **Pregnancy Hypertension**, October 2023. 110-115.
- MATIAS, D. S. et al. Ophthalmic Artery Doppler Velocimetric Values in Pregnant Women at Risk for Preeclampsia. **J Ultrasound Med**, 31, March 2012. 1659-1664.

- MELO, P. F. M. V. D. et al. Ophthalmic artery Doppler in the complementary diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, May 2023. 1-11.
- MENZIES, J. et al. The Canadian Hypertension Society and National High Blood Pressure Education Program criteria for severe pre-eclampsia do not uniformly predict adverse outcomes. **Hypertension in Pregnancy**, 2007. 447-462.
- NAKATSUKA, et al. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women. **J Ultrasound Med**, 21, 2002. 309-313.
- NÉMETH, et al. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. **Journal of Clinical Ultrasound**, 30, n. 6, July 2002. 332-335.
- OHNO, Y. et al. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. **The American College of Obstetricians and Gynecologists**, 94, n. 3, September 1999. 361-363.
- OLATUNJI, R. B. et al. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in pre-eclampsia in Southwestern Nigeria. **International Journal of Women's Health**, Julho 2015. 723-734.
- PEGUERO, A. et al. Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study. **BJOG**, 128, 2021. 158–165.
- REDDY, M. et al. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet Gyneco**, 59, 2022. 596-605.
- RISKIN-MASHIAH, et al. Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, December 2002. 1667-1672.
- ROBERGE, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, February 2017. 110-120.
- SANTOS, H. C. O.; AMARAL, W. N.; TACON, K. C. B. A história da ultrassonografia no Brasil e no mundo. **EFDeportes.com, Revista Digital**, 2012. Disponível em: <<https://www.efdeportes.com/efd167/a-historia-da-ultrassonografia.htm>>.
- SCHMIDT, L. J. et al. A machine-learning-based algorithm improves prediction of preeclampsia-associated adverse outcomes. **Am J Obstet Gynecol**, 227, n. 1, Jul 2022. 77.e1-77.e30.
- SENN, B. C. et al. Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. **Ger J Ophthalmol**, November 1996. 386-391.
- SOUNDARARAJAN, R. et al. Real life outpatient biomarker use in management of hypertensive pregnancies in third trimester in a low resource SeTting: ROBUST study. **Pregnancy Hypertension**, Março 2021. 97-103.
- STEEGERS, E. A. P. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, 376, August 2010. 631-644.

- SURESH, S. et al. The additive role of angiogenic markers for women with confirmed preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, 228, n. 5, May 2023. 573.e1-573.e11.
- TAKATA, ; NAKATSUKA, ; KUDO,. Diferential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. **Obstet Gynecol**, 100, November 2002. 931-939.
- THANGARATINAM, S. et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. **BJOG**, 113, n. 4, April 2006. 369-378.
- THANGARATINAM, S. et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. **BMC Medicine**, 2017. 1-11.
- UKAH, U. V. et al. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia. **Pregnancy Hypertension**, January 2018. 42-50.
- UKAH, U. V. et al. Placental growth factor for the prognosis of women with preeclampsia (fullPIERS model extension): context matters. **BMC Pregnancy and Childbirth**, 2020. 1-9.
- VERLOHREN, S. et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, Dezembro 2021. 42-50.
- VILLALAIN, C. et al. Prediction of Delivery Within 7 Days After Diagnosis of Early Onset Preeclampsia Using Machine-Learning Models. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 2022. 1-9.
- VON DADELSZEN, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. **The Lancet**, 377, January 2011. 219-227.
- VON DADELSZEN, P. et al. The Community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) cluster randomised trials in Mozambique, Pakistan, and India: an individual participant-level meta-analysis. **The Lancet**, 396, August 2020. 553-563.
- WAGNER, J.; BARAC, S.; GAROVIC, V. D. Hypertensive Pregnancy Disorders: Current Concepts. **The Journal of Clinical Hypertension**, 9, n. 7, July 2007. 560-566.
- WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>, Novembro 2011.
- WHO, W. H. O. Maternal mortality. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>, September 2019.
- ZATIK, et al. Comparison of cerebral blood flow velocity as measured in preeclamptic, healthy pregnant, and nonpregnant women by transcranial Doppler sonography. **Gynecol Obstet Invest**, 51, 2001. 223-227.
- ZEISLER, H. et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. **The New England Journal of Medicine**, 374, n. 1, Janeiro 2016. 13-22.

APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha de pesquisa

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Estudo da performance do doppler da artéria oftálmica e modelo fullPIERS como métodos preditores de desfechos adversos em mulheres com pré-eclâmpsia

Data da coleta dos dados: ____ / ____ / ____

Número/código da paciente:

Endereço:

Idade:

Cor:

Peso:

Altura:

IMC:

G ____ P ____ A ____

Idade gestacional:

Pré-eclâmpsia grave

Proteinúria:

Antecedentes Pessoais:

Comorbidades:

Medicações em uso:

PA:

Pulso:

TGO:

TGP:

Plaquetas:

Creatinina:

Sat O₂:

Dor torácica ou dispneia:

fullPIERS: _____

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica:

IR: _____ (Índice de Resistência)

IP: _____ (Índice de Pulsatilidade)

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

P2: _____ (Segundo pico de Velocidade Sistólica)

RPV: _____ (Razão entre Picos de Velocidade)

VDF: _____ (Velocidade Diastólica Final)

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a para participar da pesquisa intitulada **“Estudo da performance do doppler da artéria oftálmica e modelo fullPIERS como métodos preditores de desfechos adversos em mulheres com pré-eclâmpsia”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Angélica Lemos Debs Diniz e Welington Ued Naves.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender como está o fluxo sanguíneo nas artérias que nutrem os olhos e o cérebro de mulheres que estão com pré-eclâmpsia precoce grave. Você, participante, será submetida a exames clínicos com medida de pressão arterial e questionário básico, bem como será submetida ao estudo das artérias do olho e do cérebro através de exame de ultrassonografia. Estes exames poderão trazer uma pequena ardência se o gel entrar nos olhos, mas colocaremos uma quantidade mínima de gel, com limpeza delicada a seguir, para que a ardência não ocorra.

O exame das artérias dos olhos e cérebro será realizado durante a sua internação em momento oportuno. Você ficará deitada numa maca e colocaremos o transdutor de ultrassom na sua pálpebra e na parte lateral da cabeça para o estudo. Isso não mudará o seu estado atual de saúde. Já os exames de sangue serão utilizados os que você coletou na internação.

Há risco de o participante ser identificado, porém iremos usar numeração de cada um dos participantes para que isso não ocorra. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Pedimos permissão para ter acesso ao seu prontuário com o objetivo de anotarmos os dados dos exames laboratoriais e outros dados complementares, caso necessário. Sua privacidade será rigidamente mantida e seus dados pessoais não serão divulgados fora do escopo desta pesquisa.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Você será indenizado diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Welington Ued Naves na Maternidade da Universidade Federal de Uberlândia, telefone: 34-3218-2680, Avenida Pará, 1720. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com

Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131.

Uberlândia, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do pesquisador: _____

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

Participante da pesquisa: _____

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Emprego do estudo Doppler da artéria oftálmica como método preditor de desfechos adversos em mulheres com pré-eclâmpsia baseado no modelo Full-piers

Pesquisador: ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14170619.9.1001.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.578.879

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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